

Alergická rinitida a rinokonjunktivitida, příčinný alergický zánět pozitivně moduluje zinek

J. Krejssek

Souhrn

Výskyt alergické rinitidy a rinokonjunktivitidy v populaci vzrůstá. Je to způsobeno změnou individuální imunitní reaktivity, která vede k atopii. Pokud je atopik vystaven příčinnému alergenu, dochází k degranulaci žírných buněk spojené s klinickými příznaky onemocnění. Celý proces je však systémový a souvisí s alergickým zánětem. Ten je iniciován narušenými bariérovými funkcemi epitelu, průnikem alergenů a stimulací vrozené imunity. Výsledkem je aktivace transkripčních faktorů a produkce prozánětlivých působků. Prostřednictvím dendritických buněk dochází k abnormálně funkční polarizaci T lymfocytů do subsetu Th2, který stimuluje B lymfocyty k produkci protilátek třídy IgE specifických pro alergeny. Ve všech těchto krocích je možné doložit zapojení zinku. Nedostatek zinku je spojen se zvýšenou polarizací typu 2 a rozvojem alergického zánětu. Suplementace zinkem může pozitivně ovlivnit projevy alergických onemocnění.

Klíčová slova

alergický zánět – alergická rinitida – alergeny – vrozená imunita – polarizace Th2 – zinek – modulace

Summary

Allergic rhinitis and rhinoconjunctivitis; zinc has a positive effect on the underlying allergic inflammation. Incidence of allergic rhinitis and rhinoconjunctivitis in the population is increasing. This is due to a change in individual immune reactivity, leading to atopy. When an atopic is exposed to a causative allergen, mast cell degranulation occurs, associated with clinical symptoms of the disease. However, the entire process is systemic and related to allergic inflammation. This is initiated by impaired barrier functions of the epithelium, penetration of allergens, and stimulation of innate immunity. The result is the activation of transcription factors and production of pro-inflammatory agents. Through dendritic cells, abnormal functional polarization of T lymphocytes into the Th2 subset occurs, which stimulates B lymphocytes to produce allergen-specific IgE antibodies. In all these steps, it is possible to demonstrate the involvement of zinc. Zinc deficiency is associated with increased type 2 polarization and development of allergic inflammation. Zinc supplementation could have a positive effect on the manifestations of allergic diseases.

Key words

allergic inflammation – allergic rhinitis – allergens – innate immunity – Th2 polarization – zinc – modulation

ÚVOD

Celosvětově vzrůstá incidence i prevalence imunopatologických onemocnění, v jejichž patofyziologii se podstatnou měrou podílí alergický zánět. Alergický zánět může u disponované osoby postihnout jakoukoli tělní soustavu. Nejčastěji jsou to orgány, které jsou bezprostředně exponovány faktorům vnějšího světa. Jedná se tedy o respirační trakt, kde je nejčastější klinickou manifestací alergická rinitida a bronchiální astma. Mezi nejčastější projevy na kůži patří atopická dermatitida. Často je postižen trávicí trakt, především v souvislosti s potravní alergií.

V úvodu bude pravděpodobně užitečné ujasnit si dále užívané termíny. Pojem atopie, který bude dále podrobněji vysvětlen, lze

stručně definovat jako abnormální dispozici jedince reagovat na podněty vnějšího světa, které zdraví jedinci tolerují, imunopatologickou reaktivitou, kterou označujeme jako alergický zánět. Atopik je jedinec, u něhož byla prokázána senzitivace průkazem protilátek třídy IgE specifických pro konkrétní alergen. Atopik exponovaný příčinnému alergenu vyvine alergickou reakci a stává se alergikem. V klinické praxi je nutné v diferenciální diagnostice onemocnění odlišit co nejpřesněji alergickou podstatu od jiných příčin, např. intolerance, aby byla určena diagnóza, indikovány účinné léčebné postupy a doporučení.

Patogeneze alergických onemocnění je studována dlouhodobě. K dispozici jsou rozsáhlé

údaje, které dokládají genetickou predispozici na individuální úrovni. Složky alergického zánětu jsou kódovány několika sty geny. Některé z nich zvyšují riziko rozvoje alergického zánětu. Protichůdně působí jiné geny. Ztráta homeostatických regulací imunitní soustavy, která je označována jako atopie, je výsledkem součtu imunobiologických aktivit těchto genů. Je třeba zdůraznit, že atopie představuje pouze dispozici k rozvoji alergického zánětu. Je výsledkem nejen genetické predispozice, ale na jejím vzniku se významně podílejí rovněž faktory vnějšího světa. Ty se uplatňují již *in utero* zprostředkovány matkou. Rozhodující pro fyziologické nebo patofyziologické nastavení individuální imunitní reaktivity je období

1 000 dnů, které začíná počtem a končí s koncem batolecího věku. V tomto období je dynamika ontogenetického vývoje jedince nejvýraznější. Každý jedinec je v tomto období exponován nespočetnému množství proměnných faktorů vnějšího světa. Ty působí především na sliznicích a kůži. Velmi podstatně rozvoj individuální imunitní reaktivity ovlivňuje výživa. *In utero* je to samozřejmě výživa matky. Strava těhotné ženy má být pestrá, vyvážená, s dostatečným příjmem všech živin, vitaminů a minerálů, které případně mohou být substituovány (vitamin D, zinek, vícenenasycené mastné kyseliny a jiné). Preventivní eliminační diety matky se v průběhu těhotenství ani kojení nedoporučují, protože nebyl prokázán její ochranný efekt na vznik alergie u dětí. Zásadní pozitivní vliv na rozvoj individuální imunitní reaktivity má kojení. Mateřské mléko v optimální míře kojenci poskytuje všechny živiny, ochranné složky a také prebiotické oligosacharidy stimulující rozvoj fyziologické střevní mikrobioty kojence. Je třeba zdůraznit, že obsah živin, zvláště vitaminů a mikronutrientů v mateřském mléce je určován jejich přítomností a množstvím ve stravě kojící ženy [1].

Jsou doloženy rozsáhlé důkazy, že kojení chrání před vznikem atopie a alergického zánětu. Prokázáno je to pro atopickou dermatitidu a potravinové alergie. V případě zamezení rozvoje alergického astmatu a alergické rinitidy nejsou pro kojení tak silné doklady. Pokud není kojení možné, kojenec je vyživován dětskými formulami. V současné době lze již uzavřít, že vysoce hydrolyzované dětské formule nejsou účinné v prevenci rozvoje alergického zánětu.

U kojeného dítěte je třeba zdůraznit otevření tzv. tolerizačního okna, kterým rozumíme období mezi přibližně ukončeným 4. měsícem věku a ukončeným 6. měsícem. V tomto období musí být kojenému dítěti postupně vřazena pevná strava. Expozicí složkám pevné stravy, včetně alergenů, jsou nastaveny homeostatické regulační mechanismy, které brání rozvoji alergického zánětu. Homeostatické regulace brání rozvoji alergického zánětu jsou možné pouze při dostatečném příjmu zinku. Individuální imunitní reaktivita je samozřejmě ovlivňována také expoziční mikrobiálními podněty, včetně patogenních mikroorganismů. Je třeba přijmout fakt, že časné období života je spojeno s klinickými projevy infekčních nemocí, které můžeme považovat

za „promořování“ nezbytné pro nastavení individuální imunitní reaktivity. Podstatný vliv na ontogenetický vývoj imunity má rovněž stravování. Strava by měla být nutričně bohatá, obsahovat potřebné vitaminy a mikroelementy, včetně zinku. Energeticky by měla reflektovat potřeby organismu. Zřetelný trend k nadváze a obezitě, který v současné době charakterizuje populaci, má nežádoucí podíl na rozvoji poškozujícího zánětu, včetně alergického.

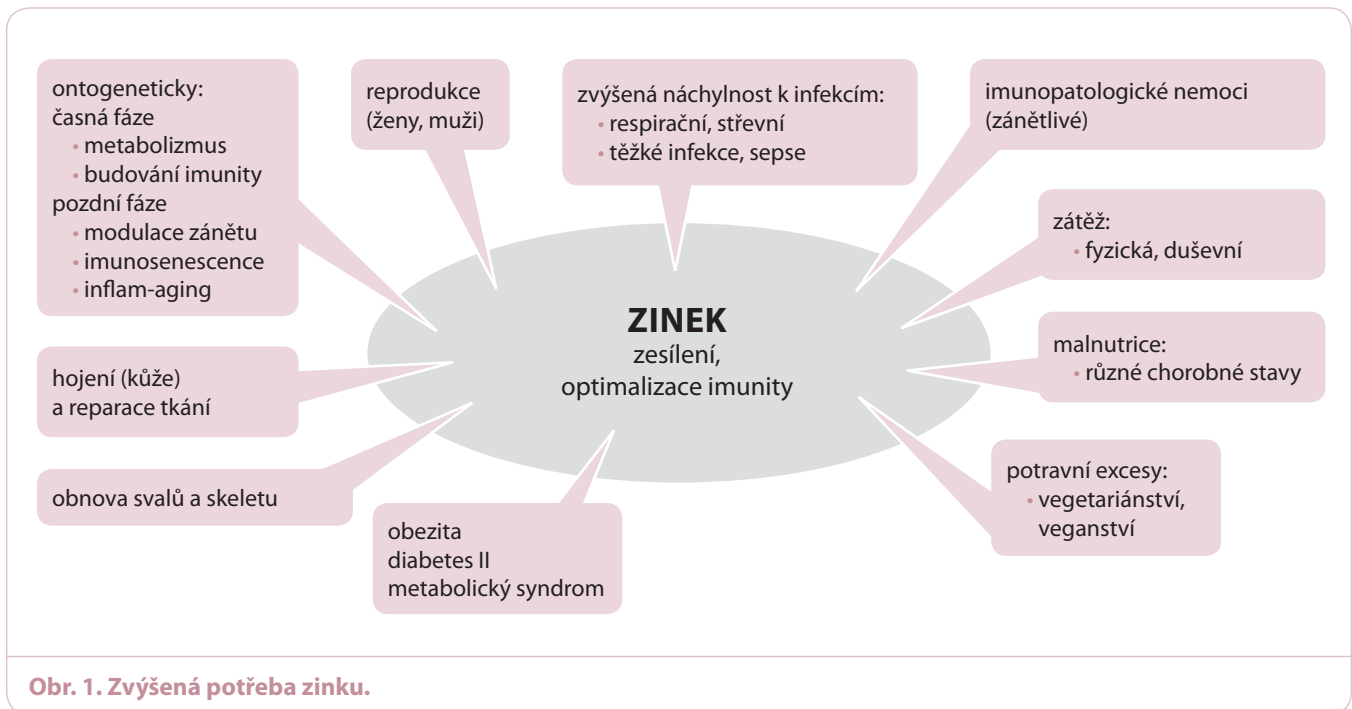
Pro vysvětlení vzrůstajícího výskytu nemocí spojených s alergickým zánětem byla vyslovena řada hypotéz. K nárůstu výskytu alergických nemocí dochází skokově v průběhu dvou až tří generací. V tak krátké době nemohlo dojít k proměně genetické dispozice. Za nárůst je s největší pravděpodobností odpovědná změna životních podmínek. Je možné je shrnout v tzv. hygienické hypotéze. V ní je formulováno, že moderní populace ztrácí kontakt s přirozeným životním prostředím. Je zdůrazňována ztráta kontaktu s přirozeným mikrobiálním světem, který je způsoben industrializací a urbanizací. Zmíněná ztráta „starých přátelských mikrobů“ je provázána expoziční komplexní množině škodlivin, které jsou přítomny v životním prostředí moderních lidí. Jde o různá xenobiotika, z nichž mnohá jsou používána i při výrobě potravin. Významná expozice škodlivinám je spojena také s provozem spalovacích motorů. Značné množství xenobiotik se nachází ve vnitřních prostorách, kde probíhá většina života současných lidí, kteří ztrácejí přirozený kontakt s přírodou a mikrobiálním světem, který lidstvo evolučně formoval. Velmi uvážlivě by mělo být přistupováno k indikaci antibiotik v časném dětském věku. Narušují fyziologický vývoj střevní mikrobioty. Výsledkem je dysbióza střevní mikrobioty, která neposkytuje žádoucí tolerogenní podněty imunitnímu systému. Aplikace antibiotik jednoznačně zvyšuje riziko rozvoje alergického zánětu u dětí. Všechny tyto škodliviny působí v komplexu, často synergicky. S ohledem na změny klimatu se proměňuje a zvyšuje expozice populace pylům různých rostlin. Mění se rovněž výskyt živočišných a fungálních zdrojů alergenů [2,3].

ZINEK – VÝZNAČNÝ MODULÁTOR IMUNITNÍ ODPOVĚDI

Zinek je řazen mezi mikronutrienty, které přijímáme v potravě. S ohledem na jeho unikátní atomové vlastnosti je součástí aktivních míst

cca 300 enzymů, které jsou zapojeny do metabolismu všech živin. Je součástí aktivních míst cca 1 000 transkripčních faktorů obsahujících motiv „zinkových prstů“, které regulují genový přepis, a enzymů, které jsou zapojeny v replikaci genetického aparátu. Odhaduje se, že přibližně třetina lidského proteomu obsahuje nebo jejich součástí je právě zinek [4].

Imunitní odpověď vyžaduje zdroje živin, protože v jejím průběhu dochází k rychlé proliferaci buněčného substrátu imunity. Jsou také tvořeny protilátky a cytokiny. Pro tyto procesy je zinek nenahraditelný. Aktivace imunitní soustavy je spojena s aktivací nitrobuňkových signálních drah. S membránovými receptory imunitních buněk jsou propojeny signální dráhy, které zahrnují kinázy fosforylující nitrobuňkové substráty a fosfatázy, které aktivní fosfor z molekul odštěpují. Procesy fosforylace jsou zprostředkovány různými proteinovými kinázami, např. PKC a PKA. Procesy defosforylace jsou regulovány membránovými nebo nitrobuňkovými fosfatázami. Funkce kinázy i fosfatázy je regulována zinkem. Velmi podstatné pro fungování imunity jsou posttranslační modifikace proteinů označované jako ubiquitinace. Enzymy odpovědné za ubiquitinaci jsou rovněž závislé na zinku. Pro rozvoj obranného i poškozujícího zánětu jsou důležité signální dráhy, které spojují receptory PRR s transkripčními faktory. Z nich nejdůležitější je signální dráha vedoucí k aktivaci transkripčního faktoru NFκB. I tato klíčová dráha je ovlivněna zinkem na několika úrovních. Zásadní je úloha zinku v tlumení oxidačního stresu. Všechny buňky těla jsou vystaveny permanentnímu oxidačnímu stresu, který je spojen s tvorbou ATP v mitochondriích. Z různých důvodů, především v průběhu zánětu, jsou aktivovány enzymatické systémy, které vedou ke zvýšení oxidačního stresu. Ten musí být řešen jednak příjmem živin s antioxidačními účinky, např. vitamínu C, jednak stimulací ochranných mechanismů s antioxidačními účinky. Z nich jmenujeme např. superoxid dismutázu, v jejímž aktivním místě se nachází zinek. Zinek je vázán na proteiny z rodiny metalothioneinů, ze kterých je v prozánětlivém mikroprostředí zinek uvolňován a je zapojen do antioxidačních procesů. Zinek je součástí enzymů, které zajišťují tvorbu metalothioneinů. Ve specifické imunitě je dostatečná hladina zinku nutná pro zajištění T i B lymfocytární odpovědi [5].



Nejvýznamnějším zdrojem zinku v naší potravě je červené maso, játra a další živočišné produkty. Zinek je přítomen i v rostlinné stravě. Zde je však obsažen v nižším množství a je hůře vstřebatelný. Homeostáza zinku je velmi pečlivě regulována. Zinek je transportován přes epitelové buňky dovnitř pomocí receptorů označovaných jako ZIP. V cytoplasmě je vázán na bílkoviny označované jako metalothioneiny a je ukládán v tzv. zinkozomech. Tak je na úrovni buňky udržována rezerva zinku. Eflux zinku z buněk se uskutečňuje prostřednictvím receptorů ZnTs. Zinek je vylučován močí, potem a také hlenem, např. nosním. S ohledem na měnící se potravní návyky lze obecně konstatovat, že potřebný příjem zinku potravou je u velké části lidí nedostatečný. Současný trend preferující rostlinnou stravu, vegetariánství či dokonce veganství je toho dobrým příkladem (obr. 1) [6].

Hladinu zinku není rutinně měřena. Objektivní zhodnocení množství zinku v těle je tedy spíše výjimečné. Klinicky se deficiencie zinku projevuje až při závažných onemocněních, které jsou obvykle spojeny s vrozenými defekty transportních systémů zinku. Insuficience zinku v populaci nemá bezprostřední klinické projevy. Hladinu zinku lze stanovit v séru, erytrocytech a vlasech. Analyticky jsou

to problematické postupy, jejichž výsledky jsou obtížně vzájemně porovnatelné. Z toho vyplývají i potíže při vyhodnocení studií, ve kterých je zinek suplementován. Často rozporné výsledky lze velmi pravděpodobně přičíst právě rozdílu v analytickém přístupu ke stanovení hladin zinku.

ALERGENY, MOLEKULOVÁ CHARAKTERISTIKA, NOMENKLATURA

Alergeny jsou definovány jako látky převážně biologického původu, které mohou u senzitivizovaného atopického jedince vyvolat alergickou reakci jako klinickou manifestaci komplexní imunopatologické reaktivity označované jako alergický zánět. Klinická manifestace zahrnuje orgánové soustavy nejvíce exponované alergenům přítomným ve vnějším prostředí, tj. respirační soustavu, kůži a oči. Může probíhat i pod obrazem systémové život ohrožující reakce – anafylaxe. Jsou-li alergen přítomny v potravě, dochází k projevům v ústní dutině a trávicím traktu, ale i na kůži. Velmi často je manifestace alergických obtíží, po expozici alergenem současně ve více tělních oddělech [7,8].

Historicky byly klinické projevy alergické rinitidy/rinokonjunktivitidy dávány do souvislosti s expozicí pylům trav, tzv. senná rýma.

V současnosti víme, že zdroje alergenů jsou, vedle již zmíněných pylových zrn krytosemenných i nahosemenných rostlin, velmi rozmanité. Zahrnují rostlinnou i živočišnou říši, plísňe, řasy. Dostupné technologie umožňují charakterizaci alergenů na molekulové úrovni. Alergeny jsou většinou proteiny, popsána je jejich primární, sekundární a terciární struktura, včetně glykosylací a jiných posttranslačních modifikací. Jsou určeny epitopy, na které se váží specifické protilátky třídy IgE alergických pacientů. Závažná nomenklatura alergenů vychází z rodového a druhového názvu zdroje v latině. Pokud je pro daný druh definováno více alergenů, pak je připojeno pořadové číslo. Ukážeme si to na příkladu alergenů pylu břízy bradavičnaté, latinsky *Betula verrucosa*. Hlavní alergenová komponenta pylu břízy se označuje jako Bet v 1. Znalost molekulových charakteristik alergenů umožňuje vysvětlit klinicky významné zkřížené reaktivity, které se u alergických osob běžně manifestují. Mohou se vyskytovat u různých druhů stejné čeledi. Příkladem je zkřížená reaktivita vůči pylovým alergenům lipnicovitých trav (*Poaceae*). Běžné jsou ale i zkřížené reaktivity mezi vzdálenými taxony způsobené přítomností tzv. panalergenů, které představují evolučně konzervované struktury přítomné v nepříbuzných rostlinných taxonech. Z nich vybíráme rodinu

molekul PRP (pathogenesis related proteins), které rostliny využívají pro „imunitní“ reakci proti invazi rostlinných patogenů, kterých je popsáno 14 skupin. Zahrnují rodinu profilinů zapojených do dynamiky aktivace cytoskeletu a rodinu LTP (lipid transfer proteins) nutných pro biosyntézu buněčných membrán. Tyto alergeny mohou atopiky senzitivovat jako součást alergenů pylů např. břízy a k manifestaci dojde po expozici alergenům jablka nebo broskve. Takových příkladů bychom mohli poskytnout řadu. Je vhodné zdůraznit, že zvýšený alergenní potenciál mají pylová zrna poškozená fyzikálními a chemickými škodlivinami znečištěného životního prostředí [9]. V současné době dochází s ohledem na klimatické změny k časnějšímu počátku a prodloužení pylové sezóny. Lze pozorovat zvýšenou produkci pylu. S větrem jsou pylová zrna transportována na velké vzdálenosti a v naší oblasti jsou stále běžnější alergeny pylů rostlin ze středozemní oblasti.

Celoroční nesezónní projevy alergické rinitidy a rinokonjunktivitidy jsou nejčastěji vyvolány expozicí alergenům přítomným v domácím prostředí. Ty představují velmi komplexní směs alergenů různého původu, ve které patří dominantní místo alergenům členovců. Nejagresivnější alergeny jsou struktury mikroskopických roztočů z rodu *Dermatophagoides*, např. Der p 1, 2 doplněné o alergeny švábů a různých plísni. Některé definované alergeny roztočů mají enzymatickou aktivitu, kterou mohou narušovat mezibuněčné spoje epitelových buněk, epitelové buňky poškozovat s následným uvolněním vzorů DAMP, které prostřednictvím dendritických buněk abnormálně funkčně polarizují T lymfocyty do subsetu Th2. Pokud jsou v obydlí chována zvířata (kočka, pes, hlodavci, ptáci), obsahuje směs alergenů domácího prachu i pestrou paletu nebezpečných zvířecích alergenů. I v živočišné říši je popsána rozsáhlá zkřížená reaktivita, která je příčinou lokálních i systémových alergických reakcí.

Z důvodu závažnosti a četnosti výskytu alergických onemocnění v populaci je vyhledávání a charakterizaci alergenů věnována soustavná pozornost. Na výše popisované molekulové úrovni je v klasifikaci WHO/IUIS v současnosti zařazeno cca 900 alergenů. V období 2021–2024 bylo zařazeno 124 nově definovaných alergenů [10].

ZINEK V MODULACI ALERGICKÉHO ZÁNĚTU

Funkce epitelu dýchacích cest u nemocných s alergickou rinitidou jsou narušeny v důsledku alergického zánětu a nezajišťují bariérovou ochranu. Podstatnou úlohu v prvních liniích bariérových funkcí epitelu respirační soustavy sehrává mikrobiota. Zdravá mikrobiota poskytuje epitelovým buňkám a také buněčným strukturám slizničního imunitního systému fyziologické podněty, tzv. MAMP (microbe associated molecular patterns), kterými udržuje jejich připravenost a zajišťuje jejich obnovu diferenciací z kmenových buněk epitelu. Metabolické produkty mikrobioty se uplatňují v metabolismu epitelových buněk a pokrývají významnou část jejich energetických potřeb. Komplexní mikrobiální společenství, které představuje fyziologická mikrobiota různých oddílů respiračního traktu, je závislá na dostatečné přítomnosti zinku [2].

Bariérová funkce epitelu respirační soustavy je udržována komplexem definovaných mezibuněčných adhezních interakcí, které společně tvoří tzv. pevné mezibuněčné spoje. Ty mimo jiné brání i průniku alergenů do podslizniční vrstvy. Pevné spoje epitelových buněk jsou zesíleny vazbou zinku na membránové receptory GPR39 spojené s nitroibuněčnými signálními drahami prostřednictvím G-proteinů. Deficience zinku vede k rozvolnění mezibuněčných spojů epitelových buněk.

Epitelové struktury dýchací soustavy pacientů s alergickým zánětem jsou ve vyšší míře vystaveny oxidačnímu stresu, který je přímým důsledkem probíhajícího poškozujícího zánětu. Alergický zánět je významně potencionován i expozicí epitelových struktur poškozujícím faktorům znečištěného životního prostředí. Jsou to chemická xenobiotika vytvářená spalovacími motory, saze velikosti nanočástic obalené nespálenými uhlovodíky (NAMP – nonparticulate associated molecular patterns), ozon, dále prachové částice různého původu. Expozice epitelových buněk těmto noxám zesiluje rovněž nitroibuněčný oxidační stres s mnohočetnými negativními dopady na biologii buňky. Dochází k oxidačnímu poškození molekulárních struktur buňky za vzniku signálů vnitřního poškození DAMP (damage associated molecular patterns). Na buněčné úrovni poskytuje řešení oxidačního stresu několik molekulových systémů. Významná pozice

je dána rodině metalothioneinů, malých proteinů bohatých na cystein, které jednak váží a nesou atomy zinku, vycytávají vysoce reaktivní formy kyslíku, a tak tlumí prozánětlivé mikroprostředí, a jednak brání apoptóze epitelových buněk, konečného důsledku oxidačního stresu. V práci Soutarové et al. [11] byly shrnuty výsledky analýzy přítomnosti různých antioxidantů ve stravě nemocných s bronchiální reaktivitou a u pacientů vyšetřených kožními prick testy na reaktivitu proti deseti nejběžnějším alergenům zahrnujícím pylové alergeny a alergeny domácího prachu. Výsledky byly porovnány s kohortou zdravých osob bez známek alergického onemocnění. **Ze všech sledovaných látek s antioxidačním potenciálem bylo zjištěno přibližně 5krát vyšší riziko (OR 4,7; 95% CI 1,33–16,53; p = 0,016) alergických příznaků při nižším příjmu zinku pro symptomy vs. žádné symptomy ve vztahu k příjmu antioxidantů** [11].

Epitelové buňky respirační soustavy jsou vybaveny rozsáhlou paletou membránových i nitroibuněčně lokalizovaných receptorů PRR (pattern recognition receptors). Jejich prostřednictvím jsou schopny identifikovat kromě vzorů PAMP/DAMP i řadu alergenů různého původu a reagovat na ně aktivací nitroibuněčných signálních drah, jejichž výsledkem je aktivace transkripčních faktorů, jmenovitě NFκB. Receptory PRR epitelových buněk doplňují v prozánětlivé aktivitě receptory aktivované proteinázami. Ty jsou aktivovány alergeny s proteinázovou aktivitou. Výsledkem je translokace aktivovaných transkripčních faktorů do jader buněk, kde stimuluje přepis cca 1 000 genů, jejichž působky mají prozánětlivé účinky a zapojují se do alergického zánětu. Zinek na několika úrovních inhibuje signální dráhy spojující receptory PRR a transkripční faktory. Takto tlumí intenzitu alergického zánětu u nemocných s postižením respiračního systému.

Alergeny samotné, většinou však ve vazbě na polutanty nebo virové partikule, poškozují epitelové buňky. Poškozené epitelové struktury uvolňují biologicky aktivní látky označované jako alarmíny. Prostřednictvím alarminů, zvláště cytokinů TSLP-1, IL-25 a IL-33, je vzbuzena aktivita klíčové populace buněk vrozené imunity, tkáňově rezidentních dendritických buněk, které jsou lokalizovány subepitelově. Jsou vybaveny nejpestřejší paletou receptorů PRR, kterými jsou schopny identifikovat

vat celé spektrum vzorů DAMP/PAMP včetně vzorů spojených s expozicí alergenům. Vzory DAMP/PAMP dendritické buňky internalizují, vyvazují se ze své tkáňové lokalizace v epitelových strukturách dýchací soustavy a v gradientu chemoatraktivních látek, tj. chemokinů a sfingosinfosátu, cíleně migrují do sekundárních lymfatických uzlin. Internalizované podněty přitom nitrobuňčně zpracovávají. Pokud se jedná o proteiny, jsou proteolyticky štěpeny na lineární antigenní peptidy. Ty jsou následně navázány na molekuly HLA-II a vystaveny na povrchu dendritické buňky. Komplexy antigenní peptidy – HLA II. třídy jsou rozpoznávány receptory TcR pomocných CD4+ T lymfocytů. Pokud je dosaženo dostatečné úrovně kostimulačních signálů, následuje klonální expanze T lymfocytů, které prostřednictvím TcR rozpoznaly antigenní podněty a jejich funkční polarizace [12].

Alergický zánět je typický abnormální polarizací T lymfocytů do subsetu Th2. O této abnormální polarizaci T lymfocytů do značné míry rozhodují podněty, které T lymfocytům poskytují dendritické buňky. Při nedostatku zinku je omezena polarizace do subsetu Th1, který fyziologicky udržuje rovnováhu polarizace do subsetu Th2. Dendritické buňky jako součást komplexních homeostatických regulací poskytují T lymfocytům tolerogenní signály, které vedou k jejich funkční neodpovědnosti. Tyto tolerogenní mechanismy zajišťují neodpovědnost u nealergických osob na antigenní podněty a při deficienci zinku jsou utlumeny. Naopak nedostatkem zinku jsou stimulovány mechanismy, které zesilují reakci na expozici alergenům. Podle nejnovějších údajů dochází k funkční polarizaci do typu 2 i v buněčných složkách vrozené imunity. Do alergického zánětu jsou významně zapojeny přirozené lymfoidní buňky ILC (innate lymphoid cells), konkrétně funkčně polarizovaný subset ILC-2. K jeho expanzi dochází při nedostatku zinku [13].

Zapojení abnormálně funkčně polarizovaných T lymfocytů subsetu Th2 do poškozujícího alergického zánětu je mnohovrstevné. Zřejmě nejvýznamnější jsou interakce Th2 T lymfocytů s B lymfocytárním systémem. B lymfocyty, které rozpoznají antigenní podněty, včetně alergenů, prostřednictvím specifických receptorů pro antigen BcR, musí dostat řadu regulačních podnětů od Th2 T lymfocytů,

aby proběhla jejich klonální expanze a terminální diferenciace do plazmatických buněk tvořících protilátky. T lymfocyty subsetu Th2 produkují cytokiny IL-4 a IL-13, které po vazbě na membránové receptory B lymfocytů spolu s mnohačetnými membránovými interakcemi (např. CD40L/CD40) zajistí v B lymfocytech stimulovaných antigenem procesy izotypového přepnutí umožňujícího tvorbu všech tříd a podtříd imunoglobulinů, včetně třídy IgE s klíčovým postavením v alergickém zánětu. Zajistí rovněž procesy afinitní maturace B lymfocytů, které vedou k produkci vysoce afinitních protilátek, včetně protilátek specifických pro alergeny. Při nedostatku zinku jsou zmíněné aktivity subsetu Th2 T lymfocytů akcentovány. Výsledkem je zvýšená produkce protilátek třídy IgE specifických pro alergeny, která je typicky nalézána i u osob s alergií na pyly [14].

Alergický zánět, který je příčinou klinických projevů alergické rinitidy/rinokonjunktivitidy, je systémové imunopatologické onemocnění. Zřetelně lze odlišit okamžitou alergickou reakci, která se u atopiků projeví rozmanitými klinickými projevy s odstupem sekund až minut po expozici příčinnému alergenu. Historicky byla alergie omezena pouze na tyto bezprostřední příznaky. Nyní je zřejmé, že tato bezprostřední reakce, která odezní spontánně nebo léčbou, je pouze viditelnou součástí chronicky probíhajícího alergického zánětu, který, pokud není léčen, vede k ireverzibilním negativním změnám v postižených orgánech.

Typickým rysem alergického zánětu je zvýšená přítomnost žírných buněk (mastocytů) v subepitelové lokalizaci. Jsou produkovány v kostní dřeni vlivem mediátorů alergického zánětu. Jejich tvorba je zesílena při nedostatku zinku. Je třeba zdůraznit, že mastocyty jsou významnou součástí obranných mechanismů sliznic a kůže a jsou zapojeny do obranného zánětu. U alergických osob jsou jejich receptory pro molekuly IgE, FcεRI, tvořené membránovými multimolekulovými komplexy, obsazeny interakcí s Fc částí molekul protilátek třídy IgE, specifických pro alergeny. Po expozici alergenem interagují s těmito protilátkami. Výsledkem je přemostění protilátek navázaných na receptory FcεRI, které vede k několika-krokové aktivaci mastocytů spojené s degranulací cytoplazmaticky lokalizovaných granúl mastocytů. Z nich jsou mimo buňky expor-

továny biologicky aktivní látky, histamin, heparin, tryptáza, kalikrein, lipidové mediátory, např. prostaglandiny a leukotrieny. Tyto biologicky aktivní látky vedou k rychlému nástupu klinických projevů alergické reakce, otoku, zvýšené sekreci, zarudnutí, svědění, kýčání, dušnosti a dalším. Zinek moduluje přenos aktivačních signálů z receptorů FcεRI zprostředkované proteinovou kinázou C. Moduluje i procesy translokace granúl prostřednictvím cytoskeletu a jejich fúzi s biomembránou mastocytů. Reguluje signální dráhy vedoucí k aktivaci transkripčního faktoru NFκB. Tak je zinek regulačně zapojen do transkripce genů a tvorby cytokinů, IL-4, IL-13, IL-5, IL-6, TNFα, chemokinů a dalších působků alergického zánětu, které mastocyty s odstupem několika hodin po expozici alergenům ve značné míře tvoří [15,16].

Jak jsme již sdělili, chronický alergický zánět vede k nezvratnému poškození cílových struktur. Postižení je typické ztrátou bariérových funkcí a funkčních kapacit. Dochází ke tkáňové remodelaci typické ukládáním molekul mezi buněčné hmoty, především kolagenu. Všechny tyto poškozující procesy jsou tlumeny v přítomnosti zinku. Obsah zinku ve sliznicích nemocných s alergickou rinitidou je však snížen. Popisované tkáňové patologie jsou provázány zvýšenou přítomností eozinofilních granulocytů [17]. Ty jsou u nemocných s alergickým zánětem diferencovány v kostní dřeni působením IL-5, cytokinem typu-2. Do sliznic cíleně migrují např. vlivem eotaxinu. Eozinofily ze svých granúl v tkáni uvolňují složením různé látky odpovědné za poškození tkání. Jsou i zdrojem cytokinů typu-2. U závažných forem alergické rinitidy jsou eozinofily hlavní buněčnou komponentou nosních polypů [18]. Polypy jsou organizovány akumulací eozinofilů na vláknech mezibuněčné hmoty, zvláště kolagenu. Syntéza kolagenu a jejich zpracování metaloproteinázami je rovněž ovlivněna přítomností zinku. Zinek tlumí popsané patogenetické mechanismy. Rozvoj alergického zánětu vede ke snižování dostupnosti zinku. Tkáňové ztráty zinku nosní sliznicí jsou prohloubeny zvýšenou tvorbou hlenu, do kterého je zinek transportován [19].

ZÁVĚR

Do mechanismů vzniku a rozvoje alergického zánětu, který je příčinou alergické rinitidy a ri-

nokonjunktivitidy, zasahuje na mnoha úrovních zinek. Pro udržení bariérových funkcí epitelů je nutná přítomnost fyziologické mikrobioty. Eubióza je udržována v přítomnosti zinku. Bariérové funkce epitelu, tj. udržení pevných spojů, rovněž závisí na dostatečné hladině zinku. Epitelové struktury jsou schopny identifikovat expozici alergenům a reagovat na ně zánětlivou reakcí. Prozápětlivé aktivity jsou homeostaticky tlumeny při dostatečné hladině zinku. Poškozením epitelu vznikají vzory DAMP označované jako alarmíny. Ty aktivují dendritické buňky, které následně předkládají antigenní fragmenty alergenů T lymfocytům. Nedostatečná přítomnost zinku vede k funkčnímu nastavení dendritických buněk, které preferenčně stimulují T lymfocyty k polarizaci Th2. Takto polarizované T lymfocyty regulačně ovlivňují B lymfocyty, rozpoznávají alergeny k tvorbě protilátek třídy IgE specifických pro příčinné alergeny. Procesy, které probíhají v T a B lymfocytech, jsou rovněž regulovány dostatečnou hladinou zinku, který brání rozvoji alergického zánětu [20]. Klinické příznaky alergických onemocnění jsou spojeny s degranulací žírných buněk po expozici alergenům. Biologické aktivity žírných buněk jsou pozitivně modulovány dostatečnou hladinou zinku. Alergický zánět jako systémové imunopatologické onemocnění vede k nezvratnému poškození cílových struktur, které je způsobeno především akumulací eozinofilů. Procesy ovlivňující cílenou migraci eozinofilů a jejich toxické působení jsou tlumeny dostatečnou úrovní zinku. Lze uzavřít, že u většiny nemocných s alergickým zánětem lze doložit insuficienci či dokonce deficienci zinku. Suplementace zinkem, optimálně v podobě léčivého preparátu, tlumí rizika spojená s alergickým zánětem. To platí jednoznačně pro středně těžké a těžké formy alergických nemocí [21].

Literatura

1. Yang L, Sato M, Saito-Abe M et al. Maternal dietary zinc intake during pregnancy and childhood allergic diseases up to four years: the Japan environment and children's study. *Nutrients* 2023; 15(11): 2568. doi: 10.3390/nu15112568.
2. Zhang P. The role of diet and nutrition in allergic diseases. *Nutrients* 2023; 15(17): 3683. doi: 10.3390/nu15173683.
3. Burbank AJ, Penrice AJ, Rorie AC et al. Climate change and allergens: current and future impacts. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2025; 13(6): 1281–1288. doi: 10.1016/j.jaip.2025.02.039.
4. Maret W. The arcana of zinc. *J Nutr* 2025; 155(3): 669–675. doi: 10.1016/j.tnut.2025.01.004.
5. Marreiro DN, Cruz KJC, Morais JBS et al. Zinc and oxidative stress: current mechanisms. *Antioxidants* 2017; 6(2): 24. doi: 10.3390/antiox6020024.
6. Suzuki M, Suzuki T, Watanabe M et al. Role of intracellular zinc in molecular and cellular function in allergic inflammatory diseases. *Allergol Int* 2021; 70(2): 190–200. doi: 10.1016/j.alit.2020.09.007.
7. Prince A, Norris MR, Bielory L. Seasonal ocular allergy and pollen counts. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018; 18(5): 387–392. doi: 10.1097/ACI.0000000000000475.
8. Bernstein JA, Bernstein JS, Makol R et al. Allergic rhinitis: a review. *JAMA* 2024; 331(10): 866–877. doi: 10.1001/jama.2024.0530.
9. Kato Y, Morikawa T, Fujieda S. Comprehensive review of pollen-food allergy syndrome: pathogenesis, epidemiology, and treatment approaches. *Allergol Int* 2025; 74(1): 42–50. doi: 10.1016/j.alit.2024.08.007.
10. Radauer C, Gadermaier G, Goodman RE et al. New allergens approved by the WHO/IUIS allergen nomenclature Sub-Committee in 2021–2024 and their significance for future diagnostics, regulation, and research. An EAACI task force report. *Allergy* 2025; 81(3): 684–699. doi: 10.1111/all.70166.
11. Soutar A, Seaton A, Brown K. Bronchial reactivity and dietary antioxidants. *Thorax* 1997; 52(2): 166–170. doi: 10.1136/thx.52.2.166.
12. Maywald M, Rink L. Zinc deficiency and zinc supplementation in allergic diseases. *Biomolecules* 2024; 14(7): 863. doi: 10.3390/biom14070863.
13. Changhai L, Zaichun W, Bo Y et al. Micronutrients and allergic diseases: a Mendelian randomi-

zation study. *Int Arch Allergy Immunol* 2025; 186(1): 41–51. doi: 10.1159/000540376.

14. Rahman RS, Wesemann DR. Whence and wherefore IgE? *Imunol Rev* 2024; 326(1): 48–65. doi: 10.1111/imr.13373.
15. Nishida K, Uchida R. Role of zinc signaling in the regulation of mast cell-, basophil-, and T cell-mediated allergic responses. *J Immunol Res* 2018; 2018: 5749120. doi: 10.1155/2018/5749120.
16. Dinardo G, Indolfi C, Klain A et al. The role of zinc in pediatric asthma and allergic rhinitis: mechanisms and clinical implications. *Nutrients* 2025; 17(16): 2260. doi: 10.3390/nu17162660.
17. Tosca MA, Trinciati C, Naso M et al. Treatment of allergic rhinitis in clinical practice. *Curr Pediatr Rev* 2024; 20(3): 271–277. doi: 10.2174/1573396320666230912103108.
18. Wise SK, Damask C, Roland LT et al. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis – 2023. *Int Forum Allergy Rhinol* 2023; 13(4): 293–859. doi: 10.1002/alr.23090.
19. Peroni DG, Hufnagl K, Comberiat P et al. Lack of iron, zinc, and vitamins as a contributor to the etiology of atopic diseases. *Front Nutr* 2023; 9: 1032481. doi: 10.3389/fnut.2022.1032481.
20. Podlecka D, Jerzyńska J, Sanad K et al. Micronutrients and the risk of allergic diseases in school children. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(19): 12187. doi: 10.3390/ijerph191912187.
21. Vassilopoulou E, Venter C, Roth-Walter F. Malnutrition and allergies: tipping the immune balance towards health. *J Clin Med* 2024; 13(16): 4713. doi: 10.3390/jcm13164713.

Autor článku nedeklaroval konflikt zájmov s výnimkou následujících skutečností: prednášající/konzultant pre spoločnosti Roche Česká republika, Merck spol. s r.o., Sanofi Česká republika, UCB Česká republika, Eli Lilly, Wörwag Pharma Česko s.r.o.

prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.

Ústav klinické imunologie
a alergologie
LF UK a FN Hradec Králové
jan.krejsek@fnhk.cz