

# Sekrecyjna immunoglobulina A i jej wpływ na próchnicę

Tomasz Kowalik<sup>1</sup>, \*Joanna Szczepańska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studia Doktoranckie, Zakład Stomatologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny, Łódź  
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Joanna Szczepańska

<sup>2</sup>Zakład Stomatologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny, Łódź  
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Joanna Szczepańska

## SALIVARY SECRETORY IGA AND ITS IMPACT ON DENTAL CARIES

### Summary

Saliva constitutes one of the human body fluids. Saliva has a whole range of functions, i.a. digestive, protective, nutritional or excretory. As it consists of proteins, including immunoglobulin, it also fulfills defensive function. Secretory IgA is regarded as the most substantial factor of adaptive immune system in oral cavity. Owing to its ability to coat and agglutinate microorganisms, bacteriostatic action, prevention the adhesion to epithelium or neutralization of bacteriotoxins.

The aim of the present thesis was to discuss the influence of secretory immunoglobulin A on the progression of dental caries. It may be assumed that there exists a relation between the concentration of SigA in the saliva and the progression of dental caries. However, the available sources does not answer unequivocally whether the correlation is positive or negative. Further studies and standardization of methods are required.

**Key words:** s-IgA, IgA, saliva, dental caries

### WSTĘP

Ślina wydzielana jest przez duże gruczoły ślinowe: ślinianki przyuszne, podjęzykowe i podżuchwowe, oraz liczne małe gruczoły rozmieszczone na błonie śluzowej policzków, warg, podniebienia i gardła. Ślina odgrywa bardzo ważną rolę w organizmie, oprócz funkcji trawiennej, ochronnej, buforowej, odżywczej, wydalniczej pełni także funkcję obronną dzięki zawartym w niej białkom m.in immunoglobulinom. Dotychczas w ślinie oznaczono 3 klasy immunoglobulin: S-IgA, IgG i IgM, i to właśnie tej pierwszej przypisuje się najważniejszą rolę (1).

Błony śluzowe, przede wszystkim układu pokarmowego i oddechowego, wraz ze skórą są głównym miejscem kontaktu organizmu ze środowiskiem zewnętrznym. Stanowią one podstawową drogę penetracji czynników zakaźnych i potencjalnie szkodliwych. Organizm człowieka wykształcił wiele mechanizmów broniących błony śluzowe przed zagrożeniem z zewnątrz. Dominującą rolę spełnia układ dopełniacza związany z błonami śluzowymi. Podstawową funkcją układu limfatycznego błon śluzowych, które stanowią liczne skupiska grudek limfatycznych oraz limfocyty błon śluzowych (MALT – ang. *mucosa associated lymphoid tissue*), jest wytwarzanie przeciwciał IgA. Tkanka chłonna związana z błonami śluzowymi jest bardzo zróżnicowana i występuje w pobliżu wszystkich błon śluzowych organizmu. W głównej mierze w skład MALT wchodzi składniki

układu chłonnego związanego z układem oddechowym (NALT – ang. *nasal – associated lymphoid tissues* i BALT – ang. *bronchus-associated lymphoid tissues*) oraz związane z układem pokarmowym (GALT – ang. *gut-associated lymphoid tissues*) (2).

Immunoglobuliny A przedostają się do wydzielin takich jak ślina czy łzy, by tam już jako wydzielnicze IgA (ang. *secretory IgA – s-IgA*) pełnić funkcję obronną (3). Obronna funkcja S-IgA możliwa jest dzięki opłaszczaniu i aglutynacji przez nią mikroorganizmów, działaniu bakteriostatycznemu, zapobieganiu adhezji mikroorganizmów do nabłonka, neutralizacji toksyn bakteryjnych (4).

### IMMUNOGLOBULINA A – WYSTĘPOWANIE, PODZIAŁ

Mimo że dziennie wytwarzanie IgA jest większe niż wszystkich innych immunoglobulin razem i wynosi około 66 mg/kg masy ciała (przy 34 mg/kg masy ciała IgG i 7,9 mg/kg masy ciała IgM), to w surowicy stanowi jedynie 1/5 stężenia IgG, co wiąże się z krótkim okresem półtrwania wynoszącym dla IgA1 5-7 dni, a dla IgA2 – 4-6 dni. Natomiast w przypadku IgG czas ten wynosi 20-30 dni (5). Nie mniej jednak w wydzielinach śluzowo-surowicznych IgA stanowi główną klasę immunoglobulin (6).

W 80-95% IgA w osoczu występuje w formie monomerycznej – produkowanej w szpiku, resztę stanowią formy

polimeryczne mające łańcuch łączący J – posiadający dimery i w mniejszym stopniu trimery i tetramery. Łańcuch łączący J łączy się z mostkami dwusiarczkowymi z odcinkiem ogonowym IgA. W wydzielinach surowiczych i śluzowo-surowicznych IgA występuje w formie dimerów związanych dodatkowo z tak zwanym fragmentem wydzielniczym – są to S-IgA. S-IgA występują również w surowicy, stanowiąc 5-10% polimerycznych IgA. Istnieją dwie podklasy IgA1 i IgA2. IgA1 w surowicy może neutralizować antygeny przedostające się do krążenia, ale ze względu na wydłużony region zawiasowy jest mniej odporna na działanie proteaz bakteryjnych, które są w stanie przeciąć i unieczynnić immunoglobulinę, stąd mniejsza jej przydatność w obronie organizmu gospodarza. Region zawiasowy IgA2 jest krótszy o 13 aminokwasów, dzięki czemu jest ona bardziej odporna na działanie proteaz bakteryjnych (7). W wydzielinach śluzowo-surowicznych obie podklasy IgA występują niemal w równych ilościach, natomiast w surowicy IgA1 stanowi 80-90% IgA. S-IgA2 ma dwie odmiany: A2m(1) występującą głównie u osobników rasy kaukaskiej i A2m(2), która jest formą dominującą w pozostałych rasach (8).

#### ROZWÓJ ODPORNOŚCI U DZIECKA

W okresie płodowym następuje intensywny wzrost poziomu przeciwciał. Synteza IgG i IgM zachodzi już około 10. tygodnia życia płodowego. Poziom IgG wzrasta stopniowo, znaczne przyspieszenie wzrostu stężenia można zaobserwować około 26. tygodnia płodowego. Swoje maksimum osiąga w chwili urodzin. Przeciwciała klasy G pojawiające się w krążeniu płodowym już od 17. tygodnia ciąży, do momentu urodzenia w większości wykazują haplotyp matczynej, gdyż jako jedyne mają zdolność przenikania przez barierę łożyskową, dlatego to one w okresie naturalnego upośledzenia odporności pełnią funkcję obronną (9).

Niemowlęta w chwili urodzin wykazują naturalne upośledzenie syntezy przeciwciał. Obserwuje się obniżone stężenie IgM i prawie niewykrywalne IgA, IgG i IgE. Układ immunologiczny noworodka odpowiada na pojawiające się antygeny, wytwarzając głównie immunoglobuliny IgM o małym powinowactwie. Są one zawsze wytwarzane jako pierwsza klasa przeciwciał w odpowiedzi pierwotnej, czyli pierwszego kontaktu organizmu z antygenem. Dopiero po kilku/kilkunastu dniach są „wymieniane” na przeciwciała innych klas. Immunoglobuliny A nie przenikają przez łożysko, a stężenie we krwi pępowinowej jest bardzo niskie. W chwili urodzin IgA jest niewykrywalna (10), ale od 1. tygodnia życia do około 2. miesiąca można ją wykryć w łzach, wydzielinie z nosogardła i ślinie (11). U niemowląt poniżej 6. miesiąca życia w surowicy występuje w przewadze polimerowa forma IgA, co może sugerować częste ekspozycje na nowe antygeny. Odsetkowa ilość polimerowej IgA u niemowląt zmniejsza się, gdy całkowity poziom IgA wzrasta (12). U dzieci w pierwszym roku życia stężenie IgA w surowicy wynosi około 20% normalnej wartości u dorosłych, sukcesywnie rośnie w

okresie dzieciństwa i dojrzewania (12), ale już w ciągu 2 pierwszych lat życia osiąga poziom zbliżony do poziomu dorosłych (5).

#### WIEK A IgA

Dzieci rodzą się z zaprogramowaną odpornością wrodzoną – naturalną, nieswoistą. Ochraniane są przez matczyne przeciwciała oraz czynniki obronne znajdujące się w mleku matki. Wraz z wiekiem stopniowo uzyskiwana jest swoista odpowiedź immunologiczna. Zobrazować to mogą wyniki badań przeprowadzone w Iranie na grupie 203 osób podzielonych na różne grupy wiekowe. Najniższe wartości IgA zanotowano wśród dzieci w grupie wiekowej 1-10 lat. Średnie stężenie IgA w ślinie stopniowo wzrastało w poszczególnych grupach wiekowych, by osiągnąć wartość maksymalną u 51-60-latków. Następnie odnotowano spadek stężenia IgA w grupie 61-70-latków (13). Podobne wyniki badań zostały przedstawione przez Tappuniego i wsp. (14), stężenie IgA było wyższe u osób dorosłych niż u dzieci. Dodatkowo dzieci uczestniczące w badaniu podzielono na dwie grupy: bezzębne (4-miesięczne) i ząbkujące (1,5-roczone). U dzieci z wyrzniętymi już zębami stężenie IgA, IgA1 i IgA2 były wyższe, ale tylko poziom IgA2 osiągnął istotną różnicę. Do niedawna uważano, że niektóre gatunki streptococów takie jak *S. mutans* kolonizują w większości jamę ustną po erupcji zębów (15). W badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach zaobserwowano występowanie *S. mutans* już u bezzębnych niemowląt (16). Po wyrznięciu się zębów, liczba i częstotliwość występowania bakterii beztlenowych wykazują tendencję wzrostową.

Z cyklicznie wykonywanych, co trzymiesięcznych obserwacji poziomu stężenia poszczególnych immunoglobulin u wcześniaków i dzieci donoszonych wynika, iż stężenie IgA i IgG wzrasta od chwili urodzenia do 18. miesiąca życia, co można powiązać z sukcesywnym wprowadzaniem do diety stałych pokarmów oraz wyrzynaniem się zębów. Wyniki badań mogą więc sugerować brak wpływu terminu urodzenia dziecka na poziom stężenia IgA. Zarówno u wcześniaków, jak i u donoszonych dzieci wykryto IgA zaraz po urodzeniu (odpowiednio: 56% i 69%) (17).

Koga-Ito i wsp. (18) badali 5 grup: dzieci bez próchnicy, dzieci z próchnicą, dzieci z próchnicą kwitnącą, młodych dorosłych z i bez próchnicy. Autorzy stwierdzili najwyższe całkowite liczebności bakterii próchnicotwórczych w ślinie dzieci z próchnicą. Poziomy IgA w ślinie dzieci z próchnicą kwitnącą były znacząco wyższe w porównaniu do dzieci bez próchnicy i z próchnicą o mniejszym nasileniu. Wskazuje to, że wyraźna odpowiedź immunologiczna jest związana tylko z ostrą infekcją bakteriami prowadzącą do próchnicy kwitnącej. Stąd dzieci z próchnicą kwitnącą nie są immunologicznie upośledzone, ale niewłaściwa dieta i czynniki związane z florą bakteryjną gospodarza mogą być głównie odpowiedzialne za stan uzębienia dzieci. Jednak najwyższy podwyższony poziom IgA

przeciwko *S. mutans* zaobserwowano u młodych dorosłych wolnych od próchnicy (18-25 r.ż.). Natomiast autorzy nie odnotowali korelacji między liczebnościami bakterii *S. mutans* a poziomem przeciwciał IgA skierowanym przeciwko tym drobnoustrojom i stąd wysnuli wniosek, że poziomy przeciwciał IgA w odniesieniu do *S. mutans* nie odzwierciedlają liczebności tych bakterii w ślinie w danym momencie. Zarówno te badania, jak i innych autorów mogą sugerować niedojrzałość systemu odpornościowego u młodszych dzieci w odniesieniu do wpływu na aktywność procesu próchnicowego oraz potwierdzają stopniowe uzyskiwanie pełnej odporności z wiekiem po ukończeniu drugiego roku życia (14).

#### KARMIENIE NATURALNE A POZIOM PRZECIWCIAŁ W ŚLINIE

Podstawową immunoglobuliną ludzkiego mleka jest wydzielnicza IgA, odporna na trawienie w układzie pokarmowym noworodka. Oprócz niej mleko zawiera szereg czynników ochronnych – są to między innymi makrofagi, granulocyty wielojądrowe, limfocyty, składniki dopełniacza, lizozym czy laktoferyna działające przeciwbakteryjnie i przeciwwirusowo (19).

Wyższe stężenie sIgA u małych dzieci może wynikać ze sposobu karmienia od wczesnych dni po urodzeniu. Z badań przedstawionych przez Jafarzadeha (20) wynika, że dzieci karmione naturalnie mają wyższe stężenie sIgA w porównaniu z dziećmi karmionymi butelką bądź karmionymi naturalnie tylko przez pierwsze 3 miesiące życia. Dzięki temu może to skutkować zmniejszeniem częstości występowania infekcji, lepszym rozwojem odpowiedzi immunologicznej od pierwszych dni życia u dzieci karmionych przez dłuższy czas piersią (20). Z kolei wyższe stężenie IgE u dzieci karmionych butelką może przyczyniać się do rozwoju wczesnej odpowiedzi alergicznej lub zapalnej. Może mieć to istotne znaczenie w dalszym rozwoju odporności organizmu, gdyż poziom IgA zwiększa się z wiekiem (13).

#### PRÓCHNICA A IgA

Próchnica wczesnego dzieciństwa (ang. *Early Childhood Caries* – ECC) jest jedną z częstych przewlekłych chorób dotykających dzieci. Dotyczy dzieci większości rozwijających się państw oraz tych już rozwiniętych (21). ECC została zdefiniowana przez American Academy of Pediatric Dentistry jako obecność jednego lub więcej zębów mlecznych dotkniętych próchnicą, usuniętych z jej powodu lub wypełnionych u dzieci do 71. miesiąca życia lub młodszych (22). Etiologia ECC jest podobna do innych rodzajów próchnicy, odpowiedzialne za jej powstanie są *Streptococcus mutans*, ale czynniki wpływające na predyspozycje jej powstawania nie są całkowicie jasne (21). Wydzielnicza IgA może stać się wskaźnikiem podatności na próchnicę, za czym może przemawiać fakt, że u dzieci z niedoborem immunoglobuliny IgA zaobserwowano zamiennie wyższe wartości wskaźnika próchnicy niż u dzieci zdrowych (23).

Na podstawie badań przeprowadzonych m.in. przez Thawebonna i wsp. (4), Bruna i wsp. (24) wynika, że istnieje korelacja pomiędzy występowaniem próchnicy a poziomem sIgA w ślinie. Z badań Thawebonna i wsp. (4) wynika, że dzieci z próchnicą kwitnącą mają wyższe stężenie sIgA, liczebności bakterii *SM* i *Candida*, co może odzwierciedlać narażenie dzieci w przeszłości na próchnicotwórcze mikroorganizmy. Bruno i wsp. (24) i Rana dheer i wsp. (25) w swoich badaniach stwierdzili wyższy poziom sIgA u dzieci podatnych na próchnicę w porównaniu z dziećmi wolnymi od próchnicy. Może to sugerować odpowiedź układu immunologicznego na dużą liczbę *Streptococcus mutans* w ubytkach próchnicowych, które stanowią miejsce retencji dla resztek pokarmowych i tym samym dla bakterii.

W badaniach Bagheriana i wsp. (26) dotyczących dzieci z ECC i wolnych od próchnicy oznaczono poziom sIgA i IgG w ślinie. Uzyskane wyniki nie są istotne statystycznie, ale obrazują wyższe stężenie sIgA i IgG u dzieci z ECC, co może być przyczyną zwiększonego obciążenia układu odpornościowego i większej produkcji przeciwciał. Z kolei wyniki uzyskane przez Omara i wsp. (27) oraz Chawda i wsp. (28) wskazują na wyższe stężenie sIgA w grupie dzieci wolnych od próchnicy, a niższe u podatnych na nią. Na poziom immunoglobulin w ślinie mogą wpływać m.in. czynniki hormonalne, stres, aktywność fizyczna czy przepływ śliny (29), a także preparaty farmakologiczne: leki przeciwpadaczkowe, przeciwrheumatyczne, niesterydowe leki przeciwzapalne czy inhibitory konwertazy angiotensyny. Mnogość tych czynników może utrudniać uzyskanie jednolitych wyników badań nad wpływem immunoglobuliny A na próchnicę, a właściwie na jej zapobieganie. Jako, że białka śliny – głównie sekrecyjna IgA, stanowią pierwszą linię obrony przed patogenami, u dzieci z ECC w odpowiedzi na dużą liczbę próchnicotwórczych *S. mutans* układ immunologiczny zaczyna produkować większe ilości sIgA. Jednakże w pewnym momencie przy obecności licznych ubytków próchnicowych i tym samym powstawaniu zwiększonych miejsc retencji dla bakterii układ odpornościowy nie radzi sobie z obroną przed drobnoustrojami. Stąd może wynikać wniosek, że tylko u dzieci z ostrą próchnicą można zaobserwować wysokie miano sIgA (18).

#### PODSUMOWANIE

Wydzielniczej immunoglobuliny A można przypisać ważną rolę w utrzymaniu homeostazy w jamie ustnej z racji wykrycia m.in. przeciwciał, które są bezpośrednio powiązane z występowaniem różnych schorzeń w jamie ustnej. Jednakże nadal poszukuje się korelacji pomiędzy poziomem przeciwciał, a intensywnością próchnicy. Nie udało się jednoznacznie stwierdzić, czy ta istnieje, a jeżeli tak, to czy przy dużej intensywności próchnicy stężenie sIgA w ślinie powinno być większe w związku z odpowiedzią układu immunologicznego na dużą liczbę próchnicotwórczych bakterii, czy może powinno być niższe jako wyraz źle lub niewystarczająco działającego układu immunologicznego. Różnice w wynikach badań

mogą być spowodowane wieloma czynnikami, których występowanie może oddziaływać na stężenie IgA, takimi jak: stres badanych, aktywność fizyczna bądź jej brak, przyjmowane leki, niezdiagnozowane choroby, a także różne metody oceny stężenia IgA. □

#### Piśmiennictwo

1. de Almeida Pdel V: Saliva composition and functions: A comprehensive review. *J Contemp Dent Pract* 2008; 9: 72-80. 2. The International Academy for Homotoxicology (IAH); <http://www.iah-online.com/cms/iwebs>. 3. Kang W, Kudsk KA: Is there evidence that the gut contributes to mucosal immunity in humans? *J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31(3): 246-258. 4. Thaweboon S, Thaweboon B, Nakornchai S, Jitmaitee S: Salivary secretory IgA, pH, flow rates, mutans streptococci and *Candida* in children with rampant caries. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2008, 39(5): 893-899. 5. Mestecky J, Russell MW: IgA subclasses. *Monogr Allergy* 1986; 19: 277-301. 6. McGhee JR, Mestecky J, Elson ChO, Kiyono H: Regulation of IgA synthesis and immune response by T cells and interleukins. *J Clin Immunol* 1989; 9: 175-199. 7. Kerr MA: The structure and function of human IgA. *Biochem J*. 1990; 15, 271, 2: 285-296. 8. Lenander-Lumikari M: Inhibition of *Candida albicans* by the Peroxidase/SCN-/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> system. *Oral Microbiol Immunol* 1992; 7, 5: 315-320. 9. Holt PG and Jones CA: The development of the immune system during pregnancy and early life. *Allergy* 2000; 55: 688-697. 10. Cole MF: Humoral immunity to commensal oral bacteria in human infants: salivary antibodies reactive with *Actinomyces naeslundii* genospecies 1 and 2 during colonization. *Infect Immun* 1998; 66: 4283-4289. 11. Haworth JC, Dilling L: Concentration of A-globulin in serum, saliva and nasopharyngeal secretions of infants and children. *J Lab Clin Med* 1966; 67: 922-933. 12. Weemaes C, Klasen I, Goertz J et al.: Development of Immunoglobulin A in Infancy and Childhood. *Scand J Immunol* 2003; 58: 642-648. 13. Jafarzadeh A, Sadeghi M, Asadi Karam G, Vazirinejad R: Salivary IgA and IgE levels in healthy subjects relation to age and gender. *Braz Oral*

*Res* 2010; 24: 21-27. 14. Tappuni AR, Challacombe SJ: A comparison of salivary immunoglobulin A (IgA) and IgA subclass concentrations in pre-dentate and dentate children and adults. *Oral Microbiol Immunol* 1994; 9, 3: 142-145. 15. Smith DJ: Oral streptococcal colonization of infants. *Oral Microbiol Immunol* 1993; 8, 1: 1-4. 16. Wan AKL: Immunoglobulins in saliva of preterm and full-term infants. *Oral Microbiol Immunol* 2003; 18: 72-78. 17. Wan AKL: Association of *Streptococcus mutans* infection and oral developmental nodules in pre-dentate infants. *J Dent Res* 2001; 80, 10: 1945-1948. 18. Koga-Ito CY: Correlation among mutans streptococci counts, dental caries, and IgA to *Streptococcus mutans* in saliva. *Braz Oral Res* 2004; 18, 4: 350-355. 19. Gaetano Chirico: Development of the Immune System in Neonates. *J Arab Neonatal Forum* 2005; 2: 5-11. 20. Jafarzadeh AL: The comparison of salivary iga and ige levels in children with breast- and formula- feeding during infancy. *J Dent Res* 2007; 4, 1: 11-17. 21. Seow WK: Biological mechanisms of early childhood caries. *Community Dent Oral Epidemiol* 1998; 26: 8-27. 22. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on infant oral health care. *Pediatr Dent* 2002; 24: 47. 23. Tar I, Kiss C, Maródi L, Márton IJ: Oral and dental conditions of children with selective IgA deficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 33-36. 24. Bruno B, Pezzini A, Menegazzi M: Salivary levels of immunoglobulin and dental caries in children. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1985; 30, 61, 3: 381-386. 25. Ali Bagherian, Asadikaram G: Comparison of the Salivary Immunoglobulin Concentration Levels between Children with Early Childhood Caries and Caries-Free Children. *Iran J Immunol* 2008; 5, 4: 217-221. 26. Ranadheer E, Nayak UA, Reddy NV, Rao VA: The relationship between salivary IgA levels and dental caries in children *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2011; 29, 2: 106-112. 27. Omar OM: Immunoglobulin A, and caries experience among a group of Egyptian preschool children. *J Dent Child (Chic)* 2012; 79, 2: 63-68. 28. Chawda JG, Chaduvula N, Patel HR et al.: Salivary SIgA and dental caries activity. *Indian Pediatr* 2011; 48, 9: 719-721. 29. Macrotte H, Lavoie MC: Oral microbial ecology and the role of salivary immunoglobulin A. *Microbial Mol Biol Rev* 1998; 62: 71-109.

nadesłano: 23.10.2013

zaakceptowano do druku: 19.11.2013

Adres do korespondencji:

\*Joanna Szczepańska

Zakład Stomatologii Wieków Rozwojowego

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź

tel.: +48 (42) 675-75-16

e-mail: joanna.szczepanska@umed.lodz.pl