

2 Transkripce některých elementů HERV a „housekeeping genů“ v různých tkáních. Míra transkripce je udávána jako normalizovaný počet sekvencí (FPKM, fragments per kilobase of exon per million reads mapped). Část dat pochází z volně dostupných archivů SRA (Sequence Read Archives), šlo o vzorky tkání zdravých lidských jedinců zpracované metodami vysoce výkonného sekvenování

(High Throughput Sequencing). V ostatních případech jsme použili naše vlastní data, upravená stejným způsobem. Blíže v textu. Orig. M. Famfulíková

Z obr. 2 je vidět, že lidské endogenní retroviry jsou přepisovány ve všech sledovaných tkáních. Některé HERV byly preferenčně transkribovány v určitých tkáních, jiné byly aktivní ve všech zkoumaných

tkáních. Zajímavé poznatky přineslo srovnání transkripce HERV ve zdravé a nádorové tkáni. V nádorových tkáních můžeme pozorovat zvýšenou aktivitu HERV, což by mohlo být způsobeno především celkovou deregulací genové exprese v buňkách nádoru. Ačkoli se nezdá, že by tyto retroviry mohly vyvolat vznik nádorového bujení, jejich aktivita na průběh onemocnění pravděpodobně vliv má. Navíc z některých transkriptů vzniklých z HERV mohou být překládány krátké peptidy, jež buňku různým způsobem ovlivňují. Přestože je dnes již většina HERV lokusů neaktivních, kvůli množství mutací existují i výjimky, jejichž ORF je kompletní a dává vzniknout proteinům. Transkripce HERV je pod kontrolou jejich LTR oblastí. Transkripčně aktivní endogenní retroviry mohou potenciálně interagovat s proteiny hostitele a stát se příčinou nemoci, nebo přispívat k jejímu rozvoji. Elementy HERV jsou stále více spojovány např. s rakovinným bujením, progresí HIV, neurologickými a autoimunitními poruchami, schizofrenií a bipolární poruchou.

Endogenní retroviry nejsou jen tichými společníky, možná mají mnohem větší význam, než si myslíme.

Článek vznikl v rámci projektu Akademie věd ČR Otevřená věda.

Jan Votýpka, Kateřina Jirků Pomajbíková

## Co je nového v biologii: Biomy našich těl – změna paradigmatu

**Desetisekundový intenzivní milostný polibek zajistí nejen utvrzení vzájemné náklonnosti a uvolnění řady hormonů měnících fyziologický stav i chování milenců, ale též vzájemné předání přibližně 80 milionů bakterií zejména rodu *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*. S tímto zjištěním přišli nizozemští vědci (Kort a kol. 2014) a dokládají tak, že studium mikrobiomu (mikrobioty, dříve mikroflóry, tedy souhrnu všech mikroorganismů v tělech hostitelů) je čím dál tím oblíbenějším tématem a každou chvíli se objeví článek popisující nový mikrobiom, nebo vliv mikrobiomu či některé jeho frakce na zdraví člověka.**

Názor, že jsme chodící zoologické zahrady, by ještě před několika lety většina lidí považovala za poněkud přehnaný. Paradigma se však značně změnilo a fakt, že na každou lidskou buňku v našem těle připadá 10 buněk jiných organismů, začíná být součástí učebnic. (Ve vědě znamená paradigma zásadní pojetí určitého oboru, které je považováno za vzorové a sdílí ho většina vědců v určité historické etapě. Vymezuje, co má být zkoumáno, jakými přístupy a metodami, podle jakých pravidel. Paradigmata ve vědě jsou dočasná a jejich změna obvykle probíhá radikálním obratem.) Počítáme-li pouze bakterie a mikroskopické

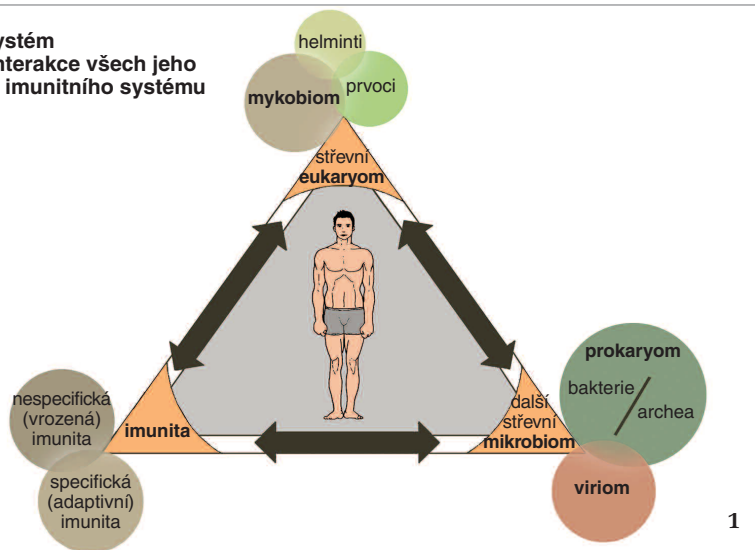
houby, tvoří lidské buňky asi čtvrtinu z celkového počtu buněk v našem organismu. Jsme složeni přibližně z 37 trilionů buněk *Homo sapiens*, k tomu musíme přičíst zhruba  $10^{14}$  mikrobů, kteří představují asi 1 kg z naší hmotnosti. V každém z nás přebývá více než jeden tisíc různých druhů bakterií a hub, v naprosté většině dosud nepojmenovaných. Ještě překvapivější však je, že mikroorganismy v našich tělech s dvěma miliony genů stonásobně převyšují počet genů lidských. A tak bychom se mohli zeptat: „Člověče, kdo jsi?“ Co tedy jsme, když většina buněk není našich? Zatímco jednodušší jednodruhový

pohled na naši individualitu zcela dostává pro převážnou část každodenních sociálních interakcí, skutečného biologického superjedince definujeme jako součet lidského organismu s jeho mikrobiomem. Je to právě tato vzájemná symbiotická asociace, která je schopna existence a přežívání v čase historickém i evolučním. Jak básník Walt Whitman výstižně uvádí v díle *Song of Myself*: „I am large, I contain multitudes“ (Jsem velký, nosím ti davu).

Ačkoli se pojem ekosystém stává čím dál tím více diskutovaným termínem, který byl vytvořen spíše z didaktických důvodů a ve skutečnosti možná ani neexistuje, zůstává přesto hojně používán. Je jím míněna ucelená a částečně uzavřená část přírody, např. louka, která však na všech úrovních komunikuje se svým okolím. Ekosystémy širšího až kontinentálního rozsahu označujeme za biomy, ať již vodní (biom volného oceánu či šelfových moří) nebo suchozemské (lesní biomy, savany a stepi či chladné tundry a polární pustiny). Pro ekosystém není stanovena velikost, a tak za něj lze považovat v extrémních případech celou biosféru i několik desítek mililitrů vody v listové růžici bromelie. Našemu pojetí ale často uniká jedno zcela specifické prostředí – všudypřítomné, na očích, a přesto skryté. Jde o prostředí těl organismů (říkejme jim hostitelé), které dokonale naplňuje v jiných případech jen těžko uchopitelnou definici ekosystému – splňuje totiž podmínku jasně prostorové vymezenosti a částečného (v některých případech i značného) uzavření vůči okolí.

Ekosystém hostitele tedy nejlépe naplňuje naši představu o ekosystému, ačkoli ho ekologové často přehlížejí. Vzhledem k nepatrné velikosti obyvatel nacházejících se v tělech svých hostitelů označujeme jejich

**Střevní ekosystém  
a vzájemné interakce všech jeho  
komponent a imunitního systému**



1

1 Schéma možných interakcí mezi složkami střevního mikrobiomu (eukaryota versus prokaryota) a imunitním systémem hostitele. Podle podkladů K. Jirků Pomajbíkové kreslila M. Chumchalová

uskupení za mikrobiom, a kombinujeme tak pojem ekosystém hostitele s biotem, protože těla hostitelů mají nejen globální rozšíření, ale především poskytují mikroorganismům množství různých nik. Při této příležitosti vzpomeneme na tvůrce těchto ekologických pojmů, kteří by se zajisté velmi podivili nad jejich současným využitím.

Většina našich spolubydlících se nachází v tlustém střevě, které je považováno za složitý ekosystém s biliony virů, bakterií, archeí a eukaryot (mezi ty patří především mikroskopické houby a kvasinky, jednobuněční prvoci a různé „červi“). Na jiné organismy jsou bohaté i další části našich těl, hlavně ústní a nosní dutina, kůže, plíce apod. Ke změně pohledu na mikrobiom a jeho vliv na zdraví a fyziologický stav hostitelů došlo díky novým metodám a výraznému zlevnění sekvenování DNA, které umožňuje studium mikrobiomu v dosud nebývalé míře. Nyní jsme schopni zjistit, jaké organismy obývají střevo hostitele nebo jinou jeho část za zlomek ceny, kterou bychom museli zaplatit před 10 lety.

Nejlépe máme samozřejmě probádn náš vlastní mikrobiom. Byl nás nejvíce zajímají patogenní (parazitické) organismy spoluobývající naše těla, většina (snad až 99 %) mikrobiální (zejména bakteriální) komunity jsou komenzální druhy, tedy žijící v souladu s hostitelem, kterému nijak neškodí. O našich komenzálech jsme se mohli dozvědět právě a jen díky sekvenování nové generace (Next Generation Sequencing – NGS), které rychle, efektivně a citlivě zachytí obrovské množství sekvencí a dokáže určit druhové složení mikrobiomu. Nejnovější práce ukazují, že v ekosystému hostitele bakterie interagují a mohou značně ovlivnit zdravotní stav člověka – mimo jiné prostřednictvím interakcí s imunitním systémem.

Nové studie analyzují mikrobiomy rozdílných komunit lidí (tradiční lovci versus zemědělci versus obyvatelé měst) a srovnávají náš mikrobiom s mikrobiomy fylogeneticky nejbližších příbuzných – lidopů, jakož i se společenstvy fyziologicky

nejpodobnějších živočichů, např. prasat. Ukazuje se, že k osídlování trávicího traktu člověka docházelo od počátku jeho evoluce a naši spolubydlící jsou považováni za „staré přátele“ (Old friends hypothesis) žijící s námi již miliony let. K největším změnám ve složení lidského mikrobiomu došlo během první epidemiologické transmise (neolitické revoluce), kdy lidé začali žít usedlejšími způsoby života spojeným se zemědělstvím a domestikací zvířat. Změnili stravovací návyky a dostali se do blízkého kontaktu s chovanými zvířaty, od nichž jsme získali značnou část našeho mikrobiomu.

Na počátku života začínáme získávat mikrobiom v porodních cestách a z kůže matky, poté z mateřského mléka a slin. Následují zdroje prostředí, jako jsou voda, půda, potraviny, ostatní lidé a zvířata. Na individuální úrovni dochází k vzájemnému ovlivňování mikrobiomu a našeho imunitního systému, a to nejen v daném okamžiku, ale i dlouhodobě. Nové výzkumy prokazují, že např. složení střevní bakteriální mikroflóry v prvním roce života dlouhodobě, možná celoživotně ovlivní nastavení imunity, a tedy i zdraví jedince. Doporučení je proto jednoznačné – pokud je to možné (s výjimkou některých onemocnění), vyhnout se podávání antibiotik dětem do jednoho roku.

Výsledky řady nedávných studií ukazují, že mikrobiom působí na celé spektrum fyziologických procesů a metabolických drah našeho těla a jeho optimální složení se zdá být nezbytnou součástí zdraví. Další práce potvrzují, že složení střevní bakteriální mikroflóry ovlivňuje např. obezitu, což potvrzují i laboratorní studie na myších (např. Vesmír 2015, 5: 270–272). Proto se stále častěji objevují úvahy, že je nutné o vlastní mikrobiom pečovat, případně ho posílit, obnovit či doplnit. Výzkum organismů obývajících lidské střevo vede k formulaci léčebných postupů majících za cíl obnovení rozmanitosti obyvatel střeva. Dlouhodobé chronické obtíže trávicího traktu lze tak např. léčit tzv. fekální transplantací, kdy se aplikuje „transplantát“ od zdravého jedince s optimálně diverzifikovanou střevní mikroflórou, který by měl u příjemce (pacienta) nastolit ztracenou rovnováhu zajišťovanou hlavně bakteriemi. V podobných případech je

alternativní využití probiotik, vzhledem k omezenému počtu podávaných mikrobiálních druhů, většinou nedostatečné.

Intenzivní výzkum posledních let dokládá, že obyvatelé našich střev mohou mít značný vliv na výskyt a průběh imunitně zprostředkovaných chorob zahrnujících hypersenzitivní onemocnění (různé typy alergií, alergické astma) a autoimunitní onemocnění (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, diabetes mellitus typu 1, roztroušená skleróza nebo revmatoidní artritida). Častější výskyt těchto i dalších nemocí souvisí s vysokou úrovní hygieny, přístupem k chemicky ošetřované vodě a potravinám a s nadměrným užíváním antibiotik. Dochází ke snížení našeho kontaktu s mikroby v prostředí a k odstranění „starých přátel“ z lidského organismu a prostředí. Je zřejmé, že tento dříve opomíjený aspekt moderního způsobu života zásadním způsobem ovlivňuje nejen druhové složení a rozmanitost střevního mikrobiomu, ale také jeho stabilitu. Současné vědecké poznatky ukazují, že střevní mikroorganismy jsou nepostradatelné pro správný vývoj lidského imunitního systému a imunoregulaci. Proto nepřekvapí, že v rozvojovém světě s nižší úrovní hygieny se objevují mnohé výše uvedené zdravotní problémy vzácněji než v „superčistém“ západním světě.

Názor, že mikrobiom je dalším „orgánem“, dosud významně přehlíženým, získává stále více přívrženců mezi vědci i v lékařské komunitě. Zatímco prospěšnost osídlení našich těl neškodnými komenzálními nebo dokonce prospěšnými mutualistickými organismy intuitivně pochopíme, recentní studie poukazující na prospěšnost parazitických organismů zdaleka tak triviální nejsou a vyvolávají kontroverzní reakce. Pozitivní efekt parazitů (zejména pak helmintů, tj. parazitických „červů“) na zmírnění klinického průběhu některých imunitně zprostředkovaných onemocnění se však již podařilo prokázat i v klinických testech. A tak se hlístice tenkohlavec prasecí (*Trichuris suis*) stala novodobou celebritou pro pacienty trpící Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou, a uvažuje se o jejím využití i v některých případech autismu (obecně diverzifikace střevního mikrobiomu může přispět ke zlepšení zdravotního stavu). Novými žhavými kandidáty s možným pozitivním účinkem na naše zdraví se stali rovněž prvoci rodu *Blastocystis*.

Revoluce, kterou je každá změna paradigmatu ve vědeckém světě, představuje dynamické období přinášející nové výzvy, podněty a myšlenky. Je však také časem horečnatých závodů o prvenství. Překotná snaha o primární popis mikrobiomu jednotlivých částí našeho těla vede i k vědeckým excesům. Nedávno se ukázalo, že stovky druhů bakterií údajně sídlících v naší krvi byly dílem kontaminace a nedostatečně provedených kontrol. Mnozí vědci varují, že se téma začíná „přehřívat“ a je nutné zpomalit. Vlak se však řítí dál a zůstává pouze na nás, abychom případně tlumili optimismus, jelikož jsme teprve na začátku dlouhé a neprobádané cesty za poznáním nejen lidského mikrobiomu.

Použitá literatura uvedena na webu Živý.