

OVlivňují STŘEVNÍ ORGANISMY

Názor, že lidé jsou chodící zoologické zahrady, by ještě před několika (ne víc než 10) lety většina vědců patrně považovala za poněkud přehnaný. Od té doby ale nastalo to, co lze nazvat změnou paradigmatu, a fakt, že na každou lidskou buňku v těle připadá až 10 buněk jiných organismů, začíná být součástí učebnic. Většina těchto buněk se nachází v našem tlustém střevě, které je považováno za nesmírně složitý ekosystém s existencí bilionů virů, bakterií, archeí a eukaryot (mezi ně patří prvoci, helminti a mikroskopické houby). Pro jejich označení se používá souhrnný pojem mikrobiom, jenž ale spíše zahrnuje pouze bakteriální složku, která je doposud nejvíce prostudovaná a zdá se velmi důležitá. (Pojem mikrobiom se používá i pro bakteriální komunity v ústní dutině, kůži, vagině apod.)

Co vedlo k tak dramatické proměně pohledu na mikrobiom a jeho vliv na náš každodenní život a mnohé choroby? Došlo k ní zejména sekvenováním (tedy určováním pořadí nukleotidových bází [= písmen] v DNA pomocí enzymatické reakce) nové generace, které umožňuje studovat mikrobiom v dosud nebývalé míře. Přibližně do přelomu tisíciletí bylo sekvenování jednotlivých bází příliš drahé, technicky náročné a omezeno pouze na jednotlivé organismy, jejichž DNA byla k dispozici ve velkém množství. Pro studium složení lidského mikrobiomu šlo o nesplnitelné podmínky, takže jsme nebyli schopni zjistit, jaké organismy naše střevo obývají. Většina poznatků se tak omezovala pouze na druhy bakterií, které se daly zjišťovat běžnou kultivační metodou (zejména patogenní organismy). Tudíž o ostatních složkách bakteriální komunity, především komenzálních druzích (to jsou organismy žijící v souladu s hostitelem), jež představují snad až 99 % lidského mikrobiomu, jsme nevěděli téměř nic. A právě v této sféře přišel převratný zlom se sekvenováním nové generace, které je schopné velice rychle, efektivně a citlivě zachytit „obrovské“ množství sekvencí, na jejichž základě lze rozeznat přesné druhové složení mikrobiomu. Několik let zpátky vzniklo také mezinárodní konsorcium pro studium lidského mikrobiomu zaměřené na vytváření komplexního souboru dat na základě sekvenování nové generace, jenž by měl umožnit charakterizovat vztahy mezi složením mikrobiomu a lidským zdravím (<http://www.human-microbiome.org/>). S tím je spojeno i odvození obrovského množství dalších informací nezbytných pro interpretaci složení střevního mikrobiomu u různých skupin lidí, avšak mnohé z nich nejsme ještě schopni interpretovat.

Jak jsme již zmínili výše, střevní mikrobiom je představován různorodými organismy, především

bakteriemi osidlujícími tlusté střevo. Navíc tyto bakterie tvoří ekosystém, v němž interagují nejen mezi sebou navzájem, ale velmi důležitým aspektem jsou i jejich interakce s hostitelským organismem, především jeho imunitním systémem. Recentní studium mnoha organismů střevního ekosystému, zejména bakteriálních komunit, ukazuje, že právě ty zastávají významnou funkční roli v mnoha aspektech lidského zdraví, která byla donedávna přehlížena. Tyto střevní organismy se považují za tzv. „staré přátele“ (podle tzv. „Old Friends“ hypothesis), kteří osidlovali trávicí trakt člověka od samého počátku jeho evoluce, a zejména během první epidemiologické transmise (neolitické revoluce), kdy lidé změnili způsob života na usedlejší, začali se věnovat zemědělství a domestikaci zvířat. Mnozí z těchto „starých přátel“ si vyvinuli s lidským organismem blízký, možná lze říci až symbiotický vztah, a začali ovlivňovat především náš imunitní systém, zvláště jeho vývoj v dětském věku a imunoregulaci v dospělosti.

Intenzivní výzkum posledních let naznačuje, že střevo a jeho extrémně složitý ekosystém má podstatný vliv na délku i kvalitu našeho života. Proč tomu tak je, se dozvídáme jaksi zprostředkovaně či nepřímo. V průběhu několika posledních desetiletí u obyvatel zejména vyspělých zemí prudce narůstá výskyt imunitně zprostředkovaných onemocnění. Tato skupina onemocnění zahrnuje hypersenzitivity, jakými jsou především alergie či alergické astma, autoimunitní onemocnění, jako je Crohnova choroba, postihující v České republice ročně desítky lidí na každých 100 tisíc obyvatel. Dalšími chorobami ovlivňovanými či přímo spouštěnými změnami v našem mikrobiomu jsou ulcerózní kolitida, diabetes mellitus typu 1, roztroušená skleróza či revmatoidní artritida a mnoho dalších. Dramatický nárůst těchto nemocí byl dáván

NAŠE ZDRAVÍ?



OBĚ FOTO: ARCHIV PÚBC AV ČR

do souvislostí s moderním způsobem života, jehož samozřejmou součástí jsou vysoce hygienické návyky, přístup k chemicky ošetřované vodě a potravinám a také nadměrné užívání antibiotik. Vlivem těchto faktorů se postupně omezuje náš kontakt s mikrobi v prostředí a kvůli antibiotikům a různým dezinfekčním prostředkům dochází k násilnému odstraňování „starých přátel“ z lidského organismu. Donedávna jsme o tomto problému buď nevěděli, nebo jsme mu nepřisuzovali zásadnější význam. Velké množství vědeckých poznatků získaných během posledního desetiletí však přesvědčivě dokazuje, že střevní mikroorganismy jsou nepostradatelné pro správný vývoj lidského imunitního systému a imunoregulaci. Zásadní roli hraje nejen druhové složení střevního mikrobiomu, ale i jeho rozmanitost či stabilita. Jakékoli změny mikrobiomu, zejména úbytek rozmanitosti a dysbalance, totiž předurčují lidskou populaci k přecitlivělosti a vývoji či klinické manifestaci autoimunitních onemocnění. Není tudíž překvapivé, že v chudších zemích zejména rozvojového světa, v nichž jsou realitou nižší hygienické standardy, jsou všechny tyto choroby vzácné.

V důsledku formulace teorie „starých přátel“ se vědci začali zabývat možnou souvislostí mezi nárůstem imunitně zprostředkovaných onemocnění a úbytkem mikrobů, ale také prvoků a červů. Jako parazitologů nás zajímá právě funkce obou posledně zmíněných

organismů, a proto chceme výzkum zaměřit tímto směrem. Z výsledků mnoha zahraničních kolegů totiž začíná být zřejmý pozitivní efekt těchto organismů na zmírnění klinického průběhu některých imunitně zprostředkovaných onemocnění, které mnohokrát dokonce vedlo k jejich remisi. Taková souvislost není samozřejmá, ba právě naopak. Prvoci a červi nalézání v uplynulém století v lidském trávicím systému byli dosud téměř jednoznačně považováni za parazity a škůdce, jichž je třeba se (za každou cenu) zbavit.

Teorii, že helminti mohou být našemu organismu prospěšní, poprvé vyslovil a posléze v několika klinických studiích s pacienty trpícími Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou ověřil prof. Joel Weinstock působící na Tufts University v Bostonu. Jeho kolektiv vědců a lékařů využil pro ověření hypotézy tenkohlavce prasečího (*Trichuris suis*), který se tak zařadil mezi nejznámější případy helmintů využívaných v terapii autoimunitních onemocnění. Pozitivní vliv tohoto červa byl prokázán především u pacientů trpících Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou a později, zatím však pouze v ojedinělých případech, byl dokonce úspěšně použit i při terapii autismu. Jako další příklad léčebně používaného „parazita“ lze uvést měchovce (*Necator americanus*), jenž byl úspěšně aplikován nemocným s různými typy alergií.

Přerušený kontakt našich těl s červy (= helminty), kteří bývali dříve všudypřítomní, se zdá být jedním ze

Tenkohlavec prasečí (*Trichuris suis*):
(1) vajíčko *T. suis*,
(2) dospělec *T. suis* žijící v tlustém střevě hostitele.



**Prvok
Blastocystis
se vyskytuje
v tlustém střevě
lidí:
na fotografii
vakuolární formy
z kultivace.**

zásadních rizikových faktorů zvyšující se frekvence imunitně zprostředkovaných onemocnění. Červi jsou silnými modulátory našeho imunitního systému a mnohé studie na zvířecích modelech prokázaly, že určití helminti mohou před autoimunitními onemocněními chránit, a to jak preventivně, tak po indukci onemocnění, tzn. terapeuticky. Dodnes bylo identifikováno téměř 20 imunitních mechanismů indukovaných při infekci helminty, nicméně jejich hlavní vliv na lidský imunitní systém spočívá v indukci tzv. Th2 imunitní odpovědi, v aktivaci regulačních T-buněk produkujících cytokiny typu Th2 a v aktivaci antigen-prezentujících buněk, podobně jako zachování tolerance k antigenům vlastního těla.

Jak jsme uvedli výše, s rozvojem technik levného a velmi citlivého sekvenování se pozornost obrátila ke studiu střevních mikrobiálních komunit a prvoků. Intenzivní výzkum zaměřený především na diverzitu lidské střevní bakteriální mikroflóry poukázal na významný podíl těchto organismů při vývoji naší imunity od nejranějšího dětství až po jejich roli při autoimunitních poruchách. Mnoho z těchto onemocnění se vyznačuje právě změnami druhové struktury střevní bakteriální mikroflóry, a to zejména snížením její diverzity (tzv. dysbióza) v porovnání se zdravými lidmi. Dále bylo prokázáno, že lidé s dysbiózou mohou mít sklony k obezitě, celiakii, diabetu typu 2 či autismu. Výsledky mnohých velmi recentních studií ukazují, že mikrobiom ovlivňuje spektrum fyziologických procesů či rozvoj imunitního systému a jeho optimální složení se zdá být nezbytnou součástí lidského zdraví. Názor, že mikrobiom je naším dalším „orgánem“, dosud významně přehlíženým, získává stále více přívrženců jak mezi vědci, tak i v lékařské komunitě.

Podobné studie, které by se týkaly střevních prvoků, však zatím chybí. Žhavým kandidátem na pozitivní funkci pro naše zdraví je prvok bez českého jména, latinsky označovaný jako *Blastocystis*. Dosud byly blastocysty považovány za patogeny, jejichž výskyt byl dost často spojován právě se střevním onemocněním zvaným syndrom dráždivého tračníku (IBS) a se zhoršováním zdravotního stavu pacientů s Crohnovou chorobou. Nicméně dodnes nebyla prokázána přímá souvislost mezi uvedenými nemocemi a tímto prvokem, a tak patogenita blastocyst zůstává sporná a v současnosti je předmětem diskuse. Navíc studie populací zdravých lidí a pacientů prokázaly, že *Blastocystis* se mnohem častěji vyskytuje u zdravých jedinců, což nevyhnutelně vede k úvahám, že jde v tomto případě o komenzála, který je součástí zdravého střevního mikrobiomu a pomáhá udržovat jeho potřebnou diverzitu. Rovněž my se přikláníme k názoru, že by blastocysty mohly být člověku prospěšné, a to zejména svou rolí při udržování optimální diverzity střevního mikrobiomu.

Výzkum organismů obývajících lidské střevo a jejich stále více potvrzovaná souvislost se vznikem imunitně zprostředkovaných onemocnění vede k formulaci léčebných postupů s cílem obnovit rozmanitost střeva. V případě červů či prvoků jde o řízené infekce člověka nepatogenními či mírně patogenními červy a léčby pomocí tzv. fekální transplantace, tj. přenosu mikrobiomu ze zdravého dárce s optimálně diverzifikovanou střevní mikroflórou do střeva pacienta. V dosavadních klinických studiích prováděných na pacientech s Crohnovou chorobou využívajících terapii helminty bylo zaznamenáno zlepšení až v 70 % případů, u studií aplikujících fekální transplantaci se úspěšnost pohybovala kolem 60 %. Tento výzkum během posledních několika málo let, zahrnující také první klinické studie, přinesl ohromné množství dat a zároveň i naději pro prudce narůstající počet lidí trpících imunitně zprostředkovanými chorobami. Zároveň je třeba přílišný optimismus tlumit, jelikož jsme spíše na samém začátku a neznáme odpovědi na mnohé klíčové otázky. Studium mikrobiomu a jeho vlivu na naše zdraví a především imunitní systém ovšem každopádně představuje nosný výzkumný směr s potenciálně zásadními terapeutickými aplikacemi. ■

KATEŘINA JIRKŮ-POMAJBÍKOVÁ,
Parazitologický ústav BC AV ČR, v. v. i.,
JULIUS LUKEŠ,
Parazitologický ústav BC AV ČR, v. v. i.,
Přírodovědecká fakulta Jihočeské univerzity