

CIVILIZACE

civilizace

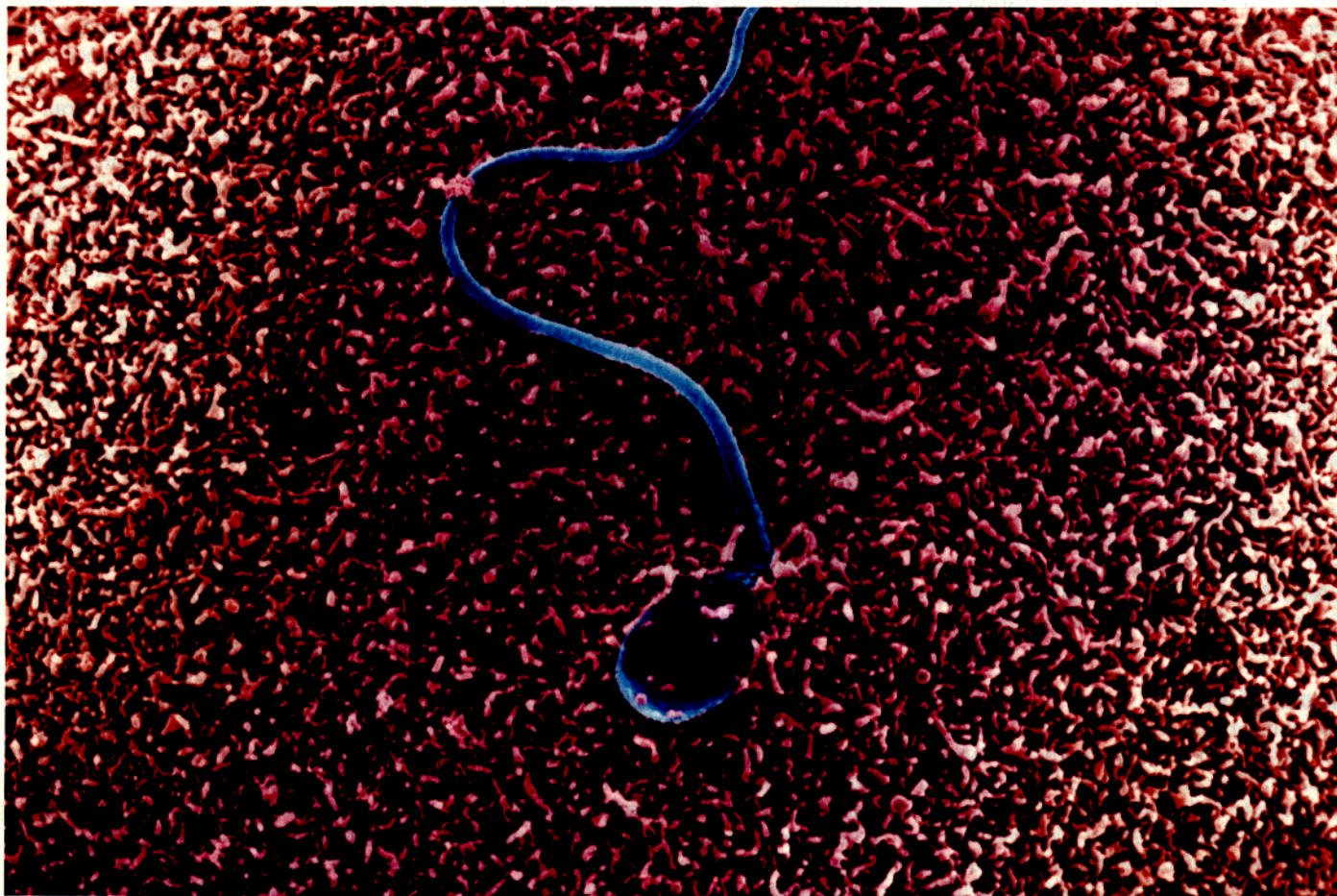


FOTO PROFIMEDIA.CZ / CORBIS

Člověk není jedinec vzešlý z oplozeného vajíčka, ale ekosystém mnoha organismů. (Proces oplodnění vajíčka)

Já + oni = my

Pojetí člověka jako ekosystému zahrnujícího řadu spolupracujících a soupeřících druhů by mohlo změnit lékařskou praxi

□ THE ECONOMIST

Co je člověk? Z biologického hlediska je odpověď zdánlivě jasná. Lidská bytost je jedinec vzešlý z oplodněného vajíčka, v němž se spojily geny matky a otce. Stále větší skupina biologů však tuto definici považuje za neúplnou. Nedívají se na lidi pouze

jako na jednotlivce, nýbrž jako na ekosystémy. Podle nich je potomek z oplodněného vajíčka pouze jednou složkou systému. Do toho patří také biliony bakterií, z nichž každá je rovněž jedinečná a které má člověk ve střevech, v ústech, na hlavě, na pokožce

a ve všech štěrbinách a otvorech, jež narušují povrch jeho těla.

Dospělý zdravý člověk má jen ve střevech zhruba 100 bilionů bakterií. To je desetkrát více bakteriálních buněk, než má v sobě buněk pocházejících ze spermií a va-

→ jička svých rodičů. Jsou to navíc velmi rozmanité potvůrky. Z vajička a spermie vzejde asi 23 tisíc různých genů. V mikrobiomu, jak se souborně označují bakterie komensalisticky žijící v těle, jich podle odhadů jsou asi tři miliony. Řada z nich jsou nepochybně jen variace na jediné téma, ale u stejného množství tomu tak není; a i ty genově nejpodobnější přispívají do genetické směsice lidského těla.

A je to skutečně systém, neboť evoluci získaly breberky i jejich lidský hostitel společné zájmy. Mikrobi žijící na lidech a v nich tak výměnou za suroviny a poskytnuté přístřeší vyživují a chrání své hostitele, a jsou tedy nezbytní pro jeho zdraví. Nechtějí si vzájemně ubližovat. Nastane-li však krize, mohou se náhle jejich zájmy rozejít. Pak může chování mikrobiomu způsobovat hostiteli onemocnění.

Že bakterie mohou být příčinou nemocí, to není nic nového. Nové jsou však konkrétní nemoci. Často se nejedná o akutní infekce, s nimiž si medicína dvacátého století dokázala tak dobře poradit (a které ovlivnily názory lékařů na bakterie, takže si lékařská věda jen pomalu a postupně uvědomuje bohatost a význam lidských mikrobiálních ekosystémů). Jsou to spíše chronické nemoci, které se přinejmenším v bohatém světě dostávají do popředí lékařského zájmu. Mikrobiom totiž zjevně hraje klíčovou roli u mnoha z nich, od obezity a cukrovky, přes srdeční onemocnění, astma a roztroušenou sklerózu až po neurologická onemocnění jako autismus.

Drobný život

Na mikrobiom je možné nahlížet jako na další lidský orgán, i když poněkud zvláštní. Váží zhruba jeden kilogram, skoro stejně jako řada jiných orgánů. Nemá sice jasně odlišenou strukturu jako třeba srdce či játra, ale orgán nemusí mít formu a tvar, aby existoval. Imunitní systém například tvoří buňky roztroušené po celém těle, přesto má charakteristické rysy orgánu – jedná se o organizovaný systém buněk.

Mikrobiom je také organizovaný. Biologie rozeznává asi 100 velkých skupin bakterií, takzvaných kmenů, z nichž každý má svůj vlastní repertoár biochemických schopností. V lidských mikrobiomech převládají pouze čtyři z těchto kmenů: Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes a Proteobacteria. Život uvnitř člověka je zjevně specializovaný způsob existence, k němuž se hodí jen některé typy mikroorganismů.

Je to existence specializovaná, nikoli však monotónní. Stejně jako se od sebe liší stejné ekosystémy na různých místech, například lesy, pastviny či korálové útesy, odlišují se i mikrobiomy. Děti v Malawi či ve venkovských oblastech Venezuely mají kupříkladu ve svých mikrobiomech více

bakterií produkujících riboflavin než děti v Severní Americe. Dokážou také lépe zpracovávat živiny z mateřského mléka, neboť produkují velké množství enzymu známého jako glykosidáza. Ten přeměňuje sacharidy zvané glykany, jichž je v mléce velké množství, na využitelné cukry.

Tato skutečnost je velmi významná. Ve 23 tisících lidských genů není zakódován žádný enzym, který by dokázal glykany trávit. Dokážou to pouze bakteriální enzymy. Přirozený výběr však způsobil, že je mléko glykanů plné – skvělý příklad společné evoluce.

Úloha bakterií při výživě se však s postupujícím věkem ještě násobí. Stejně jako glykany v mléce by řada dalších sacharidů byla



FOTO PROFIMEDIA.CZ / CORBIS

Doplňte si dobré bakterie. (Probiotika přidávaná do jogurtů)

pro lidské tělo nestravitelná, pokud by trávicí systém měl k dispozici jen ty enzymy, které si dokáže sám vyrobit. Mnohonásobně větší genom mikrobiomu má také mnohem větší schopnosti a zpracování složitých sacharidů je tak pro něj hračkou. Neúnavně je přežvykuje a vyplivuje zbytky v podobě molekul mastných kyselin, zejména kyseliny mravenčí, kyseliny octové a kyseliny máselné, jež jsou schopny projít stěnou do krevního oběhu, kde se z nich pak pomocí biochemických procesů získává energie (průměrný dospělý jedinec takto získává 10 až 15 procent energie) nebo se ukládají jako tukové zásoby.

Terén pro tuky

Význam mikrobiomu při výživě nás však přivádí k jednomu ze způsobů, jimiž může špatně fungující mikrobiom negativně ovlivnit svého hostitele: může tělo vyživovat, ale také překrmovat či nedokrmovat. Jeffrey Gordon byl jedním z prvních, kdo analyzoval tento fenomén v rámci svého výzkumu bakterií a obezity. Doktor Gordon, který působí na Lékařské fakultě Washingtonovy univerzity v St. Louis v Missourii, publikoval v roce 2006 studii sledující směs bakterií ve střevech obezích

a štíhlých Američanů. Zjistil, že tlustí lidé mají více bakterií kmene Firmicutes a méně bakterií kmene Bacteroidetes než lidé štíhlí. Pokud pak člověk s nadváhou díky dietě zhubl, změnila se i jeho bakteriální mikroflóra.

Experimenty na myších ukazují, že se nejedná o pouhou reakci bakterií na změnu okolností. Bakterie ve skutečnosti napomáhají procesu hubnutí, neboť potlačují produkci hormonu usnadňujícího ukládání tuků a enzymu zabráňujícího jejich spalování. To by mohlo vysvětlovat jinak poněkud zvláštní zjištění z oblasti zemědělství – podávání antibiotik podporuje vykrmování dobytka, ačkoli zvířata při tom nabírají nejen tuk, ale i svalovou hmotu.

Když se Gordonovi podařilo prokázat, že střevní bakterie se podílejí na vzniku obezity, zajímalo ho, zda se může stát i opak. Na zasedání v loňském roce představil studii provedenou v Malawi, v níž zjistil, že tomu tak skutečně je. Špatné bakterie v organismu mohou způsobovat podvýživu.

Se svým týmem sledoval 317 párů dvojčat (jedno- i dvojvaječných). U 43 procent těchto párů byla obě dvojčata dobře živěná. V sedmi procentech byli oba sourozenci podvyživení. Významné však bylo, že v 50 procentech bylo jedno z dvojčat dobře živěné a jedno podvyživené.

Stejně jako u obezích a štíhlých lidí na Západě se mikrobiomy dobře živěných a podvyživených dvojčat vzájemně lišily. Mikroorganismy u podvyživených dětí postrádaly schopnost syntetizovat vitamíny a trávit složité sacharidy. Když Gordon přenesl část těchto mikrobiomů do těl speciálně připravených myší se sterilním střevním prostředím, měly bakterie u hlodavců stejné účinky jako u lidí, z jejichž těla byly odebrány. Zdá se tedy, že bakterie mohou způsobovat podvýživu i u lidí, jejichž strava je jinak dostatečná.

Tato skutečnost nebyla zatím potvrzena, neboť dosud nebyly provedeny patřičné studie na lidech, ale pokud by tomu tak bylo, byl by to opravdu pozoruhodný výsledek. Podvýživu samozřejmě často způsobuje nedostatečná strava. V případě dvojčat se však dá usuzovat, že mají stravu stejnou a u váhově odlišných dvojčat zjevně i dostatečnou. Je tedy možné, že u mnoha lidí by se podvýživa dala léčit přeprogramováním střevních bakterií.

Mnohem překvapivější než vliv na výživová onemocnění je však zjevný účinek mikrobiomu na srdeční choroby, cukrovku, roztroušenou sklerózu a řadu dalších nemocí.

V případě srdečních onemocnění se spojitosť objevila již dvakrát – pozorováním u lidí a při experimentech na myších. Pozorování na lidech prováděl Jeremy Nicholson z Imperial College v Londýně, který zkoumá souvislosti mezi metabo-

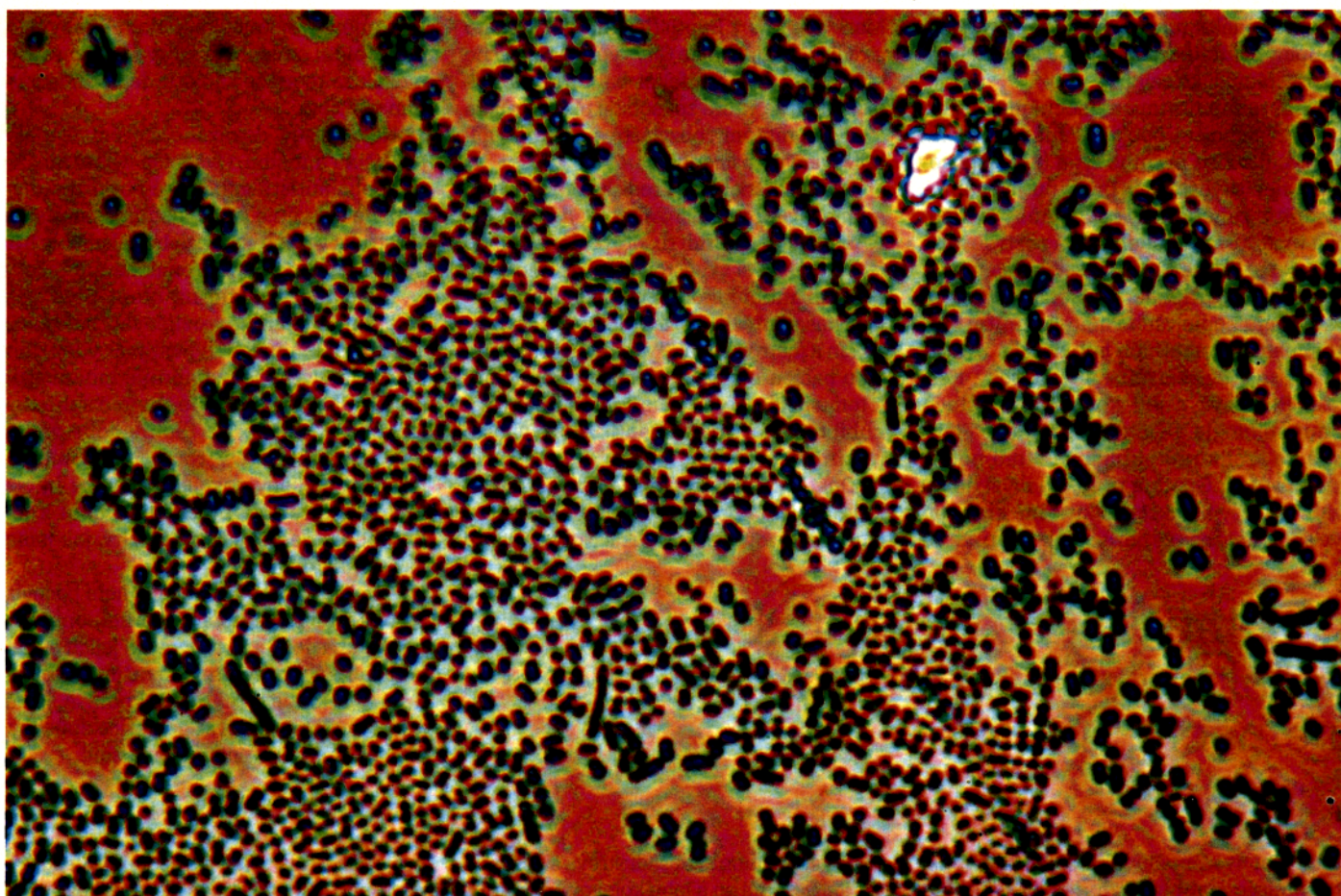


FOTO PROFIMEDIA.CZ / CORBIS

Protí zlým bakteriím pomáhá vstříknutí vjkalů s hodnými bakteriálními protionky. (Nebezpečný kmen *Clostridium difficile*)

lickými produkty a chorobami. Doktor Nicholson prokázal, že množství kyseliny mravenčí v moči jedince je nepřímo úměrné jeho krevnímu tlaku, což je rizikový faktor pro vznik srdečních obtíží. Souvislost spočívá zřejmě ve vlivu kyseliny mravenčí na funkci ledvin: působí jako signální molekula a mění množství soli, které jsou schopny opětovně vstřebat do těla z krevní plazmy, jež se pak přemění na moč. Vzhledem k tomu, že hlavním zdrojem kyseliny mravenčí je střevní mikrobiom, došel Nicholson k závěru, že složení střevních bakterií je jedním z faktorů při vzniku srdečních onemocnění.

Stanley Hazen z Clevelandské kliniky v Ohiu objevil druhý způsob, jakým mikrobiom může ovlivnit srdce. On a jeho kolegové pracovali s myšmi speciálně vyšlechtěnými k náchylnosti vůči kornatění tepen. Zjistili, že když v těchto myších antibiotiky vyhubí mikrobiom, výrazně u pokusných subjektů snižují aterosklerózu - byť zatím nevíme, proč tomu tak je.

Spojivosti s cukrovkou si vědci povšimli u extrémně otlých lidí, kteří se rozhodli pro gastrický bypass Roux-en-Y, při němž se obejde část tenkého stěva a tím se sníží množství živin, jež tělo může přijmout. Taková

lidé mají takřka vždy cukrovku. Roux-en-Y účinně léčí obezitu, ovšem na cukrovku působí přímo zázračně. V 80 procentech případů zmizí toto onemocnění během několika dní. Doktor Nicholson a jeho kolegové dokázali pomocí experimentů na myších, že Roux-en-Y změnil složení střevního mikrobiomu. Podle doktora Nicholsona právě to objasňuje náhlé vymizení cukrovky.

rický bypass naruší mikrobiom, vynuluje signál a cukrovka zmizí.

Selhání signálu

Doktor Nicholson se domnívá, že krom srdeční choroby a cukrovky druhého typu ovlivňuje mikrobiom několik autoimunitních onemocnění, při nichž imunitní systém napadá zdravé buňky. Spousta buněk

Bakterie žijící v člověku jsou jeho dalším tělesným orgánem.

Tato cukrovka je známa jako diabetés druhého typu. Způsobuje ji necitlivost tkání vůči inzulínu, tedy hormonu regulujícímu hladinu krevního cukru. Necitlivost vůči inzulínu je součástí složitě a nedokonalě rozkryté sítě molekulárních signálů. Doktor Nicholson má podezření (které zatím nedokáže prokázat), že některé rozhodující součásti této sítě reguluje mikrobiom podobným způsobem jako kyselina mravenčí v případě vysokého krevního tlaku. Gast-

imunitního systému žije ve stěně stěva, kde mají nezáviděníhodný úkol rozlišovat přátelské bakterie od nepřátelských. Činí tak na základě molekul (obvykle bílkovin či sacharidů) na povrchu bakterií. Občas kvůli podobě mezi podezřele vyhlížejícím bakteriálním markerem a markerem buňky lidského těla zaútočí imunitní systém i na tento typ buňky. Tak jako u mnoha spojitostí mezi mikrobiomem a nemocí není jasné, zda jde jen o náhodnou chybu, či zda

→ je to důsledek situace, v níž se zájmy nějaké skupiny bakterií v mikrobiomu liší od zájmů ekosystému jako celku.

K autoimunitním onemocněním, která doktor Nicholson spojuje s mikrobiomem, patří cukrovka prvního typu (již nezpůsobuje necitlivost vůči inzulinu, ale autoimunitní zánět, který zničí buňky vylučující inzulin), astma, ekzém a roztroušená skleróza. Detaily jsou opět neobjasněné, ale ve všech případech nějaká složka mikrobiomu podle všeho mate imunitní systém na úkor ostatních buněk těla.

Co se týče roztroušené sklerózy, Kerstin Bererová a její kolegové v Ústavu imunobiologie a epigenetiky Maxe Plancka ve Freiburgu publikovali loni potvrzující studii. Opět na příkladu myši dokázali, že střevní bakterie skutečně hrají roli ve spuštění reakce, jež vede k tomu, že se

Mark Mellow z Baptistického lékařského střediska v Oklahoma City využívá takového přenosu k léčbě infekcí bakterie *Clostridium difficile*, která způsobuje těžký průjem a další symptomy, obzvláště mezi již hospitalizovanými pacienty.

Podle Amerického střediska pro prevenci a omezování nemocí zabije *C. difficile* jen v Americe 14 tisíc lidí ročně, protože mnoho jejich kmenů si vypěstovalo rezistenci vůči běžným antibiotikům. Tím pádem musí lékaři nasadit těžké zbraně, léky jako vancocycin a metronidazol. Ty ovšem vybijí většinu pacientovy střevní mikroflóry. Pokud k tomu dojde, avšak *C. difficile* se přitom zahubit nepodaří, může udeřit znovu a ještě razantněji.

Doktor Mellow zjistil, že často postačí, když pacienty pročistí klystýrem obsahujícím výkaly zdravého člověka. Nové bakterie

– včetně vývoje mozku. Pokud neobvyklý mikrobiom odvede do střev všechnu síru, mozek za to může zaplatit daň abnormálním vývojem.

Není dosud dokázáno, že právě tohle je příčina autismu. Ovšem je výmluvné, že u mnoha autistů genetické poškození negativně ovlivňuje jejich metabolismus síry. Klostridie v jejich střevech by pak mohly být pověstnou kapkou, kterou pohár přeteče.

Nová technologie na čtení DNA, jež vědcům umožňuje rozlišovat bakterie, aniž by si je museli vypěstovat v Petriho miskách, výrazně usnadňuje módní studium mikrobiomu. To je samo o sobě riskantní. Je možné, že dlouhodobé zanedbávání mikrobů v rámci mikrobiomu nahradí přílišný respekt. Posléze by se mohlo ukázat, že mikrobiom není z lékařského hlediska tak důležitý, jak jsme se domnívali.

Ať už je to pravda nebo ne, není pochyb, že mikrobiom skutečně živí lidi, opravdu napomáhá dobrému fungování jejich metabolismu a že může přinejmenším několika a možná mnoha způsoby škodit. A ještě něco: může propojovat generace způsoby, o nichž jsme předtím neměli tušení.

Hra generací

Mnoha onemocněním, v nichž mikrobiom hraje roli, stále příliš nerozumíme. Jsou podle všeho dědičná, nikdo ale nedokáže určit geny, které je způsobují. Možná je to tím, že se na účincích podílí hodně různých genů. Je však také možné, že některé geny (a třeba i pěkných pár genů) se vůbec nenacházejí v lidském genomu.

Mikrobiomy lze totiž i zdědit, byť jejich přenos je méně spolehlivý než prostřednictvím vajíček a spermií. Mnoho bakterií dítě pochyť od matky přímo při porodu. Další přijdou krátce nato z bezprostředního okolí. Očividně genetické choroby, u nichž nelze vystopovat genetické původce u rodiče, tedy možná jsou dědičné, ale mohou za ně bakteriální geny.

Mikrobiom se nezkoumá jen proto, že je to intelektuálně zajímavé. Na známé genetické choroby se jen těžko hledá léčba a úplně vyléčitelné nejsou nikdy. Doufat můžeme přinejlepším v léky, které by se užívaly po celý život. Ovšem mikrobiom je lékařsky přístupný a lze s ním na rozdíl od lidského genomu manipulovat. Můžeme ho pozměnit, a to jak antibiotiky, tak přenosem. Pokud se ukáže, že mikrobiom není tak důležitý, jak by se ze stávajícího výzkumu zdálo, pak nám pořád zbývá tento úplně nový přístup k léčbě. ■

© 2012 The Economist Newspaper Limited. All rights reserved. Publikováno na základě licence s The Economist, přeloženo týdně Respekt. Článek v angličtině najdete na www.economist.com.

S pomocí bakterií se dá hubnout, a dokonce i léčit cukrovka a jiné nemoci.

imunitní systém člověka obrátí proti jistým nervovým buňkám a zbaví je obalu přesně tím způsobem, který vede k roztroušené skleróze.

Tyto a další příklady zdivočelých mikrobiomů nás nutí položit si jednu otázku: pokud kvůli střevním bakteriím onemocníte, můžete se uzdravit tím, že je vyměníte? Výrobci jogurtů to vykřikují už mnoho let. „Doplňte si dobré bakterie!“ vyzývá nás jedna reklama. Zdraví si podle ní pošlíte dávku vhodného druhu bakterií.

Otázka kultury

Klinické zkoušky skutečně potvrdily, že probiotika (směs bakterií, které najdeme například v jogurtu) zmírňují příznaky u lidí postižených syndromem dráždivého střeva, kteří často mívají lehce abnormální střevní mikrobiomy. Není ovšem známo, zda dokážou příznivě ovlivnit i další lidi. Loni vydala skupina doktora Gordona studii, podle níž u zdravých jednovaječných dvojčat jogurt mikrobiom neovlivní – tam, kde jedno dvojče požádalo, aby několik měsíců pravidelně jedlo jogurty, zatímco jeho sourozenec se jich vystríhal, nebyla pozorována žádná změna v mikrobiomu.

Jogurty jsou omezeny v rozsahu bakterií, které mohou přenášet. Existuje však zárok umožňující přenést celý bakteriální ekosystém z jednoho střeva do druhého. Jde o vstříknutí malého množství výkalů.

se rychle rozmnoží, obsadí střeva a vyženou *C. difficile*. Loni on a jeho kolegové oznámili, že tuto proceduru nasadili u 77 pacientů v pěti nemocnicích, a to s prvotní úspěšností 91 procent. Když byla sedmi jedincům, kteří napoprvé nezareagovali, naordinována podruhé stejná léčba, vyléčilo se jich šest. Ačkoli vstříknutí výkalů jakožto lék proti *C. difficile* musí ještě projít formální klinickou zkouškou s náležitou kontrolní skupinou, vypadá to na slibnou (a levnou) odpověď na vážnou hrozbu.

Asi nejpozoruhodnější tvrzení ohledně spojitosti mezi mikroflórou a lidským zdravím má co do činění s mozem. Již dlouho se ví, že lidé postižení autismem mívají obvykle i střevní obtíže a že ty jdou často ruku v ruce s abnormálním mikrobiomem. Konkrétně v jejich útrebách žije hodně druhů klostridií. To může být pro jejich stav zásadní.

Dobře fungující mikrobiom obnáší i vnitřní konflikty – konkurence panuje v každém ekosystému, dokonce i v těch stabilních a produktivních. Klostridie bojují o životní prostor s dalšími bakteriemi a zabíjejí je pomocí fenolů (k těmto chemickým látkám patří například i kyselina karbolová, první antiseptikum). Ale fenoly působí jako jed i na buňky lidského těla, a tudíž je potřeba je neutralizovat prostřednictvím sírany. Příliš mnoho klostridií vylučujících příliš mnoho fenolů pak v těle vyčerpá zásoby síry. A síra je potřebná pro další účely