

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Přírodovědecká fakulta

**Problematika kojení a vývoje imunitního systému u
člověka**

Bakalářská práce

Markéta Spěváková

Školitelka: Mgr. Dagmar Riegert Bystřická, Ph.D.; Genlabs s.r.o.

České Budějovice 2019

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Spěváková, M. 2019: Problematika kojení a vývoje imunitního systému u člověka. [The issue of breastfeeding and the development of the immune system in humans, Bachelor Thesis, in Czech] -53 p., Faculty of Science, University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic.

ANNOTATION

The aim of this work is to evaluate breastfeeding along with the timing of complementary feeding of infants as a possible way of food allergy prevention. The first part of the thesis deals with the human immune system development and the factors which play a crucial role in this problematics. The next part is dedicated to breastfeeding and it describes the composition of breast milk and its immunological importance. The last part deals with the pathophysiology of food allergies and food intolerance.

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích, 17. 4. 2019

.....

Na tomto místě bych ráda poděkovala své vedoucí práce Mgr. Dagmar Riegert Bystřické, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady a za veškerý čas, který byla ochotná mně a mé práci věnovat. V neposlední řadě děkuji své rodině, příteli a přátelům za podporu v době studia, bez které by tato práce jistě jen těžko vznikala.

Obsah

Úvod	1
1. IMUNITNÍ SYSTÉM A JEHO VÝVOJ	2
1.1 Imunitní systém	2
1.2 Vývoj imunitního systému	2
1.2.1 Před narozením	2
1.2.2 Po narození	3
1.3 Faktory ovlivňující vývoj imunitního systému	5
1.3.1 Mikrobiální expozice	6
1.3.2 Mikroby střeva	7
1.3.3 Výživa	8
1.3.4 Antibiotická léčba	8
2 MATEŘSKÉ MLÉKO	10
2.1 Doporučení světové zdravotnické organizace (WHO)	10
2.2 Složení mateřského mléka	10
2.2.1 Bílkoviny	11
2.2.2 Tuky	11
2.2.3 Sacharidy	11
2.2.4 Vitamíny	11
2.2.5 Minerály	12
2.3 Imunologický význam mateřského mléka	12
2.3.1 Imunitní buňky mateřského mléka	12
2.3.2 Antimikrobiální složky mateřského mléka	14
2.3.3 Protizánětlivé složky mateřského mléka	15
2.3.4 Mikroflóra mateřského mléka	15
2.3.5 Informační molekuly mateřského mléka	16
3 POTRAVINOVÉ ALERGIE	18
3.1 Potravinové alergený	18

3.2	Patofyziologie potravinové alergie.....	18
3.2.1	Slizniční imunita.....	19
3.2.2	Orální tolerance	20
3.2.3	IgE mechanismus alergické reakce.....	21
3.2.4	Non-IgE mechanismy potravinové alergie	22
3.2.5	Smíšené potravinové alergie.....	22
3.3	Dědičnost a potravinové alergie	23
3.4	Diagnostika potravinových alergií	23
4	POTRAVINOVÉ INTOLERANCE.....	25
4.1	Laktózová intolerace	25
4.2	Diagnostika potravinové intolerance.....	26
5	PREVENCE POTRAVINOVÝCH ALERGIÍ	27
5.1	Vývoj prevence potravinových alergií	27
5.2	Načasování zavedení komplementární stravy (příkrmu) kojenců.....	28
5.2.1	Toleranční okno	29
5.3	Indukce orální tolerance prostřednictvím laktace	29
5.3.1	Role CD4 ⁺ Foxp3 ⁺ T regulačních lymfocytů	30
5.3.2	Protilátky obsažené v mateřském mléce.....	30
5.3.3	Exozomy – komunikace mezi matkou a dítětem.....	31
5.3.4	microRNA obsažená v mateřském mléku	31
5.4	Hygienická hypotéza vzniku alergie	32
6	DISKUZE.....	33
7	ZÁVĚR.....	36
8	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	37
9	SEZNAM TABULEK	52
10	SEZNAM OBRÁZKŮ	53

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

BCR	receptor B lymfocytů pro antigen
CXC	označení chemokinů s vnořenou aminokyselinou
DCs	dendritické buňky
ESPGHAN	Evropská společnost pro gastroenterologii, hepatologii a výživu
FcεRI	vysokoafinní receptor pro Fc oblast imunoglobulinu E
FcRn	nenonatální receptor pro Fc fragment
FoxP3+	Forkhead box protein 3-pozitivní
GATA-3	transkripční faktor
GIT	gastrointestinální trakt
IFN	interferon
IgA	imunoglobulin A
IgE	imunoglobulin E
IgG	imunoglobulin G
IgM	imunoglobulin M
IL-1	interleukin 1
IL-10	interleukin 10
IL-13	interleukin 13
IL-4	interleukin 4
IL-6	interleukin 6
IL-8	interleukin 8
IS	imunitní systém
LEAP	Learning Early About Peanut
MHC	hlavní histokompatibilitní komplex
MM	mateřské mléko

NK	přírozený zabiják, přírozeně cytotoxické
non-IgE-PA	potravinové alergie nezprostředkované pomocí IgE
PA	potravinová alergie
PI	potravinová intolerance
PP	Peyerovy pláty
sIgA	sekreční IgA
TGF	transformující růstový faktor
T reg	regulační T lymfocyty
Th	pomocné T lymfocyty
TLR	toll like receptor
TNF	faktor nekrotizující nádory
UNICEF	Dětský fond Organizace spojených národů
WHO	Světová zdravotnická organizace

Úvod

Vývoj imunitního systému člověka není zdaleka ukončen jeho narozením, ale podstupuje také další postnatální vývoj. Imunita se vyvíjí pod vlivem řady vnitřních i vnějších faktorů. Právě výživa je jeden z vnějších faktorů, který může významně ovlivnit vývoj imunity dítěte.

Cílem této práce je zhodnocení faktoru kojení jako možnosti prevence vzniku potravinových alergií v souvislosti s načasováním zavedení komplementární stravy kojenci. Mateřské mléko představuje stále nejvíce ideální formu výživy v prvních měsících života, a to z mnoha důvodů. Je to jeho dostupnost, ideální teplota, nutriční hodnota a je ekonomicky nenáročné. Proč ho tedy nevyužít?

Výskyt alergií v populaci v poslední době raketově stoupá. Ne jinak je tomu i u potravinových alergií. V současné době se uvádí, že potravinové alergie postihují až 7 % dětí a až 5 % dospělých. Potravinové alergie mohou podstatně ovlivňovat jídelníček nejen dospělých, ale i dětí, a působit tak na jejich růst a vývoj. (Bělohlávková *et al.*, 2015) V dnešní době spočívá léčba alergií v potlačení příznaků a ve vyhýbaní se alergenům, nejedná se tedy o příčinnou léčbu. A právě z těchto důvodů je velmi důležitá prevence alergických onemocnění.

1. IMUNITNÍ SYSTÉM A JEHO VÝVOJ

1.1 Imunitní systém

Hlavní funkcí imunitního systému je udržování integrity organismu. Imunitní systém (IS) rozpoznává škodlivé od neškodného a chrání tím organismus před patogeny cizího i vlastního původu. Důležitou funkcí systému je tolerance k vlastním strukturám, vlastní tkáň je IS rozpoznávána a je vůči ní udržována tolerance.

Rozlišujeme dvě skupiny imunitních mechanismů. Mechanismy vrozené (nespecifické) a mechanismy specifické. Buněčná nespecifická imunita je tvořena fagocytujícími buňkami a přirozeně cytotoxickými buňkami (NK buňky), humorální složkou nespecifické imunity je komplementový systém, interferony, lektiny a další sérové proteiny. Mechanismy specifické (adaptivní) reagují na cizí struktury pomocí vysoce specifických molekul. Humorální složku specifických mechanismů představují protilátky, které jsou produkovány plazmatickými buňkami. T lymfocyty zprostředkovávají buněčně specifickou imunitu. Oba imunitní mechanismy spolupracují a tvoří tak jako jeden funkční celek.

V udržování integrity organismu hrají roli i neimunitní obranné mechanismy. Zásadní význam mají povrchy kůže a sliznic, ve kterých se tyto mechanismy uplatňují. Příkladem jsou různé chemické látky – mastné kyseliny, enzymy atd. Pro správné fungování IS je důležitá také nenarušená střevní mikroflóra.

1.2 Vývoj imunitního systému

Vývoj IS je možné rozdělit na období před narozením a po narození, v obou případech jej ovlivňuje řada vnějších i vnitřních faktorů.

1.2.1 Před narozením

1.2.1.1 Hemopoéza

Hemopoéza začíná již ve žlutkovém vāčku během 3.-4. týdne gestace. V této fázi je možné nalézt pluripotentní myeloidní a erytroidní progenitorové buňky. V 5.-6. týdnu gestace se hlavním místem krvetvorby stávají játra, která se během následujících 5 týdnů vlivem zvyšujícího se počtu jaderných buněk zvětšují. Ačkoliv dochází pouze k malé diferenciaci těchto progenitorových buněk, objevují se zde oddělené populace granulocytů a makrofágů. V 11.-12. týdnu těhotenství se progenitorové buňky přesouvají z jater do thymu, sleziny, lymfatických uzlin a kostní dřeně. Krvetvorní aktivita jater klesá ve třetím trimestru a krátce po narození je ukončena. Postupně dochází k větší diferenciaci. (Migliaccio *et al.*, 1986)

1.2.1.2 B lymfocyty

Asi v 9. týdnu těhotenství je možné detekovat ve fetálních játrech B lymfocyty, jejichž počet se postupně zvyšuje. Obdobně je tomu v omentu, struktuře, která se nachází uvnitř břišní dutiny a obsahuje volné neorganizované lymfoidní agregáty. Vývoj B lymfocytů je v omentu pouze přechodný. Ve slezině se nacházejí o něco později, ve 13.-23. týdnu gestace. (Holt *et al.*, 2000)

U progenitorové B-buňky dochází k rekombinaci genových segmentů kódujících imunoglobulinové řetězce. Buňky, které jsou autoreaktivní nebo mají nefunkční B buněčný receptor (BCR), který slouží k rozpoznávání antigenů, zanikají apoptózou. Vývoj je dokončen v sekundárních lymfatických orgánech. Část B lymfocytů se diferencuje na plazmatické a část na paměťové buňky. Plazmatické buňky jsou schopny syntetizovat imunoglobuliny. (Mocková, 2014)

1.2.1.3 Produkce imunoglobulinů

Již v 10. týdnu gestace probíhá syntéza IgG a IgM ve slezině. Hladina IgG výrazněji stoupá od 22. týdne, a to až do narození. Většina IgG pochází však od matky – podtřídy IgG1, 3 a 4 procházejí placentou od 20. týdne. Syntéza IgE byla pozorována v 11. týdnu těhotenství v játrech a plicích, kolem 21. týdne ve slezině. (Holt *et al.*, 2000)

1.2.1.4 Další komponenty imunitního systému

Kůže je mechanickou bariérou, která zabraňuje vstupu patogenů do těla. V děloze plod nepotřebuje vnější bariéru, a tak se nejvrchnější vrstva kůže (*stratum corneum*) začíná vyvíjet až ve 24. týdnu těhotenství. Funkce epidermální bariéry se plně vyvíjí přibližně ve 32.-34. týdnu gestace. (Cartlidge, 2000)

1.2.2 Po narození

Přestože novorozenci mají již kompetentní imunitní systém, který je schopný se vypořádat s infekcí a reagovat na imunizaci, stále se jejich imunitní mechanismy odlišují od dospělých. Tyto rozdíly jsou způsobeny dvěma vzájemně propojenými faktory. Prvním faktorem je neúplný vývoj imunitního systému, tzn. některé aspekty vrozeného a adaptivního IS nejsou při narození plně funkční a podstupují další vývoj. Druhým faktorem je následkem nízké expozici antigenům v době před narozením. V neposlední řadě se IS novorozence brání produkci prozánětlivých cytokinů, aby během těhotenství nedošlo k nežádoucím imunologickým reakcím mezi matkou a plodem. (Levy, 2007)

1.2.2.1 Neonatální buňky imunitního systému

Granulocyty, včetně neutrofilů a eozinofilů, hrají zásadní roli u vrozené imunitní odpovědi. Jejich počty jsou u novorozenců snižené a zároveň vykazují sniženou expresi L-selektinu a narušenou chemotaxi a transmigraci. (Smith *et al.*, 1992)

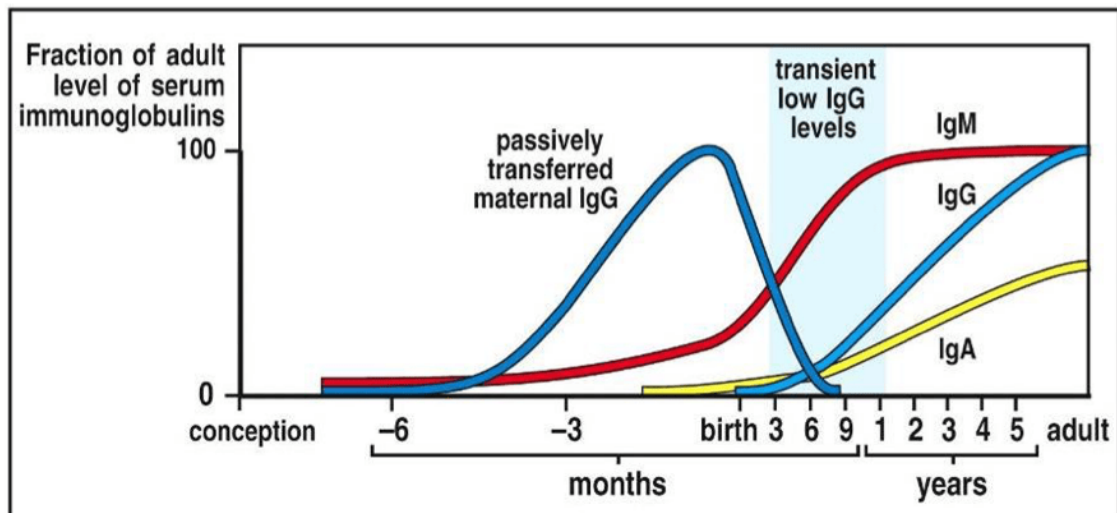
Aktivita antigen prezentujících buněk je u kojenců také nižší, stejně tak jako jejich produkce cytokinů. Stejně jako granulocyty vykazují redukovanou chemotaxi, expresi MHC II třídy a kostimulačních molekul. Kapacita fagocytózy i endocytózy je značně u těchto buněk omezena. (Martin *et al.*, 2010)

Aktivita NK buněk je v neonatálním období velice nízká, ale během prvních 5 měsíců života dosahuje téměř hodnot dospělého. Jejich vysoká cytotoxicita pravděpodobně nahrazuje nezralý adaptivní IS. (Yabuhara *et al.*, 1990)

Neonatální T buňky jsou schopné odpovídat na antigeny z prostředí, avšak produkce cytokinů je u nich v porovnání s produkcí dospělého snižená, což významně omezuje jejich funkci. (Martin *et al.*, 2010)

1.2.2.2 Produkce imunoglobulinů

Přestože fetální produkce imunoglobulinů je poměrně vysoká, narozením je syntéza Ig izotypů narušena. Polyklonální aktivátory (např. rostlinný mitogen) selhávají v indukci produkce IgA a IgG neonatálními B buňkami. Novorozenci mají velmi nízké hodnoty IgM, a ještě nižší hodnoty IgA a IgE. IgG primárně pochází od matky, ale postupně je mateřský IgG nahrazen vlastní produkcí. V tomto období dosahují IgG dočasně nízkých hodnot IgG (viz Obr. 1). Neonatální imunitní systém reaguje na antigeny produkcí převážně IgM o nízké afinitě. (Holt *et al.*, 2000)



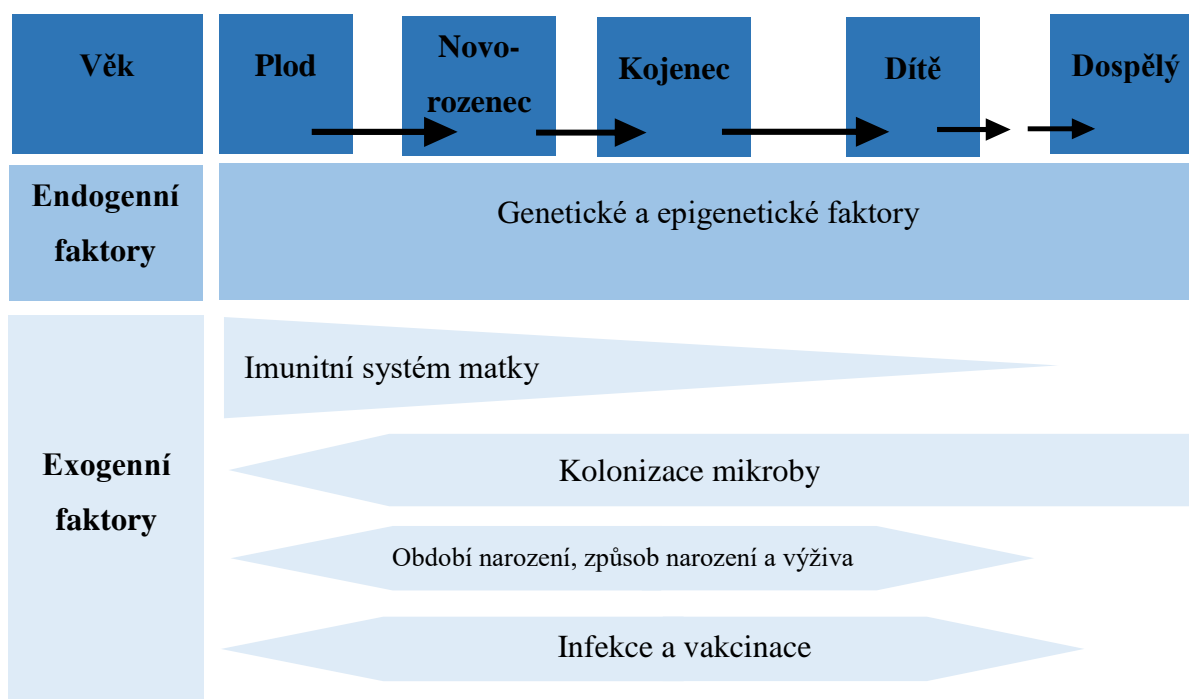
Obr. 1: Graf znázorňující produkci imunoglobulinů od početí až do dospělosti (převzato od Janeway *et al.*, 2005).

Neonatální B-buňky jsou dostatečně zralé k produkci IgE, ale potřebují k tomu exogenní signál IL-4, jehož minimální hodnoty jsou vyšší než u dospělého jedince. Tudíž minimální produkce tohoto imunoglobulinu není způsobena nezralostí B-buněk, ale nedostatkem IL-4 signálu produkovaného fetálními buňkami. Z toho vyplývá, že pomocné T-buňky nejsou ještě dostatečně zralé a neplní tak plně svou funkci. (Holt *et al.*, 2000)

Produkce imunoglobulinů na úrovni dospělého se objevuje až přibližně v 10 letech věku. (Martin *et al.*, 2010)

1.3 Faktory ovlivňující vývoj imunitního systému

Na vývoj imunitního systému plodu mají vliv endogenní faktory, tj. vrozená genetická dispozice a epigenetika, zejména u nespecifické imunity. Exogenní faktory ovlivňují spíše vývoj specifické imunity, patří k nim osídlení střeva dítěte mikroby prostřednictvím mateřského mléka, vystavení mikroorganismům a vnějším patogenům, aktivní imunizace a nutriční výživa. (Jenmalm, 2011) Všechny tyto faktory jsou přehledně shrnuty v následujícím schématu (Obr. 2).



Obr. 2: Faktory ovlivňující vývoj imunitního systému (převzato a upraveno dle Goenka & Kollmann, 2015).

1.3.1 Mikrobiální expozice

Nedostatečná mikrobiální stimulace, a to během těhotenství i po narození dítěte, může způsobovat abnormální postnatální imunologický vývoj dítěte. (Jenmalm, 2011) Vystavení běžným mikrobům v prostředí během raného dětství souvisí s další obranyschopností jedince proti imunitně zprostředkovaným onemocněním jako je např. astma nebo zánětlivé onemocnění střev. Z výzkumů dokonce vyplývá, že imunitní efekt získaný díky brzké mikrobiální expozici nadále přetrvává. (Olszak *et al.*, 2012)

Díky úzké imunologické interakci mezi matkou a dítětem mají na potomka vliv změny v mateřské imunitní regulaci, které jsou způsobeny mikrobiální expozicí matky. (Jenmalm, 2011) Je známo, že placenta umožňuje přenos signálu mezi mateřskými podněty a fetální odpovědí, k němuž dochází pomocí mikrobiální stimulace mateřských toll-like receptorů (TLR). (Conrad *et al.*, 2009) TLR rozpoznává specifické molekulární vzorce, které jsou součástí mikrobů. Stimulace různých TLR vyvolává odlišné genové exprese, které vedou nejenom k aktivaci nespecifické imunity, ale také k aktivaci antigen-specifické imunitní odpovědi. (Akira *et al.*, 2004) Mateřské signály mohou usměrnit imunitní buňky plodu během kritického bodu vývoje, kdy je plod epidemicky náchylnější vůči vlivům prostředí. (Hawrylowicz *et al.*, 2010)

Jedním z faktorů ovlivňujících postnatální vývoj imunitního systému je kolonizace sliznice střev a dýchacích cest komenzálními mikroorganismy. Sliznice střev a dýchacích cest plní důležitou roli bariéry a reguluje vyvolání imunologické tolerance. (Renz *et al.*, 2011) U dětí, které jsou během prvního roku jejich života vystaveny přirozeně se vyskytujícím alergenům a bakteriím v prostředí například zvířecím chlupům, prachu apod. , je prokazatelně nižší výskyt atopií a příznaků astmatu ve třech letech dítěte. Brzké vystavení alergenům pravděpodobně funguje jako prevence výskytu astmatu a alergií u dětí předškolního věku. (Lynch *et al.*, 2014)

1.3.2 Mikroby střeva

Mikrobiální prostředí střeva dítěte má velký vliv na jeho zdraví i v pozdějším věku. Změny či odchylky v jeho složení během novorozeneckého a kojeneckého období jsou spojovány s pediatrickými poruchami a s výskytem onemocnění v dospělosti. (Rautava *et al.*, 2012) Dříve byl začátek kolonizace střev člověka spojován až s narozením, ale tato skutečnost již byla vyvrácena. Přítomnost bakterií v placentě, pupeční šňůře a v plodové vodě ukazuje, že expozice mikrobům začíná již před porodem a dochází i ke kolonizaci střev plodu, a to pravděpodobně díky mikrobům získaným od matky. (Milani *et al.*, 2017)

Na mikrobiální kolonizaci střev má vliv hned několik významných faktorů – způsob porodu, typ stravy (mateřské mléko oproti formule) a užívání antibiotik. Dalšími, ale těžko podrobně specifikovatelnými faktory jsou vedle genetického vlivu také věk, strava, metabolický status, a životní styl matky. (Milani *et al.*, 2017)

U novorozenců je způsob porodu zásadně důležitý pro včasnou kolonizaci jejich střeva mikroorganismy. Dítě narozené vaginální cestou přichází do kontaktu s mateřskou vaginální a fekální mikrobiotou, a to vede k osídlení střev bakteriemi jako je *Lactobacillus* a *Prevotella*. Oproti tomu děti narozené císařským řezem nejsou přímo vystaveny těmto mateřským mikrobům a mnohem pravděpodobněji přijdou do styku s mikroorganismy z pokožky matky, personálu nemocnice či nemocničního prostředí. (Biasucci *et al.*, 2010)

Několik studií popisuje rozdíly ve složení mikrobioty střev dětí narozených císařským řezem od mikrobioty střev dětí, které byly porozeny přirozenou cestou, tedy vaginálně. V prvních dnech po narození císařským řezem byly u novorozenců pozorovány bakteriální kmeny *Proteobacteria* a *Firmicutes*. Kmen *Actinobacteria* se v tomto případě objevuje ve výkalech novorozence během 7 až 15 dní od porodu. Střeva mají chudší komplex bakterií a jsou méně často kolonizovány mikroorganismy jako je *Bifidobacterium* a *Bacteroides*. Naopak *Clostridium sensu stricto* a *Clostridium difficile* osidlují střeva novorozence po císařském

řezu častěji. Rozdíly v mikrobiotě mezi kojenci narozenými klasickou cestou a císařským řezem se postupně snižují, ale děti narozené císařským řezem zůstávají více heterogenní až do věku 12 měsíců. Některé přetrvávající rozdíly byly však pozorovány i v 7 letech věku. Narození císařským řezem je také spojováno s vyšším rizikem imunitních onemocnění, jako je například astma nebo alergie. (Milani *et al.*, 2017)

Gestační věk dítěte má také nezanedbatelný vliv na kolonizaci střev mikroby. Předčasně narozené děti často nemají dovyvinuté střevo a trpí různými imunitními, dýchacími a neurologickými potížemi. Také jsou vystaveny léčbě antibiotiky nebo jinými medikamenty, přičemž není výjimkou dýchání pomocí přístroje a umělá výživa podávaná mimo trávicí trakt. Všechny tyto následky předčasného narození narušují přirozený vzorec nárůstu a vývoje střevní mikroflóry. Nedonošené děti se potýkají s pozdější kolonizací střev komenzálními anaerobními bakteriemi jako je *Bifidobacterium* a *Bacteroides*. Naopak se u nich vyskytuje více Enterobacteriaceae nebo *Enterococcus*. (Hill *et al.*, 2017; Arboleya *et al.*, 2012)

1.3.3 Výživa

Typ stravy je jedním z dalších faktorů ovlivňující časnou mikrobiální kolonizaci střev a správnou gastrointestinální funkci kojence. (Milani *et al.*, 2017) Větší mikrobiální rozmanitost je sledována u dětí, které jsou krmeny formulou. Oproti tomu střeva dětí, jejichž strava je tvořena mateřským mlékem, jsou osídleny až dvojnásobným počtem buněk *Bifidobacterium* oproti formule. (Bezirtzoglou *et al.*, 2011)

Rod *Lactobacillus* má větší zastoupení u kojenců konzumujících mateřské mléko, ve kterém se zároveň vyskytuje méně potencionálních patogenů. Mezi dominující mikroby střeva dítěte stravovaného formulou patří rod *Staphylococcus*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Enterococcus* a rod *Atopobium*. Tato mikrobiální odlišnost je zapříčiněna složením stravy, protože formula obsahuje jiné cukry, bakterie a další živiny, kterými se liší od mateřského mléka. Formula také rychleji formuje mikrobiotu střev podobnou mikrobiotě, kterou disponují dospělí jedinci. (Milani *et al.*, 2017)

1.3.4 Antibiotická léčba

Antibiotika bývají podávána zejména v případě zaléčení bakteriálních infekcí. Například v rozvojových zemích, kde není optimální prenatální péče, je reálné riziko úmrtí novorozence na sepsi vyvolanou streptokoky skupiny B. K intrauterinní infekci nejčastěji dochází přesunem mikroorganismů z dolního genitálního traktu matky do dělohy. Pokud je

zjištěna infekce matky, je u ní obvykle zahájena předporodní profylaktická antibiotická léčba. (Mašata *et al.*, 2008)

Avšak antibiotická léčba provedená brzo po narození má vliv na mikrobiální kolonizaci střev. Obecně mohou antibiotika obohatit organismus o potenciálně patogenní bakterie čeledi Enterobacteriaceae, které jsou běžně rezistentní vůči beta-laktamovým antibiotikům. U předčasně narozených dětí, které podstoupily léčbu antibiotiky delší než 5 dnů, byl zjištěn signifikantně vyšší výskyt sepse, nekrotizující enterokolitidy a úmrtí. Antibiotická léčba je spojena s menší kolonizací střeva rody *Lactobacillus* a *Bifidobacterium* a zároveň se zvýšeným výskytem čeledi Enterobacteriaceae. Oproti antibiotikům se probiotická léčba obsahující *Lactobacillus acidophilus* a *Bifidobacterium infantis* ukázala jako prospěšná u dětí, které měly nízkou porodní váhu. (Gibson *et al.*, 2015)

2 MATEŘSKÉ MLÉKO

Mateřské mléko (MM) je plně přizpůsobené potřebám novorozence a je ideální formou výživy dítěte v jeho prvních měsících života. Dlouhodobé kojení má významně pozitivní přínos na další vývoj dítěte. MM modifikuje vývoj a udržování mikrobiomu v organismu. MM disponuje protizánětlivými a antimikrobiálními účinky, a proto hraje důležitou roli při obraně kojence před infekcemi. Další studie uvádějí, že kojení snižuje riziko syndromu náhlého úmrtí novorozence, diabetu, obezity nebo také leukémie. Prostřednictvím laktace je možné redukovat atopická onemocnění dítěte, ale MM má také preventivní účinek proti rakovině prsu matky. Kojení je tedy prospěšné jak pro dítě, tak pro matku. V neposlední řadě kojení podporuje psychosociální vazbu mezi matkou a dítětem. (Muntau, 2014; Binns *et al.*, 2016; American Academy of Pediatrics, 2005)

2.1 Doporučení světové zdravotnické organizace

Světová zdravotnická organizace (WHO) doporučuje první kojení do hodiny od narození dítěte, mléko tvořící se těsně před a po porodu se nazývá kolostrum (takzvané počáteční mléko). Dále by mělo následovat plné kojení do 6 měsíců a jeho pokračování spolu s vhodnou komplementární stravou do dvou let nebo i déle. (Exclusive breastfeeding for six months best for babies everywhere. In: *World Health Organization* [online])

2.2 Složení mateřského mléka

Složení MM se v průběhu laktace liší. Počáteční mléko neboli kolostrum, které je produkováno do 4. dne života, obsahuje méně tuků a sacharidů, ale zároveň více bílkovin, z nichž minimálně 50 % tvoří sekreční IgA (sIgA). Do 10. dne od porodu matka disponuje takzvaným přechodným (tranzitorním) mlékem, kde je oproti kolostru vyšší obsah tuků a sacharidů, ale nižší obsah bílkovin. Od 11. dne je produkováno zralé MM, které má vyšší energetické hodnoty než kolostrum. (Muntau, 2014)

V následující tabulce (Tab. I) je uvedeno srovnání obsahu živin v mateřském a kravském mléku.

Tab. I: Srovnání obsahu živin v mateřském a kravském mléku (převzato a přepracováno dle Muntau, 2014).

	mateřské mléko (g/100ml)	kravské mléko (g/100ml)
bílkovina	1,0	3,4
tuk	3,8	3,7
cukr	7,0	4,6
minerály	0,2	0,8
kilokalorie	66	65

2.2.1 Bílkoviny

MM obsahuje asi 1 g bílkovin ve 100 ml. Toto množství je výrazně nižší v porovnání s kravským mlékem (viz Tab. I). Ve srovnání s jinými savci je růst dítěte výrazně pomalejší, a z tohoto důvodu je i množství bílkovin v mléce nižší. Hlavními bílkovinami MM je syrovátka a kasein v poměru 70:30. V kravském mléce naopak převažuje kasein. Významnou bílkovinou MM s antimikrobiálními účinky je laktoferin. Dalšími složkami MM jsou také aminokyseliny: cystein, tyrosin, fenylalanin, taurin. (Lebl *et al.*, 2014; Ballard & Morrow, 2013)

2.2.2 Tuky

Obsah tuku v MM odpovídá kravskému mléku, avšak je značně ovlivňován stravou matky. Jsou zde obsaženy esenciální mastné kyseliny: kyselina linolová, α -linoleová a dokosaheptaenová. Lepší vstřebávání tuků z MM umožňuje v MM obsažená lipáza, která se v kravském mléku nenachází. (Muntau, 2014)

2.2.3 Sacharidy

Hlavním cukrem MM je disacharid laktóza, která podporuje růst bifidobakterií a laktobacilů ve střevní mikroflóře a zároveň inhibuje růst *E. coli*. (Lebl *et al.*, 2014) Dalšími významnými sacharidy jsou oligosacharidy, které stimulují kolonizaci střev prospěšnými mikroorganismy, redukuje kolonizaci patogeny a inhibují zánětlivé reakce. (Ballard & Morrow, 2013)

2.2.4 Vitamíny

Pokud je strava matky vyvážená, obsahuje MM dostatek vitamínů. Výjimkou jsou vitamíny D a K, které by měly být substituovány. (Muntau, 2014) Vitamín K se podává jako prevence

krvácivé poruchy. Vitamín D je klíčový prvkem v metabolismu vápníku a fosforu. Jelikož se tento vitamín přirozeně vytváří v kůži účinkem slunečního záření, není snadné určit jeho optimální denní dietní příjem. (Pracovní skupina dětské gastroenterologie a výživy, 2014)

2.2.5 Minerály

V MM je obsah minerálů relativně nízký. Z tohoto důvodu je snížena jeho osmolarita, která působí preventivně proti rozvoji hypertonické dehydratace v případě ztrát vody. (Muntau, 2014) V případě vápníků jeho dostatečné množství zajišťuje MM pouze po dobu prvních 6 měsíců života dítěte, poté musí být vápník substituován prostřednictvím příkrmů. (Pracovní skupina dětské gastroenterologie a výživy, 2014)

2.3 Imunologický význam mateřského mléka

Vedle vlastní imunity plodu, vznikající během gestace a narození, a působením IgG protilátek, získávaných placentárně od matky, dodává imunitní obranné faktory i MM. V prvních hodinách po narození je neopomenutelným zdrojem ochranných protilátek kolostrum. U některých savců (například prasat) nedochází k transplacentárnímu přenosu imunoglobulinů a j přežití mláďat je závislé právě na látkách obsažených v kolostru (mlezivu). Pokud není dodáno mlezivo, dochází k prudké infekci a sepsi. (Miler, 1980) Od 5 dnů až do 2 týdnů od narození je produkováno takzvané přechodné mléko, které sdílí některé vlastnosti s kolostrem. Po dvou týdnech je mléko ve svém složení již stabilní, a to bez větších odchylek až po zbytek laktace. (Toscano *et al.*, 2017)

MM významně podporuje zrání, diferenciaci a vývoj střevní lymfoidní tkáně novorozence. Také ovlivňuje vznik tolerance vůči antigenům prostředí a antigenům obsaženým v potravě včetně mikrobů. (Lewis *et al.*, 2017)

2.3.1 Imunitní buňky mateřského mléka

V závislosti na fázi laktace se množství leukocytů v kolostru ($\sim 4 \times 10^9$ / litr) a v mateřském mléce ($\sim 10^8$ - 10^9 / litr) odlišuje. Makrofágy (55-60 %) a neutrofilny (30-40 %) v MM převládají nad lymfocyty (5-10 %). Tyto buňky imunologicky vyplňují imunitní mezeru od narození až do doby, kdy je imunitní systém dítěte plně vyvinut. (Blewett *et al.*, 2008)

Imunitní buňky jsou v mléku přítomny díky transepiteliální migraci leukocytů do MM, které jsou v prsní žláze stimulovány specifickými cytokiny a chemokiny. (Michie, 1998) Cytokiny v mléku mají imunostimulační a imunomodulační vliv na fagocytující buňky a na lymfocyty, které jsou aktivně zapojeny do rozvoje imunitní odpovědi dítěte a hrají roli v prevenci alergií a přecitlivělostí. Mohou také podněcovat aktivaci T a B buněk, fagocytózu a prezentaci

antigenů T buňkám. Mimo jiné vyvolávají růst, diferenciaci a produkci imunoglobulinů B-buňkami, podporují proliferaci T buněk a potlačují produkci IgE. (Garofalo, 2010) Například IL-6 a TNF- α regulují funkci a vývoj prsní žlázy, IL-1 a IFN- γ mají vliv na produkci sekreční (sIgA) a na další cytokiny, které jsou produkovány prsní žlázou. IL-10 je zde obsažený ve vysokých koncentracích a má imunomodulační a protizánětlivý účinek. Podobně je tomu u TGF- β , který se podílí na produkci imunoglobulinů v prsní žláze, a dokonce díky jeho tlumivému účinku na buňky může potlačit počátek alergických onemocnění u kojenců. (Verhasselt, 2010)

Ve velkém množství jsou v mléku obsaženy takzvané CXC chemokiny, které mají mezi prvními dvěma cysteiny vmezeřenou jinou aminokyselinu (proto označení CXC). Tyto CXC chemokiny jsou potencionálními aktivátory neutrofilů. Působí chemotakticky na intraepiteliální lymfocyty a hrají důležitou roli v obraně proti bakteriálním a virovým infekcím. (Palmeira *et al.*, 2016)

2.3.1.1 Makrofágy

Makrofágy jsou fagocytární buňky, které vylučují faktory regulující imunitní reakce. (Blewett *et al.*, 2008) Izolované makrofágy MM se po inkubaci s IL-4 diferenciovaly na dendritické buňky. Tyto IL-4 stimulované buňky mají potenciální roli ve zprostředkovávání T-buněčné imunitní odpovědi u nemluvňat, protože se ukázaly jako efektivní stimulatory T-buněk. (Ichikawa *et al.*, 2003)

2.3.1.2 Neutrofily

O neutrofilech v MM toho není moc známo. Pravděpodobně ovlivňují imunitní mechanismy matky, protože jakmile jsou vylučovány do mléka, mají jen omezenou funkční kapacitu. Zdá se, že mají protizánětlivý účinek. (Blewett *et al.*, 2008)

2.3.1.3 Lymfocyty

Asi 83 % lymfocytů MM tvoří T lymfocyty, přičemž jsou zde obsaženy i složky, které T buňky aktivují. (Wirt *et al.*, 1992) Díky zjištění, že je koncentrace T buněk v mléku vyšší než v periferní krvi, předpokládá se, že i T buňky migrují. Cytotoxické T buňky (CD8⁺) se přesouvají ze sliznice do prsní žlázy. (Sabbaj *et al.*, 2005) CD4⁺ T buňky exprimují povrchový protein CD45RO, který je spojován s imunologickou pamětí. (Tuailleon *et al.*, 2009)

Více než 70 % B buněk tvoří CD27⁺IgD⁻ paměťové buňky primárně sekretující protilátky. (Tuailleon *et al.*, 2009)

2.3.2 Antimikrobiální složky mateřského mléka

Mezi antimikrobiální složky MM patří například imunoglobuliny, laktoferrin, enzymy lysozym a laktoperoxidáza, oligosacharidy, tuky, mastné kyseliny. Některé z těchto složek jsou podrobněji popsány níže.

2.3.2.1 Imunoglobulin IgA

MM je bohatým zdrojem imunoglobulinů, nejvíce pak sIgA, jehož vlastní produkce u novorozenců je jen nepatrná. sIgA je jedním z významných faktorů chránících dítě před infekcí. (Palmeira *et al.*, 2016) Novorozenci trvá až 30 dnů, než dosáhne na potřebné hodnoty IgA, do té doby je hlavním zdrojem sIgA mateřské mléko. (Minniti *et al.*, 2014) Sekreční IgA v MM je syntetizován B-buňkami, které se ze střeva matky přesouvají do prsní žlázy. Koncentrace tohoto imunoglobulinu je největší v kolostru, postupně se pak během prvního měsíce kojení snižuje, až dojde k jeho ustálení po celý zbytek laktace. (Blewett *et al.*, 2008) sIgA je také schopných zabránit nadměrné absorpci cizích antigenů na sliznici, a to pravděpodobně snižuje riziko alergické senzibilace. (Minniti *et al.*, 2014)

Po požití tohoto imunoglobulinu kojencem dochází k navázání IgA na specifické receptory na povrchu enterocytů v gastrointestinálním traktu. Kojenec je tak chráněn před vstupem antigenů přes gastrointestinální epitel. (Jêvinen *et al.*, 2000)

2.3.2.2 Laktoferin

Jednou z bílkovin MM je laktoferin, který je schopný v organismu vázat volné železo. Jeho koncentrace je v kolostru až 7krát vyšší než v MM a je kontrolována hormony prolaktinem a estrogenem. (Blewett *et al.*, 2008) Ve střevní sliznici má bakteriostatickou funkci díky schopnosti vázání železa v zažívacím traktu, zabraňuje tak růstu patogenů. Ukázalo se, že kravský laktoferrin přidávaný do kojenecké stravy tuto schopnost ztrácí. Může to být způsobeno jeho úpravou (například tepelnou) nebo také tím, že se kravský laktoferrin nemusí vázat na lidské laktoferrinové receptory. (Lønnerdal, 2003) Navíc má přímý cytotoxický účinek proti bakteriím, virům a houbám. Blokování několika prozánětlivých cytokinů (např. IL-1 β , IL-6, TNF- α) limituje nepřiměřené imunitní reakce. (Palmeira *et al.*, 2016)

2.3.2.3 Lysozym

Lysozym je další z hlavních komponentů MM. Jedná se o enzym, který je schopný degradovat buněčnou stěnu gram pozitivních bakterií pomocí hydrolýzy β -1,4 vazeb kyseliny N-acetylmuramové a N-acetylglukosaminu. (Chipman *et al.*, 1969) MM obsahuje přibližně 3000krát větší množství lysozymu než kravské mléko. Tento protein hraje

pravděpodobně spolu s laktoferrinem, sIgA a dalšími antimikrobiálními komponenty významnou roli v imunologické odpovědi dítěte. (Blewett *et al.*, 2008) Zdá se, že lysozym může spolu s laktoferrinem zabít i gram negativní bakterie. Laktoferin odstraní lipopolysacharidy z vnější membrány a lysozym vstoupí do buňky a degraduje vnitřní proteoglykanový matrix membrány, čímž bakterii zabíjí. (Ellison *et al.*, 1991)

2.3.2.4 Laktoperoxidáza

V přítomnosti peroxidu vodíku dokáže laktoperoxidáza katalyzovat oxidaci ve slinách obsaženého thiokyanátu. Vytváří se tak hypothiokyanát, který dokáže zabít gram negativní i gram pozitivní bakterie. (Palmeira *et al.*, 2016) Jelikož je thiokyanát obsažen ve slinách, je laktoperoxidáza účinnou obranou proti bakteriím v ústech a horním gastrointestinálním traktu. (Lønnerdal, 2003)

2.3.3 Protizánětlivé složky mateřského mléka

Kromě antimikrobiálních faktorů mléko obsahuje i protizánětlivé složky, a to zejména cytokiny. (Sydora *et al.*, 2003)

Jedním z protizánětlivých cytokinů MM je IL-10, který inhibuje produkci jiných zánětlivých cytokinů. Touto inhibicí IL-10 reguluje imunitní odpověď u kojenců, dochází k její limitaci a spolu s odstraněním patogenu není ničena i zdravá tkáň. (Sydora *et al.*, 2003) Podobně cytokin TGF- β tlumí produkci prozánětlivých cytokinů a podporuje ozdravování střevních buněk po infekci nebo zranění. (Donnet-Hughes *et al.*, 2000) Protizánětlivý efekt vyvolává také antagonist IL-1 receptoru, který soutěží s cytokinem IL-1 o receptorovou vazbu. IL-1 je jedním ze zánětlivých cytokinů, proto takto zprostředkovaná inhibice jeho vazby má protizánětlivý účinek. (Klueh *et al.*, 2013)

Mezi protizánětlivé složky MM patří také laktoferin, který dokáže redukovat produkci zánětlivých cytokinů monocytů. Uvádí se, že také omega-3 mastné kyseliny přítomné v MM mají protizánětlivý účinek a inhibují IL-8 prozánětlivou reakci. Hormony MM jako je erythropoetin, hydrokortizon nebo adiponektin mají také protizánětlivý účinek. (Walker, 2010)

2.3.4 Mikroflóra mateřského mléka

Mléko a kolostrum jsou zdrojem komensálních bakterií a potencionálně i probiotických bakterií. Kojenec, který zkonzumuje denně přibližně 800 ml MM přijímá asi 8×10^4 – 8×10^6 komensálních bakterií, přičemž tento počet během laktace klesá. Uvádí se, že do roku 2013 bylo izolováno přes 200 různých druhů bakterií MM , přičemž bakterie rodu

Staphylococcus a *Streptococcus* převažují. (Heikkilä *et al.*, 2003; Solis *et al.*; 2010, Jeurink *et al.*, 2013)

Z recentních výzkumů je patrné, že kmeny *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, rody *Staphylococcus* a *Streptococcus* izolované z mateřského mléka jsou schopny inhibovat růst potencionálně patogenních gastrointestinálních mikrobů jako je například *Bacillus*, *Clostridium*, *Cronobacter*, *Pseudomonas*, *Salmonella* a další. (Heikkilä *et al.*, 2003)

Intestinální bakterie, které jsou v MM také obsaženy, mohou podporovat vývoj B lymfocytů v Peyerových placích. Zvyšují tak tvorbu sIgA představujícího hlavní třídu protilátek fungujícího v první linii obranyschopnosti organismu. (Martin *et al.*, 2010)

Přesný mechanismus, jak se tyto bakterie do MM dostávají, dosud není znám, avšak existuje několik hypotéz, které by mohly vysvětlovat jejich původ. Během laktace se mohou stát některé bakterie z kůže matky nebo ústní dutiny kojence nedílnou součástí mléčné mikrobioty, a to díky zpětnému proudění mléka do mléčných kanálků (způsobenému sáním dítěte). Ovšem některé bakterie jsou pozorovány již v prekolostu, před jakýmkoliv kontaktem prsa s ústy dítěte. Nepatogenní intestinální bakterie se do MM pravděpodobně dostávají ze střeva matky pomocí mechanismu, který zapojuje dendritické buňky a CD18⁺ buňky. Původ mikroorganismu v MM stále není plně objasněn. (Rodríguez, 2014)

2.3.5 Informační molekuly mateřského mléka

MM je, co se týče tělních tekutin, jeden z nejbohatších zdrojů mikroRNA, krátkých nekódujících řetězců RNA. Předpokládá se, že se molekuly mikroRNA významně podílí na regulaci genové exprese jak v prsní žláze kojící matky, tak v organismu kojeného dítěte. Mlékem prostředkovaná mikroRNA se podílí na epigenetické regulaci různých genových funkcí včetně imunitního vývoje u kojence. MikroRNA je absorbována ve střevě, ze kterého je prostřednictvím krevního oběhu transportována do různých orgánů a tkání. Tyto informační molekuly jsou zahrnuty v několika mechanismech imunitního systému, jako je regulace diference B a T buněk. (Alsaweed *et al.*, 2015)

Zvýšená exprese mikroRNA v MM byla detekovaná v prvních 6 měsících laktace. Tato mikroRNA se jeví jako velice stabilní a odolná vůči RNáze, enzymu štěpícímu řetězce ribonukleové kyseliny. Také toleruje kyselé prostředí gastrointestinálního traktu, jednoho z hlavních imunitních orgánů kojence. Tyto molekuly mají pravděpodobně význam i při vzniku alergických onemocnění. (Kosaka *et al.*, 2010) Existují studie, které se zabývají rolí

microRNA u alergických onemocnění, jako je například astma, alergická rýma nebo atopická dermatitida. (Lu & Rothenberg, 2013; Rebane, 2015)

Většina mikroRNA je transportována a chráněna lipidovou dvouvrstvou extracelulárních váčků (exozomů), které jsou sekretovány epitelovými buňkami prsní žlázy. Tyto exozomy jsou považovány za jeden z nejdůležitějších článků v komunikaci mezi matkou a dítětem. (Melnik & Schmitz, 2017)

3 POTRAVINOVÉ ALERGIE

Potravinová alergie (PA) je definovaná jako nepříznivý efekt potravin na organismus vznikající vlivem specifické imunitní odpovědi, která nastává opakovaně po kontaktu s daným potravinovým alergenem. (Boyce *et al.*, 2010)

V posledních letech se napříč celým světem zvyšuje prevalence PA a intolerancí (spolu s dalšími atopickými onemocněními, například astmatem), která jsou nejčastější příčinou anafylaxe u dětí. (Sicherer & Sampson, 2014) Prevalence PA je vyšší v mladším věku a se zvyšujícím se věkem se její výskyt snižuje. V současnosti se uvádí výskyt PA u 7 % dětí a u 5 % dospělých. Rozsah a spektrum nejčastějších alergenů se v průběhu let mění. Například často popisované alergické reakce na arašíd jsou dnes spíše na ústupu, ale výskyt alergických reakcí na ryby a mořské plody stoupá. (Bělohlávková *et al.*, 2015) Pokud se zaměříme na studie popisující prevalence alergií, je zřejmé, že je mnohdy těžké přijít s konkrétními čísly. Kromě toho byly zaznamenány nejen široké rozsahy prevalence v různých geografických oblastech, ale také rozdíly mezi místem bydliště a způsobem života např. venkov ve srovnání s městem atd. (Dunlop & Keet, 2018; Tang & Mullins, 2017)

3.1 Potravinové alergeny

Makromolekuly vnějšího prostředí, které jsou u citlivých jedinců schopné vyvolat alergickou reakci, se nazývají alergeny. Jedná se prakticky vždy o proteiny, které jsou rostlinného nebo živočišného původu. (Mills *et al.*, 2004) Aby mohl být antigen považován za alergen (u IgE zprostředkované alergické reakce), musí mít tři odlišné molekulární vlastnosti: schopnost vázat IgE protilátky, vlastnost vyvolat alergickou reakci a schopnost senzibilace jedince. Avšak každý alergen nedisponuje všemi těmito vlastnostmi. Existují alergeny, které vyvolávají alergické reakce, ale nezpůsobují senzibilaci, například alergeny jablek homologické s hlavním alergenem pylu břízy. (Bøgh & Madsen, 2015)

Každý alergen má své označení, které podléhá jistým pravidlům. První tři písmena označují rod a další písmeno druh rostliny nebo živočicha, ze kterého daný alergen pochází. Následující číslo udává pořadí, ve kterém byl alergen purifikován z jednoho zdroje. (Krejsek *et al.*, 2016)

3.2 Patofyziologie potravinové alergie

Patofyziologie PA se liší v závislosti na druhu imunitního procesu. Rozlišujeme IgE mechanismy, non-IgE mechanismy nebo smíšené imunitní mechanismy. (Moore *et al.*, 2016;

Kim & Burks, 2015) U PA hraje velkou roli imunitní vybavenost samostného gastrointestinálního traktu. (Fuchs *et al.*, 2016)

Tab. II: Příklady imunitou zprostředkovaných potravinových alergií (převzato a upraveno dle Kim & Burks, 2015).

IgE mediované	Non – IgE mediované	Smíšené
Anafylaktická PA	Celiakie	Atopická dermatitida
Zkřížená PA	Syndrom enterokolitidy NPP	Eozinofilní ezofagitida
	Enteropatie NPP	Eozinofilní gastroenteritida
	Proktokolitida NPP	Eozinofilní kolitida

3.2.1 Slizniční imunita

Gastrointestinální trakt (GIT) je zodpovědný za zpracování velkého množství exogenních antigenů a za regulaci hostitelské populace mikrobioty. (Untersmayr *et al.*, 2003) Sliznice GIT je tvořena střevním epitelem, jednou vrstvou cylindrických buněk, které se nazývají enterocyty. Tyto buňky slouží jako jakési potrubí pro transport antigenů do lamina propria, kde se nacházejí další imunokompetentní buňky, které dokáží prezentovat antigen. (Ventura *et al.*, 2006, Fuchs *et al.*, 2016) Kromě enterocytů se zde nacházejí také M-buňky, které jsou vysoce specializované na prezentaci antigenu. (Ohno, 2015) Disfunkce tohoto epitelu je spojená se zvýšenou permeabilitou střev, která se vyšetřuje z moči pomocí laktulózo/mannitolového testu střevní propustnosti. U lidí trpících PA toto vyšetření poukazuje na zvýšenou propustnost střev. (Ventura, 2016)

Mezi antigen prezentující buňky střevní sliznice patří dendritické buňky (DCs). DCs pomáhají udržovat střevní imunitní homeostázu, vyvolávají toleranci vůči neškodným antigenům. Prezentují antigen T buňkám, ty poté proliferují a podstupují diferenciaci. DCs se nacházejí v lymfatické tkáni střeva včetně Peyerových plaků, ale také v izolovaných lymfatických folikulech nebo v mezenterální uzlině. (Persson *et al.*, 2013)

Dalšími antigen prezentujícími buňkami střevního epitelu jsou makrofágy, které, jako ostatně i v jiných tkáních, zbavují tkáň stárnoucích buněk nebo buněk podstupujících apoptózu. Také produkují různé cytokiny a jiné faktory, které pomáhají udržovat homeostázu tkáně. Střevní makrofágy mimo jiné ovlivňují diferenciaci CD4⁺ T-buněk a hrají roli v iniciaci diferenciaci FoxP3⁺ (Forkhead box protein 3-pozitivní) regulačních T lymfocytů. (Bain & Mowat, 2014)

Mezi imunokompetentní buňky střevního epitelu nepochybně patří subpopulace T lymfocytů. Klíčovou roli zastávají regulační T lymfocyty, které mají protizánětlivý účinek. (Fuchs *et al.*, 2016) Regulační T lymfocyty nesoucí CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ znaky a IL-10 sekretující regulační T-lymfocyty prvního typu (T_{R1}) ovlivňují alergen-specifické imunitní odpovědi v několika směrech. Díky jejich schopnosti potlačit dendritické buňky mají negativní vliv na proliferaci i migraci efektorových T-buněk (T_{H1}, T_{H2} a T_{H17}). Také potlačují alergen-specifické IgE protilátky, ale naopak indukují produkci IgG4. V neposlední řadě mají potlačující účinek na bazofily a eozinofily. (Akdis & Akdis, 2009)

V Peyerových placích (PP) dochází díky přítomným B-lymfocytům k produkci imunoglobulinů. Alergen se primárně pomocí M-buněk dostává do PP, kde následně dochází ke generaci B-lymfocytů a plazmatických buněk produkujících protilátky IgA, IgG a IgM. V rámci potravinových alergií je nejvýznamnější produkce sIgA. (Reboldi & Cyster, 2016) Aktivované B-buňky používají chemokinový receptor CCR6, aby se dostaly pod epitel PP, kde jsou vystaveny interakcím s dendritickými buňkami, které vyvolávají produkci sekrečního IgA. (Reboldi *et al.*, 2016)

3.2.2 Orální tolerance

Slizniční imunitní systém je denně stimulován spoustou potravinových a mikrobiálních antigenů. Imunologická odpověď na většinu z těchto antigenů je tolerance. Je to aktivní proces, který je spojený se specifickými T buňkami. (Zivny *et al.*, 2001; Ortolani & Pastorello, 2006)

Zásadní roli v imunologické toleranci hrají dendritické buňky, které, jak je již zmíněno v předchozí podkapitole 3.2.1, prezentují antigen nezralým T buňkám. (Hamand & Burks, 2017) Po interakci dendritických buněk s nezralými T buňkami je tolerance dosaženo následujícími mechanismy:

- I. Likvidace antigen specifických T buněk pomocí apoptózy.
- II. Anergie nebo inaktivace T buněk prostřednictvím expozice naivních T buněk antigenům v nepřítomnosti kostimulačních signálů.
- III. Indukce antigen specifických regulačních T buněk.

Je pravděpodobné, že tyto mechanismy nefungují izolovaně. Tolerance vůči jednomu antigenu může být zajištěna souhrou i dvou z těchto mechanismů. (Zivny *et al.*, 2001; Ortolani & Pastorello, 2006; Hamand & Burks, 2017)

3.2.2.1 Faktory ovlivňující orální toleranci

Různé potravinové alergeny mají také různou alergenicitu, tj. odlišná tendence určité látky vyvolat alergickou reakci, která je pro dosažení tolerance nebo vyvolání alergické reakce klíčová. (Radauer *et al.*, 2008) Alergenicitu značně ovlivňuje způsob zpracování potravin. Například pražené arašídové ořechy se ukázaly jako více alergenní než neupravené. (Maleki *et al.*, 2000) Naopak u mléka a vejce se tepelná úprava prokázala jako účinný prostředek ve snižování jejich alergenicity. (Bloom *et al.*, 2014)

Za normálních podmínek je chemická struktura potravin narušována různými trávicími enzymy a kyselinami žaludku. Změny v gastrické zažívací kapacitě (včetně antacid, která neutralizují kyselinu chlorovodíkovou v žaludku) mohou ovlivnit i alergenicitu potravinových proteinů. (Untersmayr *et al.*, 2003)

Mezi další faktory ovlivňující toleranci vůči alergenům se řadí také načasování počátečního setkání s alergenem a rozdílnost cesty alergenů do organismu (trávicí trakt, dýchací cesty, kůže). Zdá se, že první setkání s alergenem prostřednictvím pokožky (například v krémech či olejích mohou být obsaženy shodné alergeny s potravou) snižuje riziko alergie po požití stejného alergenů v potravě. Mikrobiota GITu má také neopomenutelný vliv na indukci orální tolerance. (Hamand & Burks, 2017)

3.2.3 IgE mechanismus alergické reakce

IgE zprostředkované potravinové alergické reakce jsou spojovány s rizikem vážných či dokonce fatálních následků. Alergická reakce probíhá v několika fázích.

První fází je senzibilace. Dochází k prvnímu setkání s alergenem a jeho interakci s epitelovými buňkami, které indukují rozpoznání alergenů buňkami prezentujícími antigeny. Toto rozpoznávání a následnou diferenciaci T buněk zahrnuje cytokiny produkované epitelovými buňkami: IL-25, IL-33, IL-13. Dendritické buňky poté vyvolají diferenciaci naivních T buněk na Th2, které produkcí cytokinů (IL-4, IL-13) indukují tvorbu IgE (případně IgG4) plazmatickými buňkami. Tato fáze je inaparentní, klinické projevy se vyskytují až při opakovaném setkání s antigenem. (Krejsek *et al.*, 2016)

Další setkání s alergenem spouští IgE zprostředkovanou degranulaci efektorových buněk imunitního systému jako jsou bazofily a mastocyty obsahující heparin a histamin. Alergen se váže svým epitopem na alergen specifické protilátky IgE, které jsou navázány na povrchu již zmíněných efektorových buněk pomocí vysokoafinních FcεRI receptorů. K degranulaci efektorové buňky dochází pouze po přemostění receptorových struktur FcεRI s navázanými IgE protilátkami, které vytváří dostatečný signál pro aktivaci a degranulaci efektorových

buněk. Po přemostění jsou z efektorové buňky uvolněny preformované mediátory, jako je heparin, histamin a triptáza. Po několika minutách se aktivací fosfolipázy zahájí syntéza kyseliny arachidonové z membránových fosfolipidů. (Yu *et al.*, 2016; Krejsek *et al.*, 2016)

Pozdní fáze alergické reakce zahrnuje uvolnění sekundárních mediátorů, produktů kyseliny arachidonové. Jedná se zejména o prostaglandiny a leukotrieny. K tomuto dochází během několika minut. Prostřednictvím přepisu genů jsou po několika hodinách zahájeny syntézy cytokinů a chemokinů (IL-4, IL-5, IL-13). Uvolnění mediátorů má na svědomí typické klinické příznaky alergie. (Krejsek *et al.*, 2016)

3.2.4 Non-IgE mechanismy potravinové alergie

Většina známých non-IgE PA poškozují spíše gastrointestinální trakt než kůži nebo dýchací cesty. (Yu *et al.*, 2016) Oproti IgE mediovaným reakcím jsou non-IgE-PA charakteristické subakutními anebo chronickými gastrointestinálními symptomy a řadí se mezi ně široká škála onemocnění. Obecně zahrnují buňkou zprostředkované imunitní mechanismy nebo imunokomplexové reakce. (Biermé *et al.*, 2017)

Celiakie neboli glutenová enteropatie je příkladem lépe popsané non-IgE-PA. U geneticky vnímavých jedinců je na šestém chromozomu lokalizovaná alela HLA-DQ2 nebo HLA-DQ8. (Kim & Burks, 2015.) Po požití lepku jsou na molekuly MHC II. třídy (HLA-DQ2 nebo HLA-DQ8) navázané gliadinové štěpy, které jsou prezentované T lymfocytům. Dochází k diferenciaci na subpopulace Th17 a Th1 produkující prozánětlivé cytokiny (například IFN- γ , IL-15). Výsledkem jsou trávicí potíže a úbytek na váze. (Kim & Burks, 2015; Krejsek *et al.*, 2016)

Dalším příkladem je alergická proktokolitida, enteropatie nebo enterokolitida vyvolaná potravinovým proteinem. Přesný patologický mechanismus proktokolitidy a enteropatie není známý, ale pro proktokolitidu je typický zánět s převažujícími eozinofily, u enteropatie hrají roli pravděpodobně T-lymfocyty. K lepšímu poznání mechanismů uplatňujících se u těchto onemocnění jsou nutné další studie. (Biermé *et al.*, 2017)

3.2.5 Smíšené potravinové alergie

Třetí skupina PA obsahuje směs IgE zprostředkovaných a non-IgE zprostředkovaných odpovědí. Svou roli zde mají IgE protilátky a buňkou zprostředkovaná imunitní odpověď – například Th2 buňky u eozinofilních gastrointestinálních onemocnění a u atopické dermatitidy. (Kim & Burks, 2015)

3.3 Dědičnost a potravinové alergie

Znalost rizika PA vzhledem k výskytu alergií v rodině je důležitá pro cílenou prevenci PA u dítěte. Obecně je akceptovaný předpoklad, že u dítěte s rodinou historií alergie (jakékoliv) je vyšší riziko vývoje potravinové alergie. (Koplin *et al.*, 2013)

Pravděpodobnost vývoje jakékoliv alergie je odhadována u dítěte bez genetické predispozice asi na 20 %. Pokud jeden z rodičů trpí alergií, zvyšuje se tato pravděpodobnost až na 40 %, u obou rodičů alergiků je to pak až na 80 %. Také se uvádí, že riziko vzniku alergického onemocnění je u dítěte matky alergičky podstatně vyšší (až 4x) než u otce alergika. (Vernerová, 2012)

Gupta *et al.* (2016) se ve své populační studii zabýval potravinovými alergiemi mezi sourozenci. Došel k závěrům, že pouze ve 13 % případů se vyskytuje prokázaná alergie na potravinu u obou sourozenců. Proto uvedené riziko výskytu PA u sourozenců považuje v porovnání s celkovým rizikem PA v populaci za nízké. (Gupta *et al.*, 2016) Tyto výsledky potvrzuje i starší populační studie. Koplin *et al.* (2013) zjistil, že dítě, které má v úzkém rodinném kruhu pouze jednoho člena trpícího alergií, je jen v mírně zvýšeném riziku vývoje PA. U dětí, které mají v rodině 2 a více alergických jedinců, je riziko PA podstatně vyšší. Shodně s Gupta *et al.* (2016) se ukázalo, že výskyt alergie u matky je prokazatelně více určující pro vývoj PA u kojence než výskyt alergie u otce. (Koplin *et al.*, 2013)

Rodinná anamnéza je tedy důležitá jak pro diagnostiku, tak pro zavedení prevence PA. Avšak diagnostika PA u dítěte by se neměla opírat jen o rodinnou anamnézu a testy, které diagnózu sice podporují, ale samostatně nejsou průkazné. Mohlo by dojít k diagnostice PA u dítěte, které alergií ve skutečnosti netrpí, a tím by došlo ke zbytečnému vyřazení potravin z jídelníčku. Vyhýbání se určité potraviny by u dětí mohlo způsobit ztrátu tolerance vůči dané potraviny. (Petrů *et al.*, 2012; Koplin *et al.*, 2013; Gupta *et al.*, 2016)

3.4 Diagnostika potravinových alergií

V problematice diagnostiky PA je důležité zmínit, že pravá potravinová alergie se u dětí potvrdí sotva v jedné třetině případů. Samotná diagnóza přitom nesmí být založena pouze na průkazu senzibilace, ale musí mít imunologický podklad. Potvrzení PA se opírá o řádnou anamnézu, kožní testy, laboratorní vyšetření a eliminačně-expoziční testy. (Petrů *et al.*, 2012)

Kožní testy představují základní diagnostickou metodu, při které se využívá nativních potravinových alergenů. Diagnostika pomocí kožního testu spočívá v aplikaci kapiček

alergenových roztoků na předloktí, které jsou následně propíchnuty lancetou. Výsledek testu je odečten asi po 15 minutách, kdy se při alergické reakci na kůži objevují zarudlé pupeny. Pozitivní výsledek tohoto testu je nepřímým důkazem přítomnosti specifických IgE, a proto nejsou tyto testy použitelné pro potvrzení non-IgE PA. (Petrů *et al.*, 2012; Gupta *et al.*, 2018)

Další možností testování PA jsou náplastové testy, u kterých však zatím chybí metodická standardizace. Podle Sozmen *et al.* nejsou tyto testy užitečné u diagnostiky PA na vejce a kravské mléko kvůli nízké specifčnosti a citlivosti. (Sozmen *et al.*, 2015)

Laboratorní test specifických IgE pouze podporuje možnou diagnózu PA, protože zde hrozí riziko falešně pozitivních výsledků. Eliminačně-expoziční testy je možné využít i při diagnostice non-IgE PA. Zlatým standardem expozičních testů na potraviny je dvojitě zaslepený placebem kontrolovaný expoziční test, který se využívá například u kojenců s podezřením alergie na kravské mléko. (Petrů *et al.*, 2012)

4 POTRAVINOVÉ INTOLERANCE

Alergie a intolerance bývají často zaměňovanými pojmy, které je nutné vymezit. Pokud organismus reaguje na některou potravinu, nemusí se jednat o alergii, ale o potravinovou intoleranci (PI). Intolerance není specifickou odpovědí imunitního systému, ale jedná se o neimunitní reakci, která se klinicky projevuje podobně jako PA. V tabulce (Tab. II) níže je zaznamenána rozdílnost mechanismů alergie a intolerance. (Fuchs *et al.*, 2016)

Tab. III: Potravinové alergie a potravinové intolerance (převzato a upraveno dle Krejssek *et al.*, 2016).

Potravinové intolerance	Potravinové alergie
Metabolické příčiny (např. absence enzymů). Vyvolává větší množství potravy. Projevy s delším odstupem po expozici. Převaha abdominálních příznaků.	Imunopatologické reakce (IgE, non-IgE nebo smíšené). Vyvolává minimální množství potravy. Projevy po minutách, ale i opožděné (hodiny). Příznaky abdominální, kožní, respirační, i systémová anafylaxe.

PI postihuje v závislosti na sběru dat a její definici až 15-20 % populace. (Lomer, 2015) Příčinou PI může být absence enzymu, který tělo potřebuje, aby bylo schopné strávit určitou složku potravy. Nesnášenlivost však může být vyvolána i v potravě se přirozeně vyskytujícími chemickými substancemi. (Krejssek *et al.*, 2016) Mezi PI některá literatura zařazuje i reakce za účasti IgG protilátek, které tvoří s antigeny potravy imunokomplexy. Obvykle dochází k eliminaci těchto komplexů fagocyty, ale při přetížení IS se komplexy ukládají a způsobují zánět, který přináší různé nepříjemné projevy jako je bolest hlavy, trávicí potíže, vyrážka atd. (Nouza & Nouzová In: *Centrum klinické imunologie* [online])

4.1 Laktózová intolerance

Laktózová intolerance je způsobena absencí enzymu laktázy, která rozkládá laktózu na glukózu a galaktózu. Laktázová aktivita je nejvyšší po porodu a s dospíváním jedince klesá. Odhaduje se, že v ČR trpí touto intolerancí až 15 % populace. (Bajerová In: *Pediatric pro praxi* [online])

Za normálních okolností se laktáza tvoří v enterocytech tenkého střeva. (Krejssek *et al.*, 2016) Faktorem ovlivňující laktázovou aktivitu je transkripční regulace exprese genu *LCT*, která se tak odráží v laktózové intoleranci. Nedostatek laktázy může provázet jiná gastrointestinální onemocnění, u kterých se vyskytuje narušení intestinální sliznice. Tato sekundární laktázová

deficience může být pozorována například u celiaků nebo u Crohnovy choroby. (Heyman, 2006)

Zajímavostí je, že některé populace si lépe zachovávají schopnost hydrolýzy laktózy než jiné. Příkladem jsou severoevropské země. Ve Skandinávii toleranci laktózy disponuje více jak 90 % populace, v jižní Itálii toto číslo klesá až na 20 %. (Swallow, 2003) O příčině této rozdílnosti existuje více hypotéz. Jedna se opírá o tradici chovu dobytka jako zdroje mléka spolu s typickou stravou či její úpravou v dané oblasti (například fermentace mléka). (Ségurel & Bon, 2017) Jiná teorie se zabývá evolučním vlivem vzniklým regionální expozicí slunečnímu záření. Populace v oblastech s malou expozicí UV světlu získaly selekční výhodu, tedy možnost využívat mléko jako zdroj vitamínu D. Tato teorie by mohla vysvětlovat patrné rozdíly v laktázové perzistenci mezi severně a jižně položenými oblastmi. (Szilagyi, 2010)

4.2 Diagnostika potravinové intolerance

Při diagnostice PI je možné využít laboratorních testů, které jsou založeny na důkazu přítomnosti IgG nebo IgG4 sérových protilátek specifických vůči určitému potravinovému antigenu. Tyto testy jsou prováděny z krevní plazmy. (Lomer, 2014) Pozitivní výsledek těchto imunologických krevních testů však nemusí nutně znamenat, že jedinec bude na daný alergen reagovat. Test potvrzuje pouze senzibilizaci IS, tzn. přítomnost protilátek v těle. Je také důležité mít na paměti, že pokud se jedinec již dané potravině vyhýbá, jeho tělo proti této potravině nebude IgG protilátky vytvářet, a proto bude mít test negativní výsledek. (Lee *et al.*, 2017)

Další možností diagnostiky PI jsou dechové testy, které se využívají především u intolerance laktózy nebo fruktózy. Laktózový toleranční test měří hodnotu vodíku, jehož koncentrace ve vzduchu stoupá následkem bakteriálního rozkladu nerozštěpené laktózy v tlustém střevě. Další diagnostickou metodou může být konfokální laserová endomikroskopie (Lomer, 2014)

5 PREVENCE POTRAVINOVÝCH ALERGIÍ

Spolu se stoupající prevalencí potravinových alergií stoupá i důležitost jejich prevence. Ke zvýšení prevalence PA došlo v relativně krátkém období, a proto je pravděpodobné, že na vzniku PA se podílejí faktory životního prostředí více než faktory genetické. Nasvědčuje tomu i hygienická teorie vzniku alergie. (Cianferoni & Spergel, 2009) Jiná teorie uvádí, že existuje souvislost mezi častějším výskytem alergií nepotravinového charakteru a zvyšující se prevalencí PA. Důvodem může být zjištění, že u dítěte s alergickou rodinnou anamnézou je vyšší riziko vývoje PA. (Koplin *et al.*, 2013)

Prevence PA zasahuje již do období, kdy se plod teprve vyvíjí v děloze matky. Dalším důležitým bodem je zavedení příkrmů do stravy kojenců, kdy dochází k prvnímu přímému setkání dítěte s potencionálním potravinovým alergenem a ideálně dochází k indukci orální tolerance vůči potravině.

5.1 Vývoj prevence potravinových alergií

Na konci devadesátých let většina expertů navrhovala z hlediska prevence alergických onemocnění pozdější zavedení potencionálních alergenů (např. arašíd, vejce) do stravy dítěte, a to až od 2 let věku nebo i déle. (Koplin *et al.*, 2018) Konkrétně v roce 1998 ministerstvo zdravotnictví ve Velké Británii (the UK Department of Health) doporučovalo, aby se těhotné a kojící matky s atopií stejně jako děti do 3 let vyhýbaly konzumaci arašídů. WHO radila vyhýbat se vejci do 10. měsíce a arašídů do 3 let věku. Podobná doporučení bylo možné sledovat i ve Spojených státech amerických: mléčné výrobky až ve 12 měsících, vejce ve 2 letech a arašíd spolu s rybami a mořskými plody ve 3 letech. (Du Toit *et al.*, 2016) Tato doporučení byla založena na teoretických předpokladech zohledňujících nezralost IS kojence. (Koplin *et al.*, 2018) Ukázalo se, že i přes tyto rady výskyt prevalence PA roste. (Du Toit *et al.*, 2008)

Kolem roku 2008 se pozornost začala obracet k možnosti dřívějšího zavádění potencionálních alergenů do stravy kojence. (Koplin *et al.*, 2018) V roce 2008 Du Toit *et al.* uvedl teorii o dřívější konzumaci potravinového alergenu (v jejich případě arašídů) jako účinné prevenci PA. Tato studie se zabývala porovnáním židovských dětí v Izraeli a ve Velké Británii. Většina dětí v Izraeli začala konzumovat arašíd již v prvním roce života, ale děti ve Velké Británii se konzumaci arašídů až do 1 roku vyhýbaly. Ukázalo se, že prevalence PA na arašíd je ve Velké Británii podstatně vyšší (1,85 %) než v Izraeli (0,17 %). (Du Toit *et al.*, 2008)

Následně byla v roce 2015 uveřejněna „LEAP“ (Learning Early About Peanut) studie, která podporuje dřívější konzumaci arašídů u rizikových jedinců (ve 4 až 11 měsících) jako prevenci před vznikem PA. (LEAP Study Results. In: *LEAPstudy.com* [online].)

5.2 Načasování zavedení komplementární stravy (příkrmu) kojenců

Příkrmy se u kojenců zavádí v případě, kdy samotné MM či formule již nepokrývá výživové požadavky dítěte. Pro jeho zavedení je důležitá vývojová zralost dítěte: samostatné držení hlavy ve stabilní poloze, koordinace očí, rukou a úst při hledání potravy, schopnost polykání atd. Pracovní skupina Ministerstva zdravotnictví pro výživu dětí uvádí, že zavedení příkrmu současně s laktací zvyšuje imunoprotektivní toleranci kojence k antigenům v potravě. (Doporučení k zavádění komplementární výživy (příkrmu) u kojenců. In: *Ministerstvo zdravotnictví České republiky* [online])

Doporučení ohledně načasování zavedení komplementární stravy u kojenců nejsou jednotná. Dětský fond Organizace spojených národů (UNICEF) a WHO doporučují výlučné kojení po dobu prvních 6 měsíců od narození dítěte, zavádění další stravy je těmito organizacemi doporučeno až od 6 měsíců. Dítě by mělo být i nadále kojeno, a to až do jeho 2 let nebo i déle. (Exclusive breastfeeding for six months best for babies everywhere. In: *World Health Organization* [online]; Improving breastfeeding, complementary foods and feeding practices. In: *UNICEF* [online])

Podle Evropské společnosti pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu (ESPGHAN) by zavedení komplementární stravy nemělo být dříve než v 17. týdnu, ale zároveň by nemělo být uskutečněno později než ve 26. týdnu. (ESPGHAN Committee on Nutrition, 2008)

Studie, které podporují výlučné kojení až do 6 měsíců věku dítěte byly prováděny v rozvojových zemích (Honduras, Bangladéš, Senegal) a není jisté, zda mohou být aplikovány i v rozvinutých zemích, kde nejsou obavy z kontaminace a zdravotní závadnosti příkrmů opodstatněné. Zároveň se ale nepotvrdily hypotézy o tom, že výlučné kojení do 6 měsíců vede ke zpomalení růstu a vývoje kojence. (Pracovní skupina dětské gastroenterologie a výživy, 2014)

Světová alergologická organizace (World Allergy Organization) se v roce 2013 podílela na globální analýze dat týkajících se výskytu PA u dětí, přičemž se zabývala i časem zavedení komplementární stravy kojencům. Ve většině sledovaných zemí (ve 35 ze 42) je nejběžnější začít s komplementární stravou mezi 4. a 6. měsícem věku dítěte. Mezi extrémny se řadí

například Egypt se 3-4 měsíci. Studie uvádí, že pouze v Rakousku a Uruguay je běžné zavádět další stravu až po 6. měsíci. (Prescott *et al.*, 2013)

Načasování komplementární stravy kojence je důležité pro vyvolání orální tolerance vůči potencionálním alergenům a ovlivňuje tak riziko vzniku potravinové alergie. Uvádí se, že příliš brzké setkání s alergenem může naopak zvyšovat riziko vzniku alergie. Pravděpodobně je to způsobené zvýšenou propustností střevního epitelu, neustálenou mikroflórou střeva a nedostatečnou imunitní vybaveností dítěte. (Prescott *et al.*, 2008)

5.2.1 Toleranční okno

Pojem toleranční okno je často používán právě ve spojení s obdobím mezi 4.-6. měsícem, kdy se doporučuje začínat s postupným zaváděním komplementární stravy. Studie uvádějí, že zavedení komplementární stravy v tomto tolerančním oknu může snížit riziko vzniku PA. (Prescott *et al.*, 2008)

Analýza dat PA na pšenici ve spojitosti s načasováním jejího zavedení do jídelníčku dítěte přinesla již v roce 2006 příznivé výsledky v prospěch teorie tolerančního okna. U dětí, které se s pšenicí setkaly až po 6 měsíci věku, byla prevalence PA na pšenici čtyřikrát vyšší než u dětí, kterým byly potraviny obsahující pšenici podávány již před 6. měsícem věku. (Poole, 2006)

V roce 2016 Perkin *et al.* provedl ještě podrobnější studii, která porovnávala dvě skupiny dětí s odlišným načasováním (ve 3 a v 6 měsících) zavedení alergenních potravin do jídelníčku. Po zpracování výsledků došel k závěru, že dřívější zavedení vybraných potravin snížilo riziko vývoje PA z 7,1 % na 5,6 %. Avšak signifikantní výsledky přineslo pouze vejce a arašíd. U pšenice či mléka nebyly pozorovány signifikantní změny v prevalenci PA. Zároveň se ukázalo, že by prevence PA ve smyslu dřívějšího zavedení příkrmů mohla být ovlivněna množstvím alergenní látky, která je dítěti podávána. (Perkin *et al.*, 2016)

5.3 Indukce orální tolerance prostřednictvím laktace

Yamamoto *et al.* (2011) na myším modelu prokázal, že orální tolerance indukovaná prostřednictvím mateřského mléka vede k antigen-specifické ochraně před PA. Pokud matka požívá potravinové antigeny během laktace, může dojít k indukci orální tolerance, čímž se zabraňuje vzniku PA. Bylo zjištěno, že laktace matek, které nejsou vůči alergenům citlivé a byly alergenům během laktace vystaveny, zmírňuje náchylnost novorozenců k PA. Potomci, kteří byli kojeni matkami citlivými vůči alergenům a matky zároveň přijímaly alergen během laktace, byli chráněni proti vývoji PA více. V mateřském mléku matek, které byly vůči

alergenu citlivé, nebylo možné antigen detekovat. Předpokládá se, že tomu tak je díky antigen specifickým protilátkám, které v mléce tvoří spolu s antigeny imunokomplexy. Tvorbou imunokomplexů jsou epitopy antigenu „maskovány“. (Yamamoto *et al.*, 2011)

López-Expósito *et al.* (2009) se zabývali výzkumem PA na arašíd. Výsledky ukázaly, že potomci alergických matek, které během těhotenství a laktace přijímaly nízké dávky arašíd, po první expozici tomuto antigenu vykazovali prokazatelně sníženou reakci na arašíd oproti potomkům, jejichž matky byly alergické na arašíd, ale během těhotenství a laktace do kontaktu s arašídou nepřišly. (López-Expósito *et al.*, 2009)

5.3.1 Role CD4⁺ Foxp3⁺ T regulačních lymfocytů

V ochraně potomka proti PA mají roli T regulační lymfocyty. Experiment na myším modelu ukázal, že potomci OVA-senzibilovaných matek (senzibilace probíhala během těhotenství i laktace) vykazovali vyšší hodnoty expanze i proliferace OVA-specifických CD4⁺ Foxp3⁺ T regulačních lymfocytů v mezenterických lymfatických uzlinách v porovnání s potomky matek, které nebyly senzibilovány vůbec. Vůči jinému alergenu, kterému matky nebyly vystaveny, nebyly tyto zvýšené hodnoty detekovány. Tato zjištění nasvědčují tomu, že alergenem zprostředkovaná senzibilace matky vyvolává u potomků proliferaci a expanzi T regulačních lymfocytů, které jsou specifické vůči stejnému alergenu. (Ohsaki *et al.*, 2018)

5.3.2 Protilátky obsažené v mateřském mléce

Sekreční IgA posiluje epiteliální bariéru, a tím dochází k inhibici nevhodné imunitní odpovědi vyvolané mikroorganismy a antigeny v lumenu trávicích i dýchacích cest. (Renz *et al.*, 2011)

Některé studie uvádí, že koncentrace IgA v kolostru a mateřském mléku není spojená s následnými alergickými příznaky u kojence. (Peasonen *et al.*, 2011) Avšak jiné studie dokázaly, že nižší hodnoty celkového a antigen specifického IgA jsou obsaženy v kolostru a mateřském mléku matek, u jejichž potomků se vyvíjí potravinová alergie. V mateřském mléku matek, které se vyhýbaly kravskému mléku, byly hodnoty IgA specifického vůči kravskému mléku signifikantně sniženy. Také u kojenců byly pozorovány snížené hodnoty sérum specifických IgG1, IgG4 a IgA. Dále bylo zjištěno, že tyto snížené hladiny specifických imunoglobulinů jsou spojené se zvýšeným rizikem vzniku alergie na kravské mléko. Tyto skutečnosti mohou být způsobeny právě nedostatečnou antigenní stimulací během laktace. (Järvinen *et al.*, 2013)

5.3.2.1 Neonatální Fc receptor

Kojenci získávají imunoglobulin G z mléka pomocí neonatálního Fc receptoru (FcRn), který je strukturou podobný MHC molekulám I. třídy a je také spojován s β 2-mikroglobulinem. Tento receptor chrání IgG a albumin před katabolismem, umožňuje transport IgG přes epitel a je také zahrnut v prezentaci antigenu. Navázání IgG na FcRn receptor je striktně závislé na kyselém pH prostředí. FcRn váže IgG v poměru 2:1 (2 receptory vážou jednu molekulu IgG), zatímco albumin je schopný vázat v poměru 1:1. (Kuo *et al.*, 2010)

FcRn receptor umožňuje obousměrný transport protilátky: IgG se v lamina propria naváže na receptory, pomocí exozomu se dostane do intestinálního lumenu, kde dojde k navázání antigenu. Tento komplex antigen-protilátka je následně transportován zpět do lamina propria. (Rath *et al.*, 2012.) IgG je z mléka do krevního oběhu dítěte transportován střevními enterocyty pomocí receptorem zprostředkované endocytózy. (Kuo *et al.*, 2010)

5.3.3 Exozomy – komunikace mezi matkou a dítětem

Mléčné exozomy zprostředkovávají buněčnou komunikaci mezi matkou a kojeným dítětem. Tyto exozomy mohou být sekretovány přímo epiteliálními buňkami prsní žlázy nebo jsou uvolňovány z cytoplazmatických pŕlměsícu tukových kapének mléka, které obsahují váčky podobné exozomům. (Melnik & Schmitz, 2017)

Exozomy byly izolovány jak z MM, tak z kolostra a ukázalo se, že se uplatňují ve formaci imunitních reakcí. Exozomy jsou odolné vůči kyselému prostředí trávicího traktu, a proto jsou vhodnými přenašeči genetického materiálu (např. mikroRNA nebo mRNA) mezi matkou a dítětem, a to prostřednictvím mateřského mléka. (Liao *et al.*, 2017)

5.3.4 microRNA obsažená v mateřském mléku

Jak již bylo zmíněno v kapitole o MM, microRNA ovlivňuje imunitní mechanismy probíhající v organismu dítěte a významně ovlivňuje vznik alergických onemocnění. (Alsaweed *et al.*, 2015; Kosaka *et al.*, 2010; Lu & Rothenberg, 2013; Rebane, 2015)

Všechny microRNA, regulující rovnováhu cytokinů produkovaných Th1/Th2 buňkami a vrozené imunitní odpovědi v antigen prezentujících a epitelových buňkách, ovlivňují také patogenezi alergických onemocnění. (Lu & Rothenberg, 2013) Ukázalo se, že právě tento vliv specifických microRNA na klíčové patogenní cesty alergického zánětu, může být užitečný pro určení nových terapeutických cílů u alergií. (Lu & Rothenberg, 2018) Bohužel stále chybí studie, které by se cíleně zabývaly funkcí microRNA z hlediska vývoje PA u dětí.

MicroRNA regulují posttranskripční procesy, které hrají roli při zrání a diferenciaci regulačních T lymfocytů, včetně CD4⁺ Foxp3⁺ T reg. Jednotlivé microRNA mohou mít odlišné úkoly. Například miRNA-155 inhibuje Th2 buněčnou diferenciaci pomocí negativní regulace GATA-3. Tímto způsobem může dojít k ovlivnění imunitního mechanismu alergické reakce. (Melnik *et al.*, 2014)

5.4 Hygienická hypotéza vzniku alergie

Hygienická hypotéza tvrdí, že imunogeneze alergie je spojená s nedostatkem infekční expozice (včetně mikrobů, parazitů a virů) v raném věku. Tento nedostatek expozice infekčním činitelům zvyšuje náchylnost k alergickým onemocněním. (Petrů, 2012)

Mechanismus účinku hygienické hypotézy spočívá ve změně fetální převahy produkce Th2 cytokinů směrem k reakcím typu Th1 získaných prostřednictvím mikrobiálních stimulů. Zároveň také dochází k útlumu exprese genů pro reakci buněk typu Th2, které souvisejí s vývojem senzibilace a vznikem alergických onemocnění. (Petrů, 2012)

Již v roce 1989 se hygienická hypotéza ukázala jako předběžné vysvětlení masivního posunu spektra onemocnění z infekcí na alergie. Součástí předpokladů také bylo zjištění, že vyšší počet sourozenců v rodině anebo chování domácího mazlíčka vede ke sníženému výskytu alergických onemocnění, a to prostřednictvím zvýšené expozice dětským onemocněním a mikrobům. V dnešní době je hygiena na vysoké úrovni a ve velké míře jsou praktikována hygienická opatření zaměřená proti bakteriálním infekcím. Tato skutečnost společně například s odlišným stylem života ve městech a na venkově či s nízkým počtem potomků v rodině může být jedním z důvodů vyšší prevalence (potravinových) alergií v populaci. (Ege, 2017; Peters *et al.*, 2017)

Účinek mikrobiomu je zvláště důležitý pro vznik PA,. V tomto případě může složení mikrobioty střeva významně ovlivnit alergickou imunitní odpověď na potraviny. (Peters *et al.*, 2017) U narušené střevní mikrobioty byly zjištěny jak zvýšené hodnoty IgE, tak zvýšené počty cirkulujících bazofilů, přičemž IgE i bazofily jsou klíčové v patofyziologii PA. (Blázquez & Berin, 2017) Faith *et al.* (2014) kolonizoval germ-free myši různými střevními komensálními kmeny bakterií a došel k závěru, že tato kolonizace může indukovat expanzi Foxp3⁺ T reg ve střevě a tímto zjistil, že mikrobiota střeva se může podílet na regulaci imunitní reakce. (Faith *et al.*, 2014)

6 DISKUZE

Cílem této bakalářské práce bylo přiblížit problematiku zvyšující se prevalence PA a zároveň vyhodnotit, zda kojení a načasování zavedení komplementární stravy u kojenců může ovlivnit riziko vývoje alergie na potraviny.

Rostoucí prevalence PA v populaci je z hlediska odborné literatury považována za fakt, avšak při konkrétním procentuálním zastoupení PA nacházíme značné nesrovnalosti napříč studii. Důvodem může být různá metodika při diagnostice PA. Některé studie vycházejí pouze z dotazníkového šetření, kdy PA nemusí být opravdu prokázána a správně diagnosticky podložena (PA je v těchto případech uváděna jako „self-reported“). Další populační studie se zabývají pouze IgE mediovanými PA, ale jak uvádím ve své práci, existují i jiné mechanismy PA. Nezanedbatelný vliv má i geografický faktor. Prevalence alergií se liší napříč kontinenty i státy, a to především v odlišnosti zastoupení jednotlivých alergenů. (Bělohávková *et al.*, 2015)

Dalším významným bodem pro určení prevalence PA je jistě schopnost odlišení alergie od intolerance, u které se literatura také značně odlišuje ve svých stanoviscích ohledně definice těchto dvou pojmů. Z toho vychází i odlišná diagnostika PA. Přestože Fuchs *et al.* (2016) uvádí, že intolerance je neimunitní reakcí, tak Nouza & Nouzová a další uvádějí, že mezi intolerancí se řadí i reakce za účasti IgG protilátek, kdy je za intoleranci zodpovědný imunitní systém. (Fuchs *et al.*, 2016; Nouza & Nouzová In: Centrum klinické imunologie [online])

Studie věnované vlivu kojení na vývoj PA, které nejsou jen pozorovacího charakteru, vznikaly převážně až v posledních 3 letech, což také odpovídá jejich malému počtu. V roce 2018 byly zveřejněny výsledky retrospektivní kohortní studie, které však kojení jako prevenci PA nepotvrzují. Van Ginkel *et al.* (2018) došel k závěru, že každý další měsíc kojení (nad 6 měsíců) snižuje riziko vzniku PA asi o 4 %, a to u dětí s i bez atopické rodinné anamnézy. Zároveň však uvádí, že nebyla zjištěna žádná signifikantní spojitost mezi kojením a PA. Dřívější studie provedená Goldsmithem *et al.* (2016) se zabývala vlivem délky výlučného kojení na vývoj PA, přičemž nebyla nalezena žádná spojitost mezi těmito dvěma proměnnými faktory. Obě zmíněné studie se shodovaly v diagnostické metodě PA (kožní test), avšak Goldsmith *et al.* (2016) prováděl diagnostiku PA pouze v jednom roce dítěte, Van Ginkel *et al.* (2018) provedl opakované testy i několik let po prvotním testování, a proto shledávám jeho výsledky jako více relevantní.

Přestože pojem tolerančního okna je často v publikacích věnujících se alergiím anebo imunitnímu systému dětí, pediatrii či dokonce v marketingovou oblastí propagace příkrmů různých firem často skloňován, informace o jeho spolehlivém a jasném opodstatnění v literatuře chybí. (Petrů, 2012; Fuchs *et al.*, 2016; Krejsek *et al.*, 2016) Podobně jako v problematice samotného kojení a vývoje PA, která je diskutovaná výše, studie týkající se vlivu zavedení alergenních potravin do jídelníčku dítěte jsou zejména pozorovacího charakteru, nedisponují velkým počtem respondentů a nejsou dostatečně přesvědčivé.

Přestože se problematika prevence PA setkává často až s nedostatečně průkaznými výsledky studií, doporučení různých zdravotních organizací se právě o tyto studie opírají. Jednou z takových studií je již starší metaanalýza z roku 2004, ze které Muraro *et al.* vyvodil, že dietní režim je jednoznačně účinný při prevenci alergických onemocnění u vysoce rizikových dětí, konkrétně režim kojení v kombinaci s vyhýbáním se pevné stravě a kravskému mléku do 4-6 měsíců života. Zároveň však autor ve své práci uvádí, že sběr údajů je v jednotlivých studiích často neúplný, použitá metodika je nevhodná anebo koncové body studií nejsou dostatečně definovány. (Muraro *et al.*, 2004) Zároveň se analyzované studie shodují v tom, že delší doba kojení či dřívější zavedení příkrmů u kojenců nemá negativní dopad na jeho další vývoj.

Literatura, která by se zabývala současně kojením i načasováním zavedení komplementární stravy spíše chybí. Většina prací se zabývá jen jednou z těchto dvou proměnných a pokud je kojení zmíněno v souvislosti s kojeneckou stravou, nejedná se o relevantní údaje. Často se zabývají jen potomky, kteří jsou ve zvýšeném riziku vzniku PA, a to převážně z důvodu výskytu jakékoliv alergie v rodině, aniž by byla uvedena podstatná informace o způsobu její diagnostiky.

Ve většině studií také chybí komplexní informace o faktorech ovlivňujících imunitní systém dítěte. Na vývoji alergické reakce se může podílet i mikrobiální kolonizace střeva, která je ovlivněna způsobem narození dítěte, užíváním antibiotik, prebiotik či probiotik. Dalším důležitým faktorem je gestační stav dítěte.

Z historického hlediska prochází problematika týkající se významu kojení poměrně rozsáhlými změnami a recentní vydaná doporučení se zásadně neshodují s těmi, která byla uplatňována před 20ti lety. Je otázkou, zda pro vlastní vývoj PA a jejich prevenci je skutečně nejdůležitější čas zavedení komplementární stravy kojenci, nebo spíše záleží na přítomnosti či délce kojení, kvalitě mateřského mléka, přítomnosti alergií či intolerancí v rodině, způsobu porodu apod.? Mohou tedy být uvedena doporučení opravdu zobecněna pro celou

populaci? Je pro imunizaci důležitější orální příjem potravinových antigenů kojencem prostřednictvím pevné stravy, nebo stačí senzibilizace IS prostřednictvím mateřského mléka obsahujícího tytéž antigeny? Vzhledem k dnešnímu trendu vedoucímu k individualizovanému přístupu k pacientovi a individualizované medicíně, je možné, že se dnešní přístup a následná doporučení opět radikálně změní.

V západní populaci je kojení, ačkoli je dnes hojně propagováno, stále poměrně brzy nahrazeno používáním formule, doplněné o časné zavedení příkrmů. Kojenci mohou díky novým technologiím poznat pevnou stravu daleko dříve, než je přirozené. Takže nám stále chybí data vypovídající o prospěšnosti krátkodobého či dlouhodobého plného kojení a načasování zavedení komplementární stravy nejen v souvislosti s PA ale i s celkovým zdravotním a psychickým stavem jedince. Kojení je proces, který se u savců vyvíjel po tisíce let, takže přirozeně tušíme, že jeho pozitivní dopad na organismus je zásadní a nepopíratelný. Přesto si tento fakt potřebujeme stále ještě ověřovat dalšími vědeckými studiemi a analýzami.

7 ZÁVĚR

Předložená rešerše se zabývá vysoce aktuálním tématem možného vývoje potravinové alergie, jejíž prevalence má stoupající tendenci, v souvislosti s kojením. Práce zahrnuje vývoj imunitního systému dítěte a faktory, které se na jeho vývoji podílí. Dále je přiblížena patofyziologie PA. Stěžejním tématem práce je zhodnocení vlivu kojení a načasování zavedení příkrmů do stravy kojence jako účinné prevence PA.

Podstata prevence PA prostřednictvím laktace spočívá ve vyvolání specifické orální tolerance pomocí antigen specifických regulačních T buněk. Pokud matka během kojení přijímá potencionální alergeny prostřednictvím potravy, tak u kojence také dochází k proliferaci a expanzi T regulačních buněk, které jsou specifické vůči danému alergenu, a vyvíjí se tak orální tolerance i u kojence. Důležitou roli hrají také microRNA obsažené v mateřském mléce, které regulují genovou expresi u kojence. Mohou tak spolu s protilátkami získanými z mateřského mléka ovlivnit i vývoj alergické reakce.

Přestože je literatura poměrně plná předpokladů o příznivém efektu kojení a časného zavedení komplementární stravy u kojenců v souvislosti s prevencí PA, studie přímo potvrzující tento předpoklad v praxi téměř chybí. Vědecké práce, které mluví v prospěch této teorie, uvádějí snížení rizika vývoje PA pouze o několik málo jednotek procent.

Souhrnně lze konstatovat, že dřívejší zavedení komplementární stravy spolu s pokračujícím kojením nemá negativní dopad na zdraví kojence a zároveň se jeví jako možná prevence PA, ačkoliv vliv těchto faktorů není nijak dramatický. V prevenci tohoto onemocnění je nutné uvažovat i další faktory jako je mikrobiální expozice v raném věku dítěte, způsob porodu a imunitní vybavenost matky.

8 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Akdis, C. A., & Akdis, M. (2009): Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 123(4), 735–746. doi:10.1016/j.jaci.2009.02.030
2. Akira, S., Takeda, K. (2004): Toll-like receptor signalling. *Nature Reviews Immunology*, 4:499-511.
3. Alsaweed, M., Hartmann, P., Geddes, D., & Kakulas, F. (2015): MicroRNAs in Breastmilk and the Lactating Breast: Potential Immunoprotectors and Developmental Regulators for the Infant and the Mother. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(11), 13981–14020. doi:10.3390/ijerph121113981
4. American Academy of Pediatrics (2005): Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics*, 115(2), 496–506. doi:10.1542/peds.2004-2491
5. Arboleya, S., Binetti, A., Salazar, N., Fernández, N., Solís, G., Hernández-Barranco, A., Margolles, A., de Los Reyes-Gavilán, C. G., Gueimonde, M. (2011): Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. *FEMS Microbiology Ecology*, 79(3), 763–772. doi:10.1111/j.1574-6941.2011.01261.x
6. Backhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., Li, Y., Xia, Y., Xie, H., Zhong, H., Khan, M. T., Zhang, J., Li, J., Xiao, L., Al-Aama, J., Zhang, D., Lee, Y.S., Kotowska, D., Colding, C., Tremaroli, V., Yin, Y., Bergman, S., Xu, X., Madsen, L., Kristiansen, K., Dahlgren, J., Wang, J. (2015): Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host & Microbe*, 17(5), 690–703. doi:10.1016/j.chom.2015.04.004
7. Bain, C. C., & Mowat, A. M. (2014): Macrophages in intestinal homeostasis and inflammation. *Immunological Reviews*, 260(1), 102–117. doi:10.1111/imr.12192
8. Ballard, O., & Morrow, A. L. (2013): Human Milk Composition. *Pediatric Clinics of North America*, 60(1), 49–74. doi:10.1016/j.pcl.2012.10.002
9. Basolo, F., Fiore, L., Fontanini, G., Giulio, P., Simonetta, C., Falcone, V., Toniolo, A. (1996): Expression of response to interleukin 6 (IL6) in human mammary tumors. *Cancer Res*, 56(13):3118-22.

10. Bayless, T. M., Brown, E., & Paige, D. M. (2017): Lactase Non-persistence and Lactose Intolerance. *Current Gastroenterology Reports*, 19(5). doi:10.1007/s11894-017-0558-9
11. Bělohávková, S., Kopelentová, E., Šetinová, I., Víšek, P., Novobilská, J., Gvozdiaková, T., Mrázová, L., Minářová, M., Jeřábková, M., Chládková, J., Tichá, M., Orálková, E., Solařová, V., Liška, M., Poloniová, J., Janíčková, H., Mikulová, Š., Švarcová, I., Kuhn, M. (2015): Registr potravinových alergií DAFALL - první výsledky. *Alergie*. (2):5-13.
12. Bezirtzoglou, E., Tsiotsias, A., & Welling, G. W. (2011): Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe*, 17(6), 478–482. doi:10.1016/j.anaerobe.2011.03.009
13. Biasucci, G., Rubini, M., Riboni, S., Morelli, L., Bessi, E., & Retetangos, C. (2010): Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Human Development*, 86(1), 13–15. doi:10.1016/j.earlhumdev.2010.01.004
14. Biermé, P., Nowak-Węgrzyn, A., & Caubet, J.-C. (2017): Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies. *Current Opinion in Pediatrics*, 29(6), 697–703. doi:10.1097/mop.0000000000000554
15. Binns, C., Lee, M., & Low, W. Y. (2016): The Long-Term Public Health Benefits of Breastfeeding. *Asia Pacific Journal of Public Health*, 28(1), 7–14. doi:10.1177/1010539515624964
16. Blázquez, A. B., & Berin, M. C. (2017): Microbiome and food allergy. *Translational Research*, 179, 199–203. doi:10.1016/j.trsl.2016.09.003
17. Bloom, K. A., Huang, F. R., Bencharitwong, R., Bardina, L., Ross, A., Sampson, H. A., & Nowak-Węgrzyn, A. (2014): Effect of heat treatment on milk and egg proteins allergenicity. *Pediatric Allergy and Immunology*, 25(8), 740–746. doi:10.1111/pai.12283
18. Bøgh, K. L., & Madsen, C. B. (2015): Food Allergens: Is There a Correlation between Stability to Digestion and Allergenicity? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 56(9), 1545–1567. doi:10.1080/10408398.2013.779569
19. Boyce, J.A., Assa'ad, A., Burks, A. W., Jones, S. M., Sampson, H. A., Wood, R. A., Plaut, M., Cooper, S., Fenton, M. J., Hasan Arshad, S., Bahna, S. L., Beck, L. A.,

- Byrd-Bredbenner, C., Camargo, C. A., Eichenfield, L., Furuta, G. T., Hanifin, J. M., Jones, C., Kraft, M., Levy, B. D., Lieberman, P., Luccioli, S., McCall, K. M., Schneider, L. C., Simon, R. A., Siomons, F. E. R., Teach, S. J., Yawn, B. P., Schwaninger, J. M. (2010): Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(6), S1–S58. doi:10.1016/j.jaci.2010.10.007
20. Caglayan Sozmen, S., Povesi Dascola, C., Gioia, E., Mastroilli, C., Rizzuti, L., & Caffarelli, C. (2015): Diagnostic accuracy of patch test in children with food allergy. *Pediatric Allergy and Immunology*, 26(5), 416–422. doi:10.1111/pai.12377
21. Cartlidge, P. (2000): The epidermal barrier. *Seminars in Neonatology*, 5(4), 273–280. doi:10.1053/siny.2000.0013
22. Cianferoni, A., & Spergel, J. M. (2009): Food Allergy: Review, Classification and Diagnosis. *Allergology International*, 58(4), 457–466. doi:10.2332/allergolint.09-rai-0138
23. Conrad, M.L., Ferstl, R., Teich, R., Brand, S., Blumer, N., Yildirim, A.O., Patrascan, C.C., Hanuszkiewicz, A., Akira, S., Wagner, H., Holst, O., von Mutius, E., Pfefferle, P.I., Kirschning, C.J., Garn, H., Renz, H. (2009): Maternal TLR signaling is required for prenatal asthma protection by the nonpathogenic microbe *Acinetobacter lwoffii* F78. *Journal of Experimental Medicine*, 206:2869–2877.
24. Deng, Y., Misselwitz, B., Dai, N., & Fox, M. (2015): Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. *Nutrients*, 7(9), 8020–8035. doi:10.3390/nu7095380
25. Donnet-Hughes, A., Duc, N., Serrant, P., Vidal, K., & Schiffrin, E. (2000): Bioactive molecules in milk and their role in health and disease: The role of transforming growth factor- β . *Immunology and Cell Biology*, 78(1), 74–79.
26. Du Toit, G., Foong, R. M., Lack, G. (2016): Prevention of food allergy – Early dietary interventions. *Allergology International*, 65(4): 370-377. doi: 10.1016/j.alit.2016.08.001
27. Du Toit, G., Katz, Y., Sasieni, P., Mesher, D., Maleki, S. J., Fisher, H. R., Fox, A. T., Turcanu, V., Amir, T., Zadik-Mnuhin, G., Chen, A., Livne, I., Lack, G. (2008): Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut

- allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 122(5):984–91. doi: 10.1016/j.jaci.2008.08.039
28. Dunlop, J. H., & Keet, C. A. (2018): Epidemiology of Food Allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 38(1), 13–25. doi:10.1016/j.iac.2017.09.002
 29. Ege, M. J. (2017): The Hygiene Hypothesis in the Age of the Microbiome. *Annals of the American Thoracic Society*, 14 (Supplement 5), S348–S353. doi:10.1513/annalsats.201702-139aw
 30. Ellison, R. T., & Giehl, T. J. (1991). Killing of gram-negative bacteria by lactoferrin and lysozyme. *Journal of Clinical Investigation*, 88(4), 1080–1091.
 31. ESPGHAN Committee on Nutrition: Agostoni C., Decsi T., Fewtrell, M., Goulet, O., Kolacek, S., Koletzko, B., Michaelsen, K. F., Moreno, L., Puntis, J., Rigo, J., Shamir, R., Szajewska, H., Turck, D., van Goudoever, J. (2008): Complementary feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 46: 99–110.
 32. Faith, J. J., Ahern, P. P., Ridaura, V. K., Cheng, J., & Gordon, J. I. (2014): Identifying Gut Microbe-Host Phenotype Relationships Using Combinatorial Communities in Gnotobiotic Mice. *Science Translational Medicine*, 6(220), 1-13. doi:10.1126/scitranslmed.3008051
 33. FUCHS, Martin et al. *Potravinová alergie a intolerance*. Praha: Mladá fronta, 2016. Edice postgraduální medicíny. ISBN 978-80-204-3757-0.
 34. Garofalo, R. (2010): Cytokines in Human Milk. *The Journal of Pediatrics*, 156(2), S36–S40. doi:10.1016/j.jpeds.2009.11.019
 35. Gibson, M. K., Crofts, T. S., & Dantas, G. (2015): Antibiotics and the developing infant gut microbiota and resistome. *Current Opinion in Microbiology*, 27, 51–56. doi:10.1016/j.mib.2015.07.007
 36. Goenka, A., & Kollmann, T. R. (2015): Development of immunity in early life. *Journal of Infection*, 71, S112–S120. doi:10.1016/j.jinf.2015.04.027
 37. Goldsmith, A. J., Koplin, J. J., Lowe, A. J., Tang, M. L., Matheson, M. C., Robinson, M., Peters, R., Dharmage, S. C., Allen, K. J. (2016): Formula and breast feeding in

- infant food allergy: A population-based study. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 52(4), 377–384. doi:10.1111/jpc.13109
38. Gupta, M., Cox, A., Nowak-Węgrzyn, A., & Wang, J. (2018): Diagnosis of Food Allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 38(1), 39–52. doi:10.1016/j.iac.2017.09.004
 39. Hamad, A., & Burks, W. (2017). Oral tolerance and allergy. *Seminars in Immunology*, 30, 28–35. doi:10.1016/j.smim.2017.07.001
 40. Hawrylowicz, C., Ryanna, K. (2010): Asthma and allergy: the early beginnings. *Nature Medicine*, 16:274–275.
 41. Heikkilä, M. P., Saris, P. E. J. (2003): Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. *Journal of Applied Microbiology*, 95(3):471-8.
 42. Heyman, M. B. (2006): Lactose Intolerance in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics*, 118(3), 1279–1286. doi:10.1542/peds.2006-1721
 43. Hill, C.J., Lynch, D.B., Murphy, K., Ulaszewska, M., Jeffery, I.B., O’Shea, C.A., Watkins, C., Dempsey, E., Mattivi, F., Touhy, K., Ross, R.P., Ryan, C.A., O’Toole, P.W., Stanton, C. (2017): Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome*, 5(1). doi:10.1186/s40168-016-0213-y
 44. Holt, P.G., Jones, C.A. (2000): The development of the immune system during pregnancy and early life. *Allergy*, 55(8):688–697.
 45. Hosea Blewett, H. J., Cicalo, M. C., Holland, C. D., & Field, C. J. (2008): The Immunological Components of Human Milk. *Advances in Food and Nutrition Research*, 45–80. doi:10.1016/s1043-4526(07)00002-2
 46. Chipman DM, Sharon N. (1969): Mechanism of lysozyme action. *Science*, 165:454–65.
 47. Ichikawa, M., Sugita, M., Takahashi, M., Satomi, M., Takeshita, T., Araki, T., & Takahashi, H. (2003): Breast milk macrophages spontaneously produce granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and differentiate into dendritic cells in the presence of exogenous interleukin-4 alone. *Immunology*, 108(2), 189–195. doi:10.1046/j.1365-2567.2003.01572.x

48. JANEWAY, Ch. *Immunobiology: the immune system in health and disease*. 6th ed. New York: Garland Science, 2005. ISBN 978-081-5341-017.
49. Järvinen, K. M., Westfall, J. E., Seppo, M. S., James, A. K., Tsuang, A. J., Feustel, P. J., Sampson, H. A., Berin, C. (2013): Role of maternal elimination diets and human milk IgA in the development of cow's milk allergy in the infants. *Clinical & Experimental Allergy*, 44(1), 69–78. doi:10.1111/cea.12228
50. Jenmalm, M.C. (2011): Childhood Immune Maturation and Allergy Development: Regulation by Maternal Immunity and Microbial Exposure. *American Journal of Reproductive Immunology*, 66 (1): 75-80.
51. Jeurink, P. V., van Bergenhenegouwen, J., Jiménez, E., Knippels, L. M. J., Fernández, L., Garssen, J., Knol, J., Rodríguez, J. M., Martín, R. (2013): Human milk: a source of more life than we imagine. *Beneficial Microbes*, 4(1), 17–30. doi:10.3920/bm2012.0040
52. Jêvinen, K.-M., Laine, S. T., Jêvenpêê, A.-L., & Suomalainen, H. K. (2000): Does Low IgA in Human Milk Predispose the Infant to Development of Cow's Milk Allergy? *Pediatric Research*, 48(4), 457–462. doi:10.1203/00006450-200010000-00007
53. Jost, T., Lacroix, C., Braegger, C., & Chassard, C. (2015): Impact of human milk bacteria and oligosaccharides on neonatal gut microbiota establishment and gut health. *Nutrition Reviews*, 73(7), 426–437. doi:10.1093/nutrit/nuu016
54. Kim, E.H., & Burks, W. (2015): Immunological basis of food allergy (IgE-mediated, non-IgE-mediated, and tolerance). *Chemical Immunology Allergy*, 101:8-17. doi: 10.1159/000371646.
55. Klueh, U., Antar, O., Qiao, Y., & Kreutzer, D. L. (2013): Role of Interleukin-1/Interleukin-1 Receptor Antagonist Family of Cytokines in Long-Term Continuous Glucose Monitoring In Vivo. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 7(6), 1538–1546. doi:10.1177/193229681300700614
56. Koplin, J. J., Peters, R. L., Allen, K. J. (2018): Prevention of food allergies. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 38(1):1-11. doi: 10.1016/j.iac.2017.09.001

57. Koplin, J., Allen, K., Gurrin, L., Peters, R., Lowe, A., Tang, M., ... Team, the. (2013): The Impact of Family History of Allergy on Risk of Food Allergy: A Population-Based Study of Infants. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(11), 5364–5377. doi:10.3390/ijerph10115364
58. Kosaka, N., Izumi, H., Sekine, K., & Ochiya, T. (2010): microRNA as a new immune-regulatory agent in breast milk. *Silence*, 1(1), 7. doi:10.1186/1758-907x-17
59. KREJSEK, Jan, Ctirad ANDRÝS a Irena KRČMOVÁ. *Imunologie člověka*. Hradec Králové: Garamon, 2016. ISBN 978-80-86472-74-4.
60. Kuo, T. T., Baker, K., Yoshida, M., Qiao, S.-W., Aveson, V. G., Lencer, W. I., & Blumberg, R. S. (2010): Neonatal Fc Receptor: From Immunity to Therapeutics. *Journal of Clinical Immunology*, 30(6), 777–789. doi:10.1007/s10875-010-9468-4
61. LEBL, J., JANDA, J., POHUNEK, P., STARÝ, J. et al. *Klinická pediatrie*. Praha: Galén, 2014. ISBN 978-80-7262-772-1.
62. Lee, T. H., Wu, Y. Y., Chan, J. K., Ho, H. K., Li, P. H., Rosa Duque, J. S. (2017): Immunoglobulin G testing in the diagnosis of food allergy and intolerance. *Hong Kong Medical Journal*, 23(4), 419-20. doi: 10.12809/hkmj176310.
63. Levy, O. (2007): Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nature Reviews Immunology*, 7(5), 379–390. doi:10.1038/nri2075
64. Lewis, E. D., Richard, C., Larsen, B. M., & Field, C. J. (2017): The Importance of Human Milk for Immunity in Preterm Infants. *Clinics in Perinatology*, 44(1), 23–47. doi:10.1016/j.clp.2016.11.008
65. Liao, Y., Du, X., Li, J., & Lönnerdal, B. (2017): Human milk exosomes and their microRNAs survive digestion in vitro and are taken up by human intestinal cells. *Molecular Nutrition & Food Research*, 61(11), 1700082. doi:10.1002/mnfr.201700082
66. Lomer, M. C. E. (2014): Review article: the aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 41(3), 262–275. doi:10.1111/apt.13041
67. Lönnerdal, B. (2003): Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 77(6), 1537S–1543S. doi:10.1093/ajcn/77.6.1537s

68. López-Expósito, I., Song, Y., Järvinen, K. M., Srivastava, K., Li, X. M. (2009): Maternal peanut exposure during pregnancy and lactation reduces peanut allergy risk in offspring. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124(5):1039-46. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.024
69. Lu, T. X., & Rothenberg, M. E. (2013): Diagnostic, functional, and therapeutic roles of microRNA in allergic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 132(1), 3–13. doi:10.1016/j.jaci.2013.04.039
70. Lu, T. X., & Rothenberg, M. E. (2018): MicroRNA. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(4), 1202–1207. doi:10.1016/j.jaci.2017.08.034
71. Lynch, S. V., Wood, R. A., Boushey, H., Bacharier, L. B., Bloomberg, G. R., Kattan, M., O Connor, G. T., Sandel, M. T., Calatroni, A., Matsui, E., Johnson, Ch. C., Lynn, H., Visness, C. M., Jaffee, K. F., Gergen, P. J., Gold, D. R., Wright, R. J., Fujimura, K., Rauch, M., Busse, W. W., Gern, J. E. (2014): Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(3), 593–601. doi:10.1016/j.jaci.2014.04.018
72. Maleki, S. J., Chung, S.-Y., Champagne, E. T., & Raufman, J.-P. (2000): The effects of roasting on the allergenic properties of peanut proteins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 106(4), 763–768. doi:10.1067/mai.2000.109620
73. Martin, R., Nauta, A., Ben Amor, K., Knippels, L., Knol, J., & Garssen, J. (2010): Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Beneficial Microbes*, 1(4), 367–382. doi:10.3920/bm2010.0027
74. Mašata, J., Jedličková, A., Švihovec, P. (2008): Antibiotická léčba a profylaxe některých infekcí v těhotenství. *Klinická farmakologie a farmacie*, 22(4), 137-141.
75. Melnik, B. C., & Schmitz, G. (2017): MicroRNAs: Milk's epigenetic regulators. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 31(4), 427–442. doi:10.1016/j.beem.2017.10.003
76. Melnik, B. C., John, S., & Schmitz, G. (2014): Milk: an exosomal microRNA transmitter promoting thymic regulatory T cell maturation preventing the development of atopy? *Journal of Translational Medicine*, 12(1), 43. doi:10.1186/1479-5876-12-43
77. Migliaccio, G., Migliaccio, A.R., Petti, S., Mavilio, F., Russo, G., Lazzaro, D., Testa U., Marinucci, M., Peschle, C. (1986): Human embryonic hemopoiesis. kinetics of

- progenitors and precursors underlying the yolk sac to liver transition. *The Journal of Clinical Investigation*, 78:51-60.
78. Michie, C.A. (1998): The long term effects of breastfeeding: A role for the cells in breast milk? *Journal of Tropical Pediatrics*. 44:(2-3).
79. Milani, Ch., Duranti, S., Bottacini, F., Casey, E., Turrone, F., Mahony, J., Belzer, C., Delgado Palcio, S., Arboleya Montes, S., Mancabelli, L., Lugli, G.A., Rodriguez, J.M., Bode, L., de Vos, W., Gueimonde, M., Margolles, A., van Sinderen, D., Ventura, M. (2017): The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 4:(1-67). doi:10.1128/membr.00036-17
80. MILER, Ivo. *Imunita lidského plodu a novorozence*. Praha: Avicenum, 1980. ISBN 08-056-80.
81. Mills, E. N. C., Jenkins, J. A., Alcocer, M. J., Shewry, P. R. (2004): Structural, biological, and evolutionary relationships of plant food allergens sensitizing via the gastrointestinal tract. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*, 44: 379-407. doi:10.1080/10408690490489224
82. Minniti, F., Comberiati, P., Munblit, D., Piacentini, G., Antoniazzi, E., Zanoni, L., Boner, A. L., Peroni, D. (2014): Breast-Milk Characteristics Protecting Against Allergy. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*, 14(1), 9–15. doi:10.2174/18715303146661401211450
83. Mocková, A. (2014): Ovlivnění vývoje imunity v prenatálním a perinatálním období. *Pediatric pro praxi*, 15(4):197-200.
84. Moore, L. E., Stewart, P. H., & deShazo, R. D. (2017): Food Allergy: What We Know Now. *The American Journal of the Medical Sciences*, 353(4), 353–366. doi:10.1016/j.amjms.2016.11.014
85. MUNTAU, Ania. *Pediatric*. 2. české vyd. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-802-4745-886.
86. Muraro, A., Dreborg, S., Halken, S., Host, A., Niggemann, B., Aalberse, R., ... Zeiger, R. S. (2004): Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies

and final recommendations*. *Pediatric Allergy and Immunology*, 15(4), 291–307. doi:10.1111/j.1399-3038.2004.00127.x

87. Naylor, A. J., Morrow, A., editors. (2001): Developmental Readiness of Normal Full Term Infants to Progress from Exclusive Breastfeeding to the Introduction of Complementary Foods: Reviews of the Relevant Literature Concerning Infant Immunologic, Gastrointestinal, Oral Motor and Maternal Reproductive and Lactational Development. Washington, DC: Wellstart International and the LINKAGES Project/Academy for Educational Development. [zatím nepoužito](#)
88. Ohno, H. (2015): Intestinal M cells. *Journal of Biochemistry*, 159(2), 151–160. doi:10.1093/jb/mvv121
89. Ohsaki, A., Venturelli, N., Buccigrosso, T. M., Osganian, S. K., Lee, J., Blumberg, R. S., & Oyoshi, M. K. (2018): Maternal IgG immune complexes induce food allergen-specific tolerance in offspring. *The Journal of experimental medicine*, 215(1):91-113. doi: 10.1084/jem.20171163
90. Olszak, T., An, D., Zeissig, S., Vera, M. P., Richter, J., Franke, A., Glickman, J. N., Siebert, R., Baron, R. M., Kasper, D. L., Blumberg, R. S. (2012): Microbial Exposure During Early Life Has Persistent Effects on Natural Killer T Cell Function. *Science*, 336:489-492.
91. Ortolani, C., & Pastorello, E. A. (2006): Food allergies and food intolerances. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 20(3), 467–483. doi:10.1016/j.bpg.2005.11.010
92. Palmeira, P., & Carneiro-Sampaio, M. (2016): Immunology of breast milk. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 62(6), 584–593. doi:10.1590/1806-9282.62.06.584
93. Perkin, M. R., Logan, K., Marrs, T., Radulovic, S., Craven, J., Flohr, C., Lack, G., EAT Study Team (2016): Enquiring About Tolerance (EAT) study: Feasibility of an early allergenic food introduction regimen. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(5):1477-1486. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1322
94. Perkin, M. R., Logan, K., Tseng, A., Raji, B., Ayis, S., Peacock, J., Brough, H., Marrs, T., Radulovic, S., Craven, J., Flohr, C., Lack, G. (2016): Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *New England Journal of Medicine*, 374(18), 1733–1743. doi:10.1056/nejmoa1514210

95. Persson, E. K., Scott, C. L., Mowat, A. M., & Agace, W. W. (2013): Dendritic cell subsets in the intestinal lamina propria: Ontogeny and function. *European Journal of Immunology*, 43(12), 3098–3107. doi:10.1002/eji.201343740
96. Pesonen, M., Kallio, M. J. T., Siimes, M. A., Savilahti, E., & Ranki, A. (2011): Serum immunoglobulin A concentration in infancy, but not human milk immunoglobulin A, is associated with subsequent atopic manifestations in children and adolescents: a 20-year prospective follow-up study. *Clinical & Experimental Allergy*, 41(5), 688–696. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03707
97. PETRŮ, Vít, et al. *Dětská alergologie*. Praha: Mladá fronta, 2012. Aeskulap. ISBN 978-80-204-2584-3.
98. Poole, J. A. (2006): Timing of Initial Exposure to Cereal Grains and the Risk of Wheat Allergy. *Pediatrics*, 117(6), 2175–2182. doi:10.1542/peds.2005-1803
99. Pracovní skupina dětské gastroenterologie a výživy (2014): Doporučení pracovní skupiny gastroenterologie a výživy ČPS pro výživu kojenců a batolat. *Česko-slovenská pediatrie*, 69 (Supplement 1), ISSN 0069-2328
100. Prescott, S. L., Pawankar, R., Allen, K. J., Campbell, D. E., Sinn, J. K., Fiocchi, A., Ebisawa, M., Sampson, H. A., Beyer, K., Lee, B.-W. (2013): A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organization Journal*, 6(1), 1–12. doi:10.1186/1939-4551-6-21
101. Prescott, S. L., Smith, P., Tang, M., Palmer, D. J., Sinn, J., Huntley, S. J., Cormack, B., Heine, R. G., Gibson R. A., Makrides, M. (2008): The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: Concerns and controversies. *Pediatric Allergy and Immunology*, 19(5), 375–380. doi:10.1111/j.1399-3038.2008.00718.x
102. Radauer, C., Bublin, M., Wagner, S., Mari, A., & Breiteneder, H. (2008): Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(4), 847–852.e7. doi:10.1016/j.jaci.2008.01.025
103. Rath, T., Kuo, T. T., Baker, K., Qiao, S.-W., Kobayashi, K., Yoshida, M., Roopenian, D., Fiebiger, E., Lencer, W. I., Blumberg, R. S. (2012): The Immunologic Functions of

- the Neonatal Fc Receptor for IgG. *Journal of Clinical Immunology*, 33(S1), 9–17. doi:10.1007/s10875-012-9768-y
104. Rautava, S., Luoto, R., Salminen, S., & Isolauri, E. (2012): Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 9(10):565–576. doi:10.1038/nrgastro.2012.144
 105. Rebane, A. (2015): microRNA and Allergy. microRNA. *Medical Evidence*, 331–352. doi:10.1007/978-3-319-22671-2_17
 106. Reboldi, A., & Cyster, J. G. (2016): Peyer's patches: organizing B-cell responses at the intestinal frontier. *Immunological Reviews*, 271(1), 230–245. doi:10.1111/imr.12400
 107. Reboldi, A., Arnon, T. I., Rodda, L. B., Atakilit, A., Sheppard, D., & Cyster, J. G. (2016): IgA production requires B cell interaction with subepithelial dendritic cells in Peyer's patches. *Science*, 352(6287). doi:10.1126/science.aaf4822
 108. Renz, H., Brandtzaeg, P., & Hornef, M. (2011): The impact of perinatal immune development on mucosal homeostasis and chronic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 12(1), 9–23. doi:10.1038/nri3112
 109. Renz, H., Brandtzaeg, P., Hornef, M. (2011): The impact of perinatal immune development on mucosal homeostasis and chronic inflammation. *Nature reviews Immunology*, 12 (1):9-23.
 110. Rodríguez, J. M. (2014): The Origin of Human Milk Bacteria: Is There a Bacterial Entero-Mammary Pathway during Late Pregnancy and Lactation? *Advances in Nutrition*, 5(6), 779–784. doi:10.3945/an.114.007229
 111. Sabbaj, S., Ghosh, M.K., Edwards, B.H., Leeth, R., Decker, W.D., Goepfert, P.A., Aldrovandi, G.M. (2005): Breast milk-derived antigen-specific CD8+ T cells: An extra-lymphoid effector memory cell population in humans. *The Journal of Immunology*, 174(5):2951-6.
 112. Ségurel, L., & Bon, C. (2017): On the Evolution of Lactase Persistence in Humans. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 18(1), 297–319. doi:10.1146/annurev-genom-091416-035340
 113. Sicherer, S. H., & Sampson, H. A. (2014): Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(2), 291–307.e5. doi:10.1016/j.jaci.2013.11.020

114. Smith, J. B., Kunjummen, R. D., Kishimoto, T. K., & Anderson, D.C. (1992): Expression and regulation of L-selectin on eosinophils from human adults and neonates. *Pediatric Research*, 32: 465-471.
115. Solís, G., de los Reyes-Gavilan, C. G., Fernández, N., Margolles, A., & Gueimonde, M. (2010): Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. *Anaerobe*, 16(3), 307–310. doi:10.1016/j.anaerobe.2010.02.004
116. Swallow, D. M. (2003): Genetics of Lactase Persistence and Lactose Intolerance. *Annual Review of Genetics*, 37(1), 197–219. doi:10.1146/annurev.genet.37.110801.14
117. Sydora, B.C., Tavernini, M.M., Wessler, A., Jewell, L.D., Fedorak, R.N. (2003): Lack of interleukin-10 leads to intestinal inflammation, independent of the time at which luminal microbial colonization occurs. *Inflamm. Bowel Dis*, 9:87-97.
118. Szilagyi, A. (2010): Determinants of geographic patterns of diseases: Interaction of lactose/lactase status and sunshine exposure. *Medical Hypotheses*, 75(5), 466–470. doi:10.1016/j.mehy.2010.04.026
119. Tang, M. L. K., & Mullins, R. J. (2017): Food allergy: is prevalence increasing? *Internal Medicine Journal*, 47(3), 256–261. doi:10.1111/imj.13362
120. Toscano, M., De Grandi, R., Grossi, E., & Drago, L. (2017): Role of the human breast milk-associated microbiota on the newborns' immune system: a mini review. *Frontiers in Microbiology*, 8. doi:10.3389/fmicb.2017.02100
121. Tuaille, E., Valea, D., Becquart, P., Al Tabaa, Y., Meda, N., Bollore, K., Van de Perre, P., Vendrell, J.-P. (2009): Human Milk-Derived B Cells: A Highly Activated Switched Memory Cell Population Primed to Secrete Antibodies. *The Journal of Immunology*, 182(11):7155–7162. doi:10.4049/jimmunol.0803107
122. Untersmayr, E., Schöll, I., Swoboda, I., Beil, W. J., Förster-Waldl, E., Walter, F., Riemer, A., Kraml, G., Kinacyan, T., Spitzauer, S., Boltz-Nitulescu, G., Scheiner, O., Jensen-Jarolim, E. (2003): Antacid medication inhibits digestion of dietary proteins and causes food allergy: a fish allergy model in BALB/c mice. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 112(3): 616-623.
123. Van Ginkel, C. D., van der Meulen, G. N., Bak, E., Flokstra-de Blok, B. M. J., Kollen, B. J., Koppelman, G. H., & Dubois, A. E. J. (2018): Retrospective observational cohort

- study regarding the effect of breastfeeding on challenge-proven food allergy. *European Journal of Clinical Nutrition*, 72(4), 557–563. doi:10.1038/s41430-018-0117-y
124. Ventura, M. T., Polimeno, L., Amoroso, A. C., Gatti, F., Annoscia, E., Marinaro, M., Di Leo, E., Matino, M. G., Buquicchio, R., Bonini, S., Tursi, A., Francavilla, A. (2006): Intestinal permeability in patients with adverse reactions to food. *Digestive and Liver Disease*, 38(10):732–736. doi:10.1016/j.dld.2006.06.012
 125. Verhasselt, V. (2010): Neonatal Tolerance under Breastfeeding Influence: The Presence of Allergen and Transforming Growth Factor- β in Breast Milk Protects the Progeny from Allergic Asthma. *The Journal of Pediatrics*, 156(2), S16–S20. doi:10.1016/j.jpeds.2009.11.015
 126. Vernerová, E. (2012): Alergie a astma, současný stav poznání a léčby. *Interní medicína pro praxi*, 14(2):55-58.
 127. Walker, A. (2010): Breast Milk as the Gold Standard for Protective Nutrients. *The Journal of Pediatrics*, 156(2), S3–S7. doi:10.1016/j.jpeds.2009.11.021
 128. Wirt, D. P., Adkins, L. T., Palkowetz, K. H., Schmalstieg, F. C., & Goldman, A. S. (1992): Activated and memory T lymphocytes in human milk. *Cytometry*, 13(3), 282–290. doi:10.1002/cyto.990130310
 129. Yabuhara, A., Kawal, H., & Komiyama, A. (1990): Development of natural killer cytotoxicity during childhood: marked increases in number of natural killer cells with adequate cytotoxic abilities during infancy to early childhood. *Pediatric Research*, 28(4), 316–321. doi:10.1203/00006450-199010000-00002
 130. Yamamoto, T., Tsubota, Y., Kodama, T., Kageyama-Yahara, N., Kadowaki, M. (2011): Oral tolerance induced by transfer of food antigens via breast milk of allergic mothers prevents offspring from developing allergic symptoms in mouse food allergy model. *Clinical and Developmental Immunology*, 721085. doi: 10.1155/2012/721085.
 131. Yu, W., Freeland, D. M. H., & Nadeau, K. C. (2016): Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, 16(12), 751–765. doi:10.1038/nri.2016.111

132. Zivny, J. H., Moldoveanu, Z., Vu, H. L., Russell, M. W., Mestecky, J., & Elson, C. O. (2001): Mechanisms of Immune Tolerance to Food Antigens in Humans. *Clinical Immunology*, 101(2), 158–168. doi:10.1006/clim.2001.5103

Internetové zdroje:

1. Bajarová, K. Laktózová intolerance – praktický přístup. In: *Pediatric pro praxi* [online]. ©2018 [cit. 2018-12-15]. Dostupné z: https://www.pediatricpropraxi.cz/artkey/ped-201803-0003_Laktozova_intolerance_8211_prakticky_pristup.php
2. Exclusive breastfeeding for six months best for babies everywhere. In: *World Health Organization* [online]. ©2011 [cit. 2018-12-12]. Dostupné z: https://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/breastfeeding_20110115/en/
3. Improving breastfeeding, complementary foods and feeding practices. In: *UNICEF* [online]. ©2018 [cit. 2019-03-09]. Dostupné z: https://www.unicef.org/nutrition/index_breastfeeding.html
4. LEAP Study Results. In: *LEAPstudy.com* [online]. ©2019 [cit. 2019-03-12]. Dostupné z: <http://www.leapstudy.com/leap-study-results#.XIjLLihKjIW>
5. Pracovní skupina Ministerstva zdravotnictví pro výživu dětí. Doporučení k zavádění komplementární výživy (příkrmu) u kojenců. In: *Ministerstvo zdravotnictví České republiky* [online]. ©2013 [cit. 2019-04-02]. Dostupné z: https://www.mzcr.cz/dokumenty/doporuceni-k-zavadenikomplementarni-vyzyvyprikrmu-ukojencu_7542_3.html
6. Nouza, M., Nouzová, A. Pokroky v klinické imunologii. In: *Centrum klinické imunologie* ©2016 [cit. 2019-04-04]. Dostupné z: <http://imunologie.cz/wp-content/uploads/clanky-Pokroky-v-klinicke-imunologii.pdf>

9 SEZNAM TABULEK

Tab. I: Srovnání obsahu živin v mateřském a kravském mléku (převzato a přepracováno dle Muntau, 2014).

Tab. II: Příklady imunitou zprostředkovaných potravinových alergií (převzato a upraveno dle Kim & Burks, 2015).

Tab. III: Potravinové alergie a potravinové intolerance (převzato a upraveno dle Krejsek *et al.*, 2016).

10 SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1: Graf znázorňující produkci imunoglobulinů od početí až do dospělosti (převzato od Janeway *et al.*, 2005).

Obr. 2: Faktory ovlivňující vývoj imunitního systému (převzato a upraveno dle Goenka & Kollmann, 2015).