

# Mor, *Yersinia pestis*, blecha a člověk

Mor, nebo také černý mor, je infekční onemocnění způsobené bakterií *Yersinia pestis*. Jde o zoonózu přenášenu na člověka blechami z hlodavců, kteří jsou jejím rezervoárem. Bakteriálního původce objevil a popsal (avšak pod jiným rodovým jménem) Pasteurův žák Alexandre Yersin před 120 lety. Tato základní informace však nenaznačuje, že mor má mnoho tváří. Můžeme se na něj dívat z pohledu klinického a epidemiologického, historického a demografického, kunsthistorického a filozofického, entomologického a zoologického, mikrobiologického a molekulárně biologického. Mor zásadně poznamenal dějiny lidstva v posledních 1 500 letech; jako smrtelné onemocnění byl silným selekčním tlakem v lidské evoluci a svým způsobem zůstává hrozbou i přes možnosti současné medicíny. Pokud odhlédneme od moru jako nemoci, která devastovala lidskou populaci, pak odhalíme u patogena velmi důmyslnou strategii, s jejíž pomocí daná bakterie střídá dva hostitele, prostřednictvím hmyzího vektoru překonává bariéru lidské kůže a nakonec také imunitní systém člověka. Evoluce tohoto patogena a jeho strategie boje s hostiteli jsou dnes považovány za určitý model, který byl v posledních letech představen v úplnější podobě než jiná onemocnění bakteriálního původu.

## Mor z historického pohledu

Slovem „mor“ se v minulosti v písemných záznamech označovaly epidemie různých přenosných onemocnění s rychlým průběhem a vysokým počtem úmrtí. Z pohledu lékařské mikrobiologie jde ale výhradně o zoonózu způsobenou bakterií *Y. pestis*. V současnosti se vědci a historikové pokoušejí z dobových záznamů spojit dávné i novější epidemie s možnými původci. Není to snadné. Dobové popisy ukazují morovou epidemii jako následek Božího hněvu, provázenou přírodními katastrofami, zemětřesením a hladomory, jako pře-

dehru ke konci světa. Z historických záznamů z různých období můžeme jen obtížně odvozovat příčinu nevysvětlitelně vysoké úmrtnosti, protože většinou neobsahují údaje o podobě onemocnění. Dnes se v biomedicínských kruzích soudí, že organismem zodpovědným za největší epidemie v posledních 1 500 letech je nejpravděpodobněji právě *Y. pestis* – bakterie s vysokou virulencí a schopností přenosu mezi hostiteli a s výjimečným potenciálem vyvolat systémové onemocnění člověka. Přestože dobové záznamy epidemií nebývají bohaté na přesvědčivé popisy one-

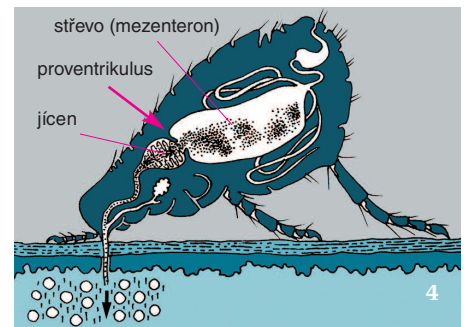
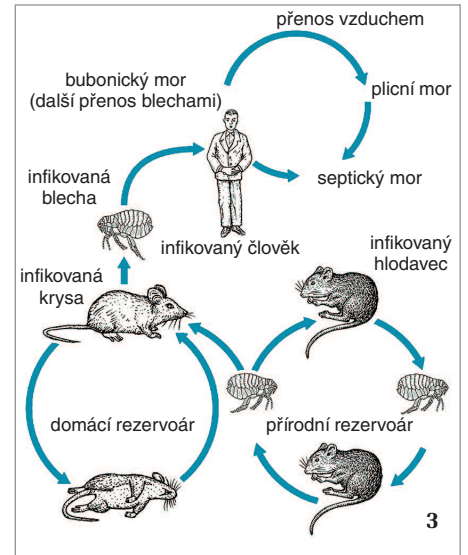
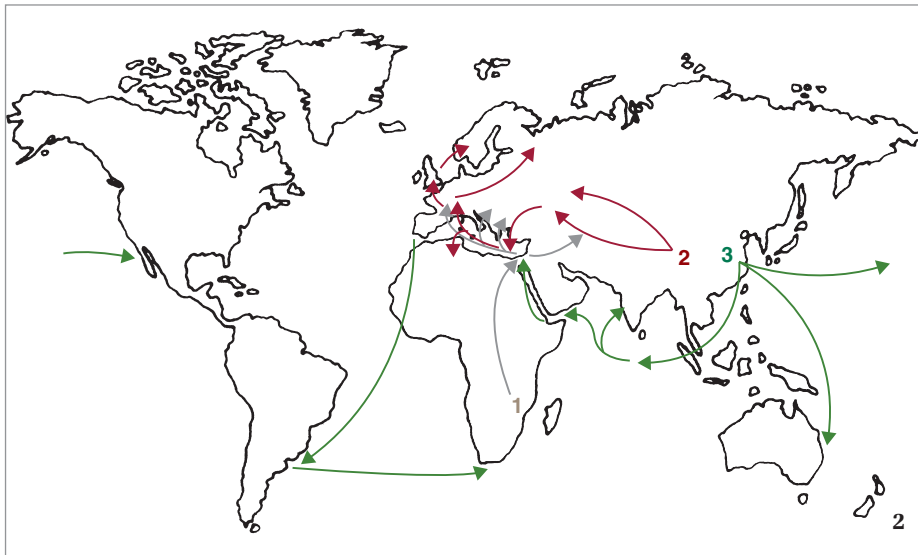
mocnění, některé skutečně nejlépe odpovídají známým příznakům černého moru. V archívních materiálech a v uměleckých dílech je zachycen v nesčíslných podobách. Všeobecně jsou známa např. literární díla, která by nevznikla nebýt morových ran, třeba Boccacciův Dekameron ze 14. stol., nebo touto nemocí inspirovaná jako Mor od Alberta Camuse z poloviny 20. stol. Popisují epidemie stejné choroby vzdálené 6 století.

*Y. pestis* je spojována se třemi pandemiemi, které jako série epidemií velkého rozsahu zasáhly víc kontinentů. První z nich se datuje do doby římského císaře Justiniána. Pravděpodobně začala někdy kolem r. 532 n. l. v Etiopii nebo Egyptě. Nemoc se šířila po moři zřejmě z přístavu Pelusia v nilské deltě. Konstantinopol a řecké přístavy byly postiženy kolem let 541–542 a o tři roky později Francie a Německo. Počty úmrtí nemáme přesně doloženy. Mortalita tehdejšího onemocnění se odhaduje na 15–40 % s tím, že celkově v postiženém území zemřelo možná až kolem 50–60 % obyvatel. K moru se totiž následně přidaly hladomory a zřejmě i epidemie dalších chorob. Tato první pandemie trávající přibližně do r. 700 pokračovala zhruba v 11 následných epidemiích v cyklech dlouhých 8–11 let. Poté asi 600 let nebyl další výskyt moru zaznamenán. Z mnoha historických důsledků se první pandemii připisuje např. úpadek Byzance a šíření islámu.

Druhá velká pandemie je dobře dokumentována ve středověké a ještě lépe v pozdější literatuře a jejím synonymem se stal známý pojem Černá smrt. Vznikla zřejmě ve stepích Střední Asie a šířila se obchodními cestami směrem na západ. V hypotézách o jejím počátku se např. uvažuje, že lovci kožešin mohli využít endemického moru svišťů a z nalézáných mršin prodávat kůži do Evropy. První epidemie této pandemie proběhla podle záznamů v Povolží. V Evropě řádila mezi lety 1347 a 1352, kdy postupně zasáhla tuto oblast jako celek a nešetřila ani Skandinávii a Grónsko. V celé Evropě se odhaduje počet mrtvých až na 15–24 milionů, tedy podle těchto nejhorších odhadů čtvrtina až třetina obyvatel. Takový rozsah by nebyl možný v obvyklých středověkých životních poměrech na vesnicích a ve městech. Moru totiž předcházela během první poloviny 14. stol. růst venkovské populace, při němž počet obyvatel překročil únosnou mez danou zemědělskou produkcí. Následovaly hladomory, příliv lidí do měst a nárůst podílu bezdomovců žijících v nepředstavitelných podmínkách, doslova ve společnosti kryš. Evropská epidemie postihla tehdejší města a velkoměsta: v Benátkách zahynulo 100 tisíc lidí stejně jako v Londýně, v Paříži kolem 70 tisíc. Pro vesnice je těžší určit počty zemřelých, a navíc v nich chyběla hygienická opatření, která se postupně začala používat ve městech a rozsah epidemie omezovala. Uvědomit si, co znamenají



1 Lékař u lůžka nakažených morem vzhlíží k obloze, z níž se snaží určit astrologickou příčinu černé smrti a vyprosit záračné uzdravení. Středověká iluminace z Toggenburské bible, r. 1411



reálně tato čísla, je mimo jakékoli naše dnešní představy, protože relativní úbytek obyvatel byl podstatně vyšší než u světových válek o 6 století později a došlo k němu ve srovnatelně krátké době.

Druhá pandemie pokračovala v Evropě dalšími epizodami velmi dlouho, téměř do poloviny 18. stol. Objevovala se v poměrně krátkých cyklech trvajících 2–5 let, s mortalitou kolem 40 % v místech, kde byla podrobně dokumentována. Poslední velká epidemie byla zaznamenána v Marseille v letech 1720–22.

Zvláštní památkou na epidemie moru jsou barokní morové sloupky, z nichž se mnohé zachovaly jako dominanty dodnes. Stavěly se jako poděkování za ochranu před epidemií nebo prosba o ochranu před morem, ale také před válkou nebo požáry. Jejich posláním není jednoznačné, současně je lze chápat jako manifestaci katolické víry. Na vrcholu morového sloupku je buď socha Panny Marie nebo Nejsvětější Trojice. Z dalších světců, kteří bývají zobrazováni u paty sloupku, lze jmenovat sv. Rocha, sv. Šebestiána nebo sv. Karla Boromejského, již mají přímý či symbolický vztah k morovým epidemiím. V Čechách je těchto sloupů velké množství a často mají vysokou uměleckou úroveň. Důvodem je to, že v 17. a 18. stol. mor české země stále ještě citelně zasahoval. Např. během epidemie v r. 1680 zemřelo v Čechách asi 100 tisíc lidí, při poslední velké epidemii v letech 1711–15 asi 200 tisíc lidí.

Třetí pandemie nejspíš pochází z jihočínské provincie Jün-nan kolem r. 1855. Epidemie se tenkrát stěhovala do jihočínských přístavů při válečném tažení spolu s čínským vojskem. Poté, co ovládla přístavy Hongkong a Kanton v r. 1894, přišlo na řadu Japonsko a Tchaj-wan, Indie, Jižní Amerika, jižní Afrika, západní pobřeží Severní Ameriky a Austrálie a pokračovala do Evropy, na Střední východ a do dalších zemí. Důvodem rychlého šíření byla v té době parní lodní doprava, která usnadnila distribuci bakterie do všech světadílů během pouhých dvou let. Tou dobou nastala zvláštní historická souhra náhod, kdy se časově sešel tzv. Zlatý věk mikrobiologie s nastupující pandemií. Asi nejslavnější epocha oboru se vyznačovala tím, že lékařsky vzdělaní mikrobiologové tehdy objevovali téměř jako na běžícím pásu

původce infekčních chorob (antraxu, kapavky, malárie, záškrtu, tuberkulózy a dalších). I následky této třetí pandemie byly strašlivé. V Indii zemřelo na mor mezi lety 1898 až 1918 asi 12,5 milionu lidí.

Shibasaburo Kitasato (1853–1931) vyslaný japonskou vládou a Alexandre Yersin (1863–1943; viz také str. LXIX–LXXI kuléru této Živy) pověřený francouzským ministrem pro koloniální záležitosti měli za úkol objevit původce moru na začátku pandemie při epidemii v Hongkongu r. 1894. Oba badatelé usilovali o prioritu objevu, protože jeho vědecká prestiž byla veliká. Zcela nezávisle se jim oběma podařilo prokázat původce moru. Při hledání patogenu ve vzorcích od zemřelých pacientů měli tehdy jednodušší práci než např. o něco dříve Robert Koch při objevu *Mycobacterium tuberculosis*. Koch musel prokázat nekonečnou trpělivost během hledání a kultivace patogenu, který velmi pomalu roste a špatně se barví. Zemřelí na mor měli naštěstí pro vědce ve zduřelých lymfatických uzlinách i v krvi obrovské množství zatím nepopsané bakterie, kterou bylo možno kultivovat na bakteriologických půdách (tedy *in vitro*). Oba mikrobiologové našli stejnou bakterii v mrtvých kryších. Po tomto nálezu publikovali v r. 1894 Kitasato a několik týdnů po něm také Yersin její popis. Yersin byl důkladnější, upřesnil některé charakteristiky, jež se Kitasatovi v popisu příliš nepovedly. Prokázal na rozdíl od svého soupeře gramnegativní charakter bakterií a to, že jsou nepohyblivé. Je také možné, že některé izoláty Kitasata byly kontaminovány grampozitivní bakterií *Streptococcus pneumoniae*, původcem zápalu plic. Kitasato Yersinovo prvenství v r. 1925 uznal a dnes je mu už připisováno bez váhání. Bakterie dostala postupně jména *Bacterium pestis*, *Bacillus pestis*, *Pasteurella pestis* (hold Luisi Pasteurovi, učitel jejího objevitele; *pestis* znamená morový) a pojmenování se ustálilo právě na *Yersinia pestis*. Roku 1902 byl experimentálně prokázán přenos moru mezi kryšami, které chovali v oddělených, ale pro blechy prostupných klecích. Blokáce trávicího traktu blechy při infekci (podrobněji dále) byla pak zjištěna v r. 1914 a ložiska endemického moru s hlodavci jako rezervoár nemoci objevena r. 1927. Tím byla etiologie (objasnění příčiny a pů-

2 Cesty šíření morových epidemií při třech pandemiích popsanych v textu (letopočty označují dokumentované první epidemie při dané pandemii). 1 – první pandemie, Justiniánův mor (541 n. l.), 2 – druhá pandemie (Černá smrt, 1347), 3 – třetí pandemie (1894). Číslice umístěny v místě pravděpodobného vzniku epidemií. Podle: M. B. Prentice a L. Rahalison (2007)

3 Přenos moru a jeho endemická a epidemická forma. V přírodním rezervoáru moru (vpravo dole) je nemoc přenášena blechami mezi hlodavci. U některých hlodavců jde o mírné onemocnění, u jiných (krysa, svišť, psoun) je smrtelné (vlevo dole). Blecha infikovaná bakterií opouští mrtvého hostitele a může přenášet bakterii na člověka při sání. Mor dále v lidské populaci koluje prostřednictvím blech. Při epidemii je pravděpodobný vznik plicní formy u člověka a přenos kapátkovou infekcí (vpravo nahoře). Podle: M. T. Madigan a kol. (2010). Orig. M. Chumchalová

4 Blecha sající na hostiteli. Pokud ji kolonizuje *Y. pestis*, vytvoří na ostnitěm proventrikulu biofilm, který brání postupu krve z jícnu do střeva. Orig. M. Chumchalová, podle materiálů z archivu redakce

5 Incize dýmějů (zduření v podpaží a třísllech oběti moru). Dřevorez z počátku 16. stol. Wellcome Library, Londýn

vodu onemocnění) prakticky kompletní. Třetí pandemie moru pokračuje nepravděpodobnými epidemiemi dodnes. Poslední se objevily v Indii (1994), Alžírsku (2003), Kongu (2006) a na Madagaskaru (2008).

#### Yersinia jako lidský patogen

Mor existuje ve dvou podobách, endemické a epidemické. Při endemické formě bakterie nakazí hlavně hlodavce žijící v no-

rách, např. psouny, sysly, hraboše, sviště a také králíky. Anglicky se jí říká sylvatic plague („lesní mor“, i když se vyskytuje ve stepních oblastech). Bakterii mezi hostiteli přenášejí blechy, ale není vyloučen ani přímý přenos. Infikování mohou být i predátoři těchto hlodavců. Občas dojde k nákaze člověka, většinou při lovu zvířat, nejspíš prostřednictvím blechy jako vektoru. Endemický mor zůstává přirozeným nezničitelným ohniskem morové bakterie a vyskytuje se v polopouštních oblastech všech světadílů s výjimkou západní Evropy a Austrálie. Existuje několik zemí, kde je přítomný téměř trvale: Brazílie, Demokratická republika Kongo, Madagaskar, Myanmar (Barma), Peru, USA a Vietnam. Celkově jsou z těchto zemí každoročně hlášeny stovky až tisíce případů lidského moru s průměrnou smrtností kolem 8 %.

Pro vznik druhé a závažnější epidemické formy moru, která může vyústit v pandemii, je nutné, aby nakažení hlodavci – tento krát výlučně krysy – putovali za potravou do měst, nebo aby do městských populací krysy bakterie pronikla. To nastává nejspíš tehdy, když se druh blechy sající na kryších infikuje při sání na jiných hlodavcích z rezervoáru endemického moru. Pokud je promořenost bakteriemi v populaci krysy dostatečná, vznikne epidemie kryších populací s vysokou mortalitou. Přenos mezi krysyami probíhá velice rychle. Sající blechy jsou infikované bakteriemi, ty se v jejich trávicím traktu namnoží tak, že blokují v hustém nárůstu proventrikulus (část mezi jícnem a vlastním žaludkem), který se při sání rytmicky stahuje a brání návratu krve do jícnu během trávení (viz obr. 4). Blecha pak zůstane v podstatě trvale hladová a saje krev i na člověku, pokud se krysy dostávají do jeho blízkosti. Při sání nejprve regurgituje bakterie (vypudí je z jícnu) do místa vpichu, což může představovat dostatečnou dávku, aby se rozvinula infekce.

V lidském hostiteli probíhá mor v několika podobách – jako bubonická, septická a pneumonická forma (obr. 3). Lidská infekce po bodnutí blechou začíná tím, že fagocyty buňky sice bakterie nejprve pohltnou, ale ty jsou schopny se v nich množit. Fagocyty bakterie přenášejí do lymfatických uzlin, kde bakterie fagocyty rozloží a vystoupí z buněk ven. Úvolňuje se přitom v množství, které už okolní fagocyty těžko zvládají, a dojde k mohutnému zánětu. Zvětšené lymfatické uzliny ve slabinách nebo v podpaží jsou natolik charakteristické, že daly této formě název bubonický (hlízový) mor (obr. 7).

Pokud zůstane infekce lokalizovaná v lymfatické uzlině, může dojít k uzdravení hostitele. Podstatně nebezpečnější je generalizovaná infekce, která nejčastěji následuje právě po bubonické formě. Říká se jí septická a bakterie se při ní množí v krvi, šíří se tělem, produkují exotoxiny a působí nekrózy orgánů provázené typickým černáním následkem destrukce cév a krvácení do tkání (obr. 8). Po septické formě může pokračovat plicní (pneumonická) forma, při níž dochází k zápalu a nekróze plic. Tato forma dává chorobě zcela nový rozměr, protože v tuto chvíli se už bakterie s velkou účinností šíří kapénkovou infekcí.

Choroba se léčí antibiotiky, dříve streptomycinem, dnes např. gentamicinem v kombinaci s doxycyklinem. Při léčbě je průměrný počet zemřelých u bubonické formy asi 8 %, u septické 33 % a u pneumonické formy 50 %.

### Pochybnosti o moru: epidemie, blechy, krysy a potkani

Jak už jsme naznačili, v historii morových epidemií nemáme jistotu, kdo byl jejich mikrobiálním původcem. *Y. pestis* je prokázaným původcem třetí morové pandemie. U všech dřívějších epidemií existuje velmi vysoká pravděpodobnost, že šlo o mor tam, kde se popisuje choroba s vysokou mortalitou a rychlým průběhem (smrt do několika dní) a kde popis zahrnuje i bubo, tedy neobvykle nateklé lymfatické uzliny. V případech, kde se tyto charakteristiky vyskytují jen jednotlivě, můžeme uvažovat i o jiných chorobách jako antrax, tyfus, virové krvácivé horečky a další.

V poslední době se naskytly možnosti potvrzování původců epidemií v čím dál vzdálenější minulosti. Pomocí metody polymerázové řetězové reakce (PCR) stanovíme přítomnost DNA této bakterie v kosterních zbytcích z morových hrobů. Není to ale snadné, protože *Y. pestis* se může vyskytovat i v půdě a kontaminovat vzorek lidských ostatků. A je tady ještě jeden problém. Zatímco *Mycobacterium leprae* (původce lepry) a *M. tuberculosis* (původce tuberkulózy) se dají prokázat v kostech, které napadají při systémové infekci, *Y. pestis* kostní tkáň nekolonizuje. V poslední fázi nemoci je však bohatě zastoupena v dobře prokrvených tkáních, mezi něž patří zubní dřev a ta se našťástí zachovává dlouhodobě. V historických vzorcích zubní dřevě byla *Yersinia* nalezena u pravděpodobných obětí moru z r. 1722 (Marseille) a 1590 (Lambesc, vesnice v jižní Francii) a nakonec i v Montpellier (1348). Pomocí PCR se prokázala přítomnost genů *Y. pestis* kódujících její virulenní faktory, uložené na virulenním plazmidu. Plazmidy tvořené malou, obvykle kruhovou molekulou DNA představují u bakterií přídavnou genetickou informaci mimo bakteriální chromozom. Černá smrt díky tomu

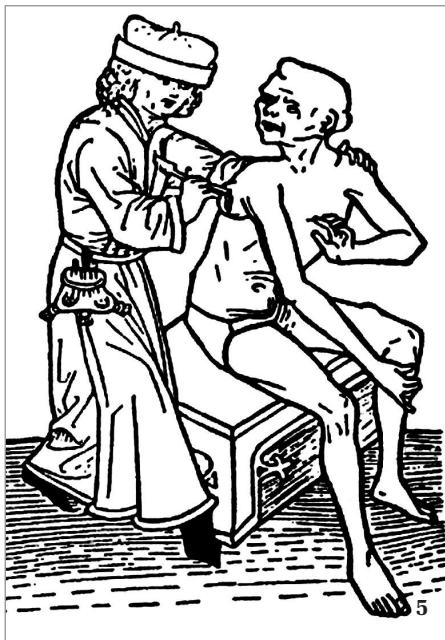
mohla být ztotožněna s morem, jak je chápán lékařskou mikrobiologií.

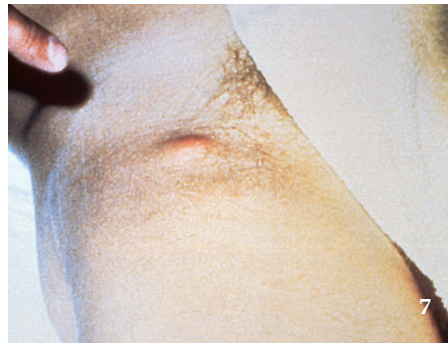
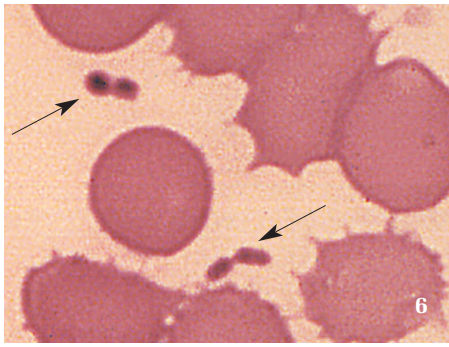
Nejistota pokračuje ohledně primárního hostitele moru a blech jako jeho přenašečů, pokud chceme morové pandemie vysvětlit jedním obecným mechanismem. Popis etiologie moru jako zoonózy, jak byl uveden dříve, vychází totiž ze třetí pandemie. Jako zvířecího hostitele při epidemické formě Yersin označil krysu obecnou (*Rattus rattus*). Později se ukázalo, že šíření moru při první a druhé pandemii zároveň odpovídalo šíření této krysy, která zřejmě začala následovat člověka během římské expanze. Největší výskyt kryších populací byl zaznamenán právě ve 14. stol. při nástupu druhé pandemie. Kryse podobný potkan (*R. norvegicus*), s podstatně odlišnou biologií a méně těsnou vazbou na lidská obydlí, se v Evropě objevil až v 16. stol. a šířil se zhruba do 18. stol., kdy zde epidemie pomalu ustávaly. Expanze potkana a ústup krysy bývají považovány za jeden z důvodů vyhasínání morových epidemií, i když jde spíš o hypotézu, protože se výskyt krys, potkanů a moru nedaří přesně korelovat. Nutná úloha těchto hlodavců jako zdroje bývá zpochybňována i proto, že je málokdy dokumentován jejich hromadný úhyn předcházející lidskou epidemií.

Rovněž pro úlohu blechy při epidemiích jsou zvažovány jiné možnosti než přenos krysa-blecha-člověk. Uvažuje se o různých druzích blech, jež se vyskytují v daném místě a mají různé hostitele. Blechy sající na hlodavcích i člověku jsou nutné pro přenos původce moru z hlodavčího cyklu do lidské populace, čehož je schopna především blecha morová (*Xenopsylla cheopis*) prokázaná jako vektor během třetí pandemie. Tato blecha ale při středověké pandemii v Evropě chyběla. Je tedy velmi pravděpodobné, že přenos bakterie mezi lidmi může zajišťovat blecha vázaná jen na člověka, jako je blecha obecná (*Pulex irritans*). Ta nejspíš působila jako vektor při středověké pandemii. Ukazují na to doklady, že se při druhé pandemii mor šířil šatstvem. Ve 40. letech 20. stol. byl navíc prokázán experimentální přenos *Y. pestis* blechou obecnou z nemocných morem na pokusná morčata. Morová bakterie sice nekolonizuje proventrikulus blechy obecné, ale blecha může při sání infikovat hostitele bakteriemi, které ulpěly na povrchu sacího ústrojí. Je přitom nutné, aby předchozí hostitel byl masivně kolonizován patogenem. Tento způsob přenosu byl prokázán.

### Aby člověk nezemřel na mor

Ve 20. stol. býval mor označován za „velkého učitele“. Toto neobvyklé spojení lze chápat tak, že si mor během staletí trvajících epidemií vynutil zavedení přesných pravidel, která by bránila jeho šíření. Že je přenosný, se dobře vědělo z tehdejší denní zkušenosti se smrtí. Boccaccio v Dekameronu měl dost konkrétní představu: „Mor zuřil proto tak silně, že se stykem přenášel z osob nemocných na osoby zdravé, nejinak, než to dělá oheň, když jsou mu hodně nablízku věci suché nebo mastné. A choroba měla sílu tím větší, že se nemoc či společný důvod k smrti přenášel na zdravé lidi nejenom hovorem a stykem s nemocnými; vyšlo najevo, že tuto nemoc způsobovalo i to, že se někdo dotkl šatu





nebo některé jiné věci, které se dotýkal či které používal nemocný.“

Ke konci 14. stol. se začala prosazovat separace nemocných a těch, kteří přišli do styku s chorobou, ale ještě neonemocněli, stavěly se morové nemocnice – lazarety (italsky lazaretto, poprvé v Benátkách v r. 1403), pálily se předměty, které použít – valí zemřeli. V přístavním městě Ragusa (dnešní Dubrovník) byla r. 1374 zavedena 40denní karanténa loď (40 – quaranta), kdy posádka nesměla loď opustit. Ze zkušenosti se vědělo, že mor do města přichází výhradně z moře. Jako zvláštní onemocnění se začaly chápat i jiné přenosné choroby (tyfus, neštovice) a používala se pro ně jiná doba izolace.

V pozdním středověku lékaři stále uznávali jako příčinu onemocnění nerovnováhu ve složení čtyř tělních tekutin – krve, hlenu, žluté a černé žluči (tzv. humorální patologie). Mor se v tomto kontextu chápal jako hniloba vnitřních orgánů způsobená přebytkem vlhké a teplé krve. Hniloba se měla dostávat do těla potravou nebo neurčitě definovanými miasmata (výpary) podporovanými např. vlhkým a dusným podnebím. Humorální patologie, která je antického původu, dala pak základ vcelku logickým konstrukcím, jež určovaly, čeho se vyvarovat. Pouštění žilou nebo omezování pohybu a vzrůstu tělesné teploty spolu s nepřebírnými radami ohledně potravy a využití bylin byly z dnešního pohledu ryzí alternativní medicínou, vždy zdůvodněnou s ohledem na výchozí hypotézu.

Praktiky izolace nemocných ale vyžadovaly jinou představu o původu nemoci. V Itálii se mor dostal do akademických diskuzí až v 16. stol. a vznikla koncepce, která spekuluje o mechanismu vzniku přenosné choroby. Girolamo Fracastoro zveřejnil r. 1546 práci De contagione et contagiosis morbis (Kontagion a přenosná onemocnění), kde považoval za odpovědné kontagion, které mělo v těle působit jako jed a mohlo se přenášet dotykem, předměty i vzduchem. Tato hypotéza není uchopitelná kvůli nekonkrétní představě agens a vlastní myšlenka má daleko k obrazu živého mikroorganismu putujícího prostředím. Je také třeba přiznat, že současná mikrobiologie do ní trochu přidává dnešní představy o bakteriích. Zajímavé je, že ještě před objemem mikroorganismů Antoni van Leeuwenhoekem (1676) a dávno před důkazem Roberta Kocha, že *Bacillus anthracis* způsobuje antrax (1876), publikoval v r. 1658 Athanasius Kircher mikroskopické pozorování malých organismů, údajně původců moru a syfilidy. Zřejmě ale šlo o krvinečky či krevní sraženiny. Mikroskop, který používal, postrádal

rozlišovací schopnost mikroskopu A. van Leeuwenhoeka.

Vrcholem izolačních opatření byly sanitní kordony (francouzsky cordon sanitaire), kdy se drasticky omezil vstup do celých oblastí s městy a vesnicemi trpícími morem a přerušil se s nimi obchod. Soudí se, že tato opatření zabránila postupu epidemií v období let 1560–1720. Městské rady organizovaly další činnosti, které měly zmírnit následky epidemií. K dlouhodobému dodržování karantén a přísných pravidel v lazaretech přibyla ve městech armáda obyvatel, kteří během morových epidemií vykonávali zvláštní povolání: hlídači, čistíci ulic, kopáči hrobů, odklizeči mrtvých těl, vykuřovači zasažených domů, lidé, kteří odnášeli a pálili majetek zemřelých. Označovali se domy, a také lékaři a kněží, kteří přicházeli do styku s nemocnými. Spíš pro svou bizarnost je znám impregnovaný ochranný oděv lékařů, údajně vynalezený na dvoře Ludvíka XIII. v r. 1621 a doplněný čepicí s ptačím zobákem naditým bylinami, jež měly čistit vdechovaný vzduch (obr. 10). Jako dezinfekční prostředek se kromě vykuřování dubovým či jasanovým dřevem, případně myrtou, používalo nejčastěji koření nebo ocet. Někteří lékaři si např. před vyšetřením tepu nemocného namáčeli ruce do octa. Pro bohatší obyvatele existoval také nejspolehlivější prostředek ochrany – možnost místo budoucí epidemie včas opustit. Ze 17. stol. se zachovaly třeba londýnské tištěné týdenní přehledy o úmrtích včetně příčiny onemocnění (Bill of mortality), které pomáhaly odhadnout vznik budoucí epidemie. Podle nich si mohli lidé zvolit čas útěku do oblastí, kde nebudou ohroženi.

#### Různé strategie v různých hostitelích

Pokud pomineme klinickou a epidemiologickou stránku moru jako lidského onemocnění, je infekce blechy a člověka druhem *Y. pestis* pro biologa zajímavá především arzenálem strategií a zbraní používaných bakterií. Když je původcem jednobuněčným organismus, fungují jeho zbraně na molekulární úrovni – většinou jako exotoxiny, tedy proteiny transportované ven z bakterie, které hledají určité proteiny hostitele, interagují s nimi a mění fyziologii hostitele. Mohou např. ovlivňovat buněčnou signalizaci a usnadňovat množení bakterií nebo zabíjet buňky hostitele přímo.

*Y. pestis* je gramnegativní nepohyblivá fakultativně anaerobní tyčinka (obr. 6), příbuzná asi nejznámější bakterii *Escherichia coli*. Patří do čeledi *Enterobacteriaceae*, takže si může s dalšími enterobakteriemi, z nichž jsou mnohé patogenní, vyměňovat

6 Morová bakterie *Yersinia pestis* je gramnegativní tyčinka s délkou kolem 2  $\mu\text{m}$ . Na snímku obarvené bakterie v krevním náteru. Šipky ukazují bakteriální buňky (nahore samostatná, dole dělicí se buňka). *Yersinia* se typicky barví výrazněji na pólech.

7 a 8 Zduřelá lymfatická uzlina – bubo (hlíza) v tříse pacienta při bubonické formě moru (obr. 7) a nekrotická tkáň u oběti moru (obr. 8). Pokud pacient přežije, nekrotická tkáň prstů se často musí odstraňovat amputací. Snímky (obr. 6–8) se svolením Centre for Disease Control (<http://phil.cdc.gov/phil/>)

9 Enterobakterie *Yersinia enterocolitica*, blíže příbuzná původci moru *Y. pestis*. Bakteriální kolonie na krevním agaru po 20 hodinách růstu. Foto M. Marejková (Státní zdravotní ústav, Centrum epidemiologie a mikrobiologie)

10 Středověký lékař bojující s „černou smrtí“. Kolorovaný dřevořez z r. 1656. Z archivu redakce

genetickou informaci (horizontálním přenosem genů, viz Živa 2006, 1–6). Tak lze např. získat geny pro syntézu nových exotoxinů. Výměny často probíhají ve střevě hostitele, kde se společně vyskytuje řada enterobakteriálních druhů. Přebírání plazmidů s faktory patogenity od jiných enterobakterií bylo pro *Y. pestis* naprosto zásadní při jejím postupném vývoji od střevního patogena k patogenu osídlujícímu fagocyty, krev a lymfu a působícímu systémovou infekci. *Y. pestis* je potomkem střevní patogenní bakterie *Y. pseudotuberculosis*. Na rozdíl od *Y. pseudotuberculosis* ale získala postupně schopnost kolonizovat blechy. Morová bakterie není schopna osídlit stěnu střeva blechy (mezenteron) krytou řasinkovým epitelem, ale jen zmiňovaný chitinózní a hydrofobní proventrikulus, na kterém tvoří biofilm. Pro kolonizaci využívá proteiny lokusu *hms* nutné k tomu, aby vytvořila biofilm, a dále fosfolipázu D, která účinkuje proti antibakteriálnímu obrannému systému blechy ve střevě. Využívá také bakteriální proteiny, které jí pomáhají srážet (koagulovat) lidské krevní bílkoviny. Ucpání proventrikulu biofilmem z bakterií a jejich obalů poškozuje funkci proventrikulu jako zpětné zátky a stimuluje vyvrhnutí biofilmu do vpichu při dalším sání.

Při přechodu do lidského hostitele buňka zažije teplotní šok, jenž zahájí produkci jiných důležitějších zbraní, než potřebuje bakterie k životu v bleším těle. Po přenosu jsou buňky yersinie odolnější proti útoku lidských fagocytujících neutrofilů díky pouzdru – obalu vzniklému při tvorbě

biofilmu v bleše. Další šíření bakterií usnadňuje aktivátor plazminogenu, což je polyfunkční proteáza syntetizovaná bakterií už v těle blechy. Jde o protein na povrchu bakterie, který rozpouští koagulovaný fibrin krve a štěpí extracelulární matrix buněk hostitele. Bakterie se dále dostávají do lymfatických uzlin. Nejpravděpodobnější cesta *Y. pestis* do spádových lymfatických uzlin vede přes kolonizaci fagocytujících buněk, především makrofágů. To je výhodné, protože uvnitř těchto buněk zůstávají vlastně nedostupné pro rychlé antibakteriální akce buněk a proteinů imunitního systému. Bakterie se tedy nechá fagocytovat, ale používá postupy, které jí umožní obejít obvyklou dráhu zabíjející fagocytované bakterie uvnitř buňky ve fagolysozomu.

Yersinie se množí v makrofázích, ale nepřežijí, pokud je fagocytují jiné buňky – neutrofilů. Rozhoduje tedy rovnováha mezi těmito dvěma ději: pokud bakterie nepodlehne neutrofilům a dostatečně se namnoží v cytoplazmě makrofágů, způsobí v lymfatické uzlině (rozklad) lyzi makrofágů a množí se dále extracelulárně, což provází mohutná zánětlivá odpověď a zvětšení uzliny. To je fáze odpovídající bubonické formě. Poté se ovšem strategie patogena zásadně mění – tentokrát se fagocytóze účinně brání. Jak už bylo řečeno, při množení v makrofágovi se vybavila novými zbraněmi, jejichž syntézu indukuje vysoká teplota. Jsou to např. buněčné pouzdro tvořené proteinem F1, který váže interferon (vazba interferonu na bakterii usnadňuje její zničení imunitním systémem) a omezuje další fagocytózu bakterie, a nový transportní systém, sekreční systém typu III (injektizom), pumpující do okolních fagocytujících buněk toxické proteiny. Ty např. indukují buněčnou smrt – apoptózu. Boj mezi fagocyty a množícími se bakteriemi, jež dílem unikají fagocytóze a dílem fagocyty ničí, rozhoduje, zda dojde nebo nedojde k septické a plicní formě moru, tedy zda se „bubonické“ množení bakterie přeče jen podaří udržet pod kontrolou. Pokud se to nepovede, nastává smrt hostitele.

Konec života nemocného morem v literární nadsázce přibližuje Albert Camus popisující úvahy hlavního hrdiny o určité absurditě takové smrti: „...Na konci toho všeho se vybavila doktoru Rieuxovi věta, kterou právě v jeho příručce končil výčet příznaků: Tep nitkovitý a smrt nastane při zcela nepatrném pohybu. Ano, na konci toho všeho visel člověk na nitce a tři čtvrtiny z těch lidí – to bylo přesné číslo – byli právě dost netrpěliví, aby učinili ten nepatrný pohyb, který uspíšil jejich konec.“



9



### Co je nutné, aby se ze střevního onemocnění stalo systémové a přenášené blechou?

*Y. pestis* se od druhu *Y. pseudotuberculosis* oddělila poměrně nedávno (viz dále). Od 50. let 20. stol. se soudilo, že její poddruhy, tzv. biovary, odpovídají původcům tří pandemií. Jejich nynější výskyt totiž zhruba odráží geografické rozčlenění někdejších pandemií. Jde o biovary s výstižnými názvy Antiqua, Medievalis a Orientalis – pro předpokládané původce první, druhé a třetí pandemie. Rozdíly mezi nimi se určují biochemickými testy. Liší se schopností využívat jako zdroj uhlíku glycerol a melibiózu a dýchat anaerobně nitrát místo kyslíku. To jsou některé ze znaků, na jejichž základě se spolu s jinými biochemickými charakteristikami enterobakterie vzájemně rozlišují. Předpokládalo se zároveň, že tyto biovary představují tři evoluční větve *Y. pestis* vzniklé po jejím oddělení od *Y. pseudotuberculosis*. Když se však u morové bakterie začaly zkoumat sekvenované genomy kmenů odpovídající jednotlivým biovarům, zjistilo se, že to tak není a že koncepce tří biovarů zamlžuje skutečný vývoj druhu. Ukázalo se, že u *Y. pestis* během evoluce došlo ve srovnávaných 3 250 funkčních genech přibližně k 76 odchylkám na úrovni jednotlivých nukleotidů. To umožňuje odhadnout časovou vzdálenost, která dělí *Y. pseudotuberculosis* a současně kmene *Y. pestis*. Vzdálenost činí jen asi 9–40 tisíc let. Dále se prokázalo, že biovary Medievalis a Orientalis opravdu tvoří dvě evoluční větve vzniklé před 7–8 tisíci let, ale kmene biovaru Antiqua při genosystematické analýze patří buď do blízkosti biovaru Medievalis, nebo Orientalis. Každopádně došlo k oddělení biovarů těchto dvou větví ještě před pandemiemi. Byly také objeveny zvláštní kmene s proměnlivou patogenitou, které se oddělily v samostatné větvi podstatně dříve a jsou i biochemicky nejbližší východzímu druhu *Y. pseudotuberculosis*. U tří zmíněných biovarů se patogenita přes biochemické rozdíly neliší.

Podstatné změny v chromozomálních genech představují mutace nahromaděné v původně funkčních genech, přinášející nové vlastnosti nepřímou. Jde o zablokování více než 200 genů, které nekódují

funkční proteiny a na chromozomu zůstávají jako tzv. pseudogeny. Mezi nimi najdeme geny, které už nejsou nutné pro život ve střevě, ale i regulační geny, původně omezující vznik biofilmu. Právě jejich dysfunkce umožňuje novou vlastnost – vytvořit biofilm při infekci blechy, což *Y. pseudotuberculosis* nedovede, přestože biofilm v jiných podmínkách vytvořit umí. U této bakterie je prostě vznik biofilmu přísněji regulován, zatímco u *Y. pestis* regulace přestala fungovat.

Pro vývoj patogenity morové bakterie jsou ale zásadní ty změny v genomu, které se týkají plazmidů. U patogenních bakterií plazmidy často kódují právě faktory patogenity. Během evoluce *Y. pestis* získal tento druh ve srovnání s *Y. pseudotuberculosis* postupně dva úplně nové plazmidy – malý vícekopiový pPst s pěti geny a velký pFra se 115 geny. Plazmid pFra převzal nejspíš od salmonel (*Salmonella*); pFra kóduje např. gen pro fosfolipázu D potřebnou pro množení v bleše. Od bakterií žijících ve střevě krysy nebo blechy pochází plazmid pPst s genem pro aktivátor plazminogenu. Vybavena novými typy plazmidů *Y. pestis* postupně opustila život ve střevě a specializovala se na přenos blechou a na patogenitu, která končí smrtelným systémovým onemocněním hostitele zasahujícím více orgánů.

Nejdůležitější otázka nakonec: proč je vlastně mor systémovým a často smrtelným onemocněním? Překvapivě nejspíš proto, že přenos bakterie blechou je málo účinný. V bleše čeká jedno nebezpečí, o kterém nebyla dosud řeč. Když blechu kolonizuje malé množství bakterií, je velmi pravděpodobné, že nevytvoří biofilm na proventrikulu, ale místo toho vyjdou po strávení krve s trusem ven. Aby blecha nasála s krví dostatečné množství bakterií potřebné k tvorbě biofilmu, je nutná jejich vysoká koncentrace v krvi hlodavců. A tento požadavek představuje pro hostitele, ať hlodavce nebo člověka, neúnosný selekční tlak, v jehož důsledku mívají preferovaní hostitelé v krvi až  $10^9$  buněk na 1 ml. Při takové koncentraci bakterií proběhne přenos blechou mezi hostiteli bez problému, ale vede k rychlé smrti hostitele. Smrt je vlastně vedlejším efektem nedokonalého přenosu bakterií vektorem.

Na příkladu druhu *Y. pestis* lze ukázat, jak pouhá bakterie může být, vzletně řečeno, hybatelem historie lidstva. Pokud ji zkusíme detailněji, podává nečekané svědectví, jak rychle se dovedla přizpůsobit novému životnímu stylu. Nevyvinula pomalu novou a lepší strategii boje s imunitním systémem hostitele, ale vyřadila z funkce část genetické informace a přebrala sady zbraní od jiných druhů bakterií. Dále se ukazuje, že pokud je mechanismus vzniku epidemii složitý tak jako u moru, může se v ještě kratším čase, než jaký vyžadovala evoluce patogenity, měnit i samotný mechanismus. Choroba zasahující v různých historických dobách různě světadily si může vybírat různé primární hostitele a zneužívat k přenosu různé hmyzí vektory.

Seznam použité literatury najdete na webové stránce Živý.