

Koevolucija čovjeka i mikroorganizama

Gačar, Martina

Undergraduate thesis / Završni rad

2013

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:337624>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

Koevolucija čovjeka i mikroorganizama

Coevolution of mankind and microorganisms

SEMINARSKI RAD

Martina Gačar

Preddiplomski studij molekularne biologije

Undergraduate Study of Molecular Biology

Mentor: prof. dr. sc. Mirjana Kalafatić

Zagreb, 2013.

SADRŽAJ

| | |
|-----------------------------------------------------------|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 2. Infektivne bolesti kroz ljudsku povijest | 2 |
| 2.1. Bolesti u nomadskim populacijama | 2 |
| 2.2. Bolesti u agrikulturnim populacijama | 2 |
| 2.3. Bolesti u urbanim populacijama | 3 |
| 2.4. Globalno širenje zaraza | 3 |
| 2.5. Današnja situacija | 4 |
| 3. Uloga patogena u prirodnoj i spolnoj selekciji | 5 |
| 3.1. Uloga MHC gena i spolna selekcija | 5 |
| 3.2. Srpasta anemija i prirodna selekcija | 7 |
| 4. Patogeni – varijacija, virulencija, rezistencija | 8 |
| 4.1. Mehanizmi varijacije | 8 |
| 4.2. Razvoj virulencije | 9 |
| 4.3. Rezistencija na antibiotike | 10 |
| 5. ZAKLJUČAK | 12 |
| 6. SAŽETAK | 13 |
| 7. LITERATURA | 14 |

1. UVOD

Odnos čovjeka i mikroorganizama zaista je fascinantan. U našem tijelu nalazi se i do 10 puta više bakterijskih stanica nego ljudskih! Osim što su izrazito brojne, one su i izrazito raznolike – preko 1000 različitih vrsta nastanjuje različite niše našeg tijela. Najviše ih se nalazi u probavnom i vaginalnom traktu, gornjim dišnim putevima i na koži. Svojom aktivnošću utječu na metaboličke, fiziološke i imunološke funkcije našeg tijela: pomažu sintezu vitamina K2, utječu na pohranu masti, štite od nas od drugih bakterija. Ovakva simbioza ljudi i mikroorganizama rezultat je tisućljetne koevolucije. Nažalost, svi odnosi s mikroorganizmima nisu simbiotski. Interakcije između parazita i domaćina predstavljale su najjači selektivni pritisak u ljudskoj evoluciji, potaknule su razvoj imunološkog sustava i mehanizama obrane, a dokazi toga zapisani su u ljudskom genomu.

Američki epidemiolog i dužnosnik vlade zadužen za zdravstvo William Stewart 1967. godine je izjavio kako je „*vrijeme da zatvorimo poglavlje o infektivnim bolestima i proglasimo rat protiv bakterija dobivenim*“. Otada je prošlo gotovo pola stoljeća tijekom kojih je otkriveno na desetke novih uzročnika bolesti, a mnoge infekcije koje su se nekoć uspješno liječile, danas nam predstavljaju pravi izazov. Unatoč napretku medicine i zdravstvene skrbi, infektivne i parazitske bolesti i dalje zauzimaju visoka mjesta prema uzrocima smrtnosti te predstavljaju prijetnju suvremenom društvu. Oko 15 milijuna ljudi svake godine umire od infektivnih bolesti, a u zemljama trećeg svijeta one su glavni uzrok smrti.

2. Infektivne bolesti kroz ljudsku povijest

2.1. Bolesti u nomadskim populacijama

Poznato je da se raspon bolesti kojima su ljudi bili izloženi izrazito mijenjao od prvih populacija prije 4 milijuna godina, preko neolitika do današnjih ljudi. Prvi hominidi bili su ograničeni na područja tropskih savana, a s vremenom su širili svoje stanište u umjerenije zone. Tradicionalna ljudska populacija živjela je u malim, raštrkanim zajednicama. Veličina i gustoća populacije bili su premali da bi došlo do epidemija. To su većinom bile su zoonoze prenešene ugrizom kukaca (afrička tripanosomioza), konzumacijom kontaminiranog mesa, preko rana koje su im nanijele životinje (tetanus) i direktnim kontaktom s rezorvoarom bolesti (ptičja tuberkuloza i leptospiroza). (1)

2.2. Bolesti u agrikulturnim populacijama

Agrikulturna revolucija prije 10 000 godina i sjedilački način života povećali su učestalost i raznolikost bolesti. Lovačko - sakupljačke populacije bile su u stalnom kretanju budući da su ljudi selili svoje logore i odlazili u česte pohode u potrazi za hranom, zbog čega nisu bili u značajnom kontaktu s ljudskim fećesom. Kod sjedilačkih populacija udaljenost između mjesta stanovanja i odlaganja fećesa te izvora vode bili su izvor kontaminacije. Pripitomljavanje životinja (ovce, koze, goveda, svinje) pružalo je stalan izvor vektora, a neki patogeni prešli su na ljude. Smatra se da je upravo preko domaćih životinja čovjek došao u kontakt s virusom velikih boginja i ospica. (2)

Zalihe hrane privlačile su glodavce. Produkti životinja poput mlijeka, kože i vune mogli su prenositi antraks, brucelozu, tuberkulozu. Radovi u polju izložili su ljude ugrizima kukaca, npr. ratari u zapadnoj Africi bili su izloženi komarcu *Anopheles gambiae*, koji je vektor uzročnika malarije *Plasmodium falciparum*. Osim toga, mjesta na kojima se čuvala voda bila su idealna za razmnožavanje komaraca, npr. *Aedes aegypti*, vektor žute i dengue groznice razmnožava se u otvorenim spremnicima vode. (2)

Korištenje izmeta kao gnojiva povećalo je učestalost crijevnih infekcija, a skladištenje velikih količina hrane u neadekvatnim uvjetima dovodilo je do trovanja hranom.

2.3. Bolesti u urbanim populacijama

Razvoj urbanih sredina relativno je nedavan događaj u ljudskoj povijesti. Na Bliskom istoku oko 3000 godina prije nove ere došlo je do razvoja gradova veličine 50 000 stanovnika. U naseljima takvih dimenzija postojao je još veći problem uklanjanja ljudskog fecesa i dopremanja pitke, nekontaminirane vode, zbog čega je kolera bila učestala bolest. Uši su prenosile tifus, a virusne infekcije poput malih i velikih boginja, ospica i zaušnjaka prenosile su se izravno između ljudi. Kuga, poznatija kao crna smrt, u 14. stoljeću je usmrtila 30 % europskog stanovništva. Bakteriju *Yersinia pestis* prenosile su inficirane buhe s glodavaca na ljude, a bolest se trgovačkim brodovima proširila po čitavom Sredozemlju.

2.4. Globalno širenje zaraza

Važnost mikroorganizama u ljudskoj povijesti očituje se u primjeru osvajanja i depopulacije Sjeverne i Južne Amerike. Velika geografska otkrića i proces kolonizacije pokrenuli su migraciju ljudi i životinja iz zemalja starog u zemlje novog svijeta, a zajedno s njima došli su mikroorganizmi. Više je nativnog stanovništva umrlo od europskih bolesti (velike boginje, ospice, influenza, tifus) na koje nisu imali nikakvu rezistenciju, nego od oružja. Tako su Španjolci zahvaljujući velikim boginjama pokorili Meksiko. Jedan zaraženi rob došao je 1520. godine s Kube u Meksiko, što je rezultiralo epidemijom u kojoj je pomrla polovica Azteka, a do 1618. godine populacija se smanjila s 20 milijuna na samo 1,6 milijun. Starosjedilački narodi Sjeverne i Južne Amerike prvi put su se susreli s patogenima na koje su euroazijski narodi stoljećima razvijali rezistenciju. Većina njih prenijela se na Europljane s euroazijskih životinja koje su pripitomili - stoka se smatra odgovornom za tuberkulozu, ospice i velike boginje, a svinje za influencu i hripavac. S druge strane, stanovništvo Amerika pripitomilo je životinje koje nisu živjele u velikim krdima (lama, purica, pas), pa nisu bile izvor patogena na koje bi tamošnje stanovništvo moglo steći rezistenciju. (10)

Iako je sifilis i prije bio prisutan među europskim stanovništvom, smatra se da je bakterija *Treponema pallidum* prenešena iz zemalja novog svijeta. Prvotno je bila endemska infekcija koja se nije prenosila spolnim putem, no dolaskom u nove ekološke uvjete mutirala je i počela uzrokovati teške i akutne infekcije. U velikim gradovima prostitucija i promiskuitet bili su bitni faktori za širenje spolno prenosivih bolesti, kao što je sifilis.

2.5. Današnja situacija

Bolje higijenske navike u 19. stoljeću dovele su do smanjenja pojave kuge, dizenterije, kolere u razvijenim zemljama, a industrijalizacija i razvoj medicine dali su nam nova oružja u borbi s uzročnicima bolesti. Neke su tradicionalne infektivne bolesti potisnute iz razvijenih zemalja (uspjeli smo iskorijeniti velike boginje, dječja paraliza je na rubu istrijebljenja), ali su se javile nove s novim uzročnicima. Od rastućih infektivnih bolesti najznačajnije su HIV infekcije (često udružene s tuberkulozom ili hepatitisom C), novi virusni encefalitis, hemoragijske groznice, virusni gastroenterokolitis. Osim toga, ljudska vrsta se ponovno susreće s malarijom, tuberkulozom, streptokoknim i spolno prenosivim bolestima.

Činjenice koje su promijenile patologiju infektivnih bolesti su niska razina higijene, siromaštvo, ekološke promjene, promjene u proizvodnji hrane te razvoj rezistencije mikroorganizama na antibiotike. Pretjerana i neodgovarajuća upotreba antibiotika u medicini pretvorila je bolnice u mjesta zaraze (tzv. bolničke infekcije).

Danas moramo posebno razmišljati o utjecaju globalizacije, globalnog kretanja ljudi, različitih dobara, hrane, ali i vektora infektivnih bolesti. Suvremeni promet pruža nam mogućnost da dospijemo u bilo koji kutak svijeta unutar 24 sata, što je kraće od inkubacijskog perioda za većinu bolesti. To omogućuje da se epidemija širi „u tišini“, preko samo jednog zaraženog turista. Navodno je komarac, koji se zavukao u spremište za kotače aviona, prenio virus encefalitisa zapadnog Nila iz Afrike u Ameriku. Migracije ljudi smatraju se uzrokom širenja HIV infekcije i rezistentnih sojeva bakterija po čitavom svijetu.

Na umu moramo imati i različite mikroorganizme koji se mogu koristiti kao biološko oružje. Osim što je relativno jeftino, biološko oružje može uzrokovati velike epidemije s visokom smrtnošću i velikim brojem onesposobljenih ljudi. Posebna opasnost je što se ne zna tko, kada i gdje može upotrijebiti biološko oružje pa je vrlo teško provoditi preventivne mjere. Najučinkovitije je ono koje ima sposobnost brzo izazvati bolest (kratka inkubacija), ima veliku zaraznost koja se lako širi sa visokim smrtnim ishodom bez mogućnosti liječenja i prevencije. U ovu skupinu ubrajamo: velike boginje, antraks, kugu, botulizam te hemoragijske groznice.

Klimatske promjene i globalno zatopljenje mogli bi promijeniti geografsku rasprostranjenost bolesti. U budućnosti očekujemo da će se mnogi vektori, a s njima i bolesti, proširiti iz tropskih u umjerene pojaseve. (1)

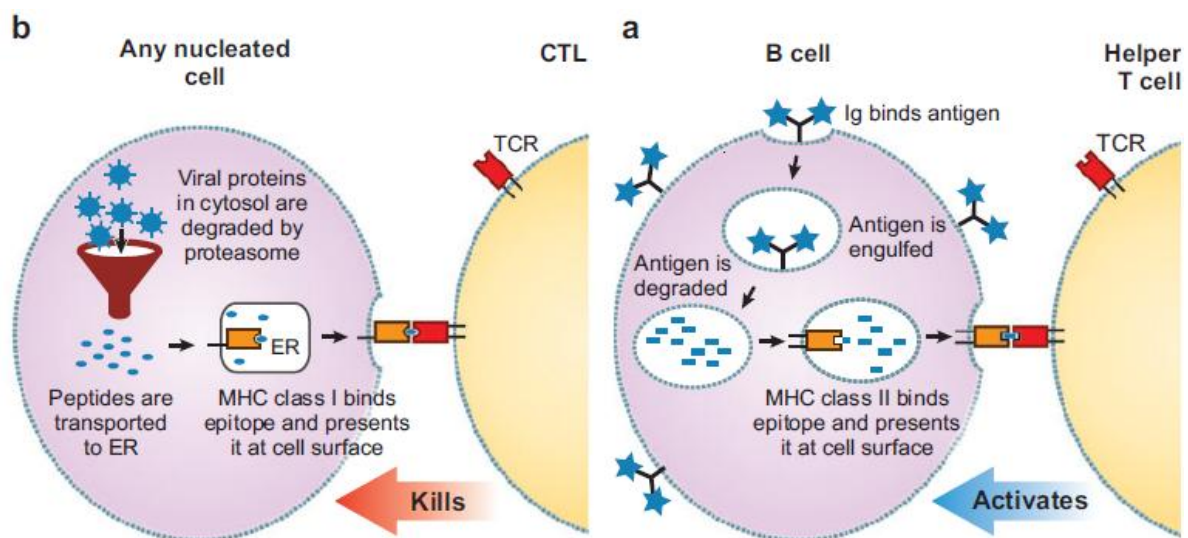
3. Uloga patogena u prirodnoj i spolnoj selekciji

Kako su infektivne bolesti predstavljale veliku prijetnju ljudskoj populaciji, tako su vršile snažan selektivni pritisak te se smatraju jednim od glavnih pokretača evolucije vrste *Homo sapiens*. Štoviše, od ekoloških faktora koji su utjecali na razvoj vrste (promjene klime, prehrana, infekcije), upravo su mikroorganizmi najviše doprinjeli varijabilnosti ljudskog genoma. (3) Zanimljivo je kako primjere te selekcije možemo uočiti i kod gena koji nisu direktno uključeni u imunološki odgovor.

3.1. Uloga MHC gena i spolna selekcija

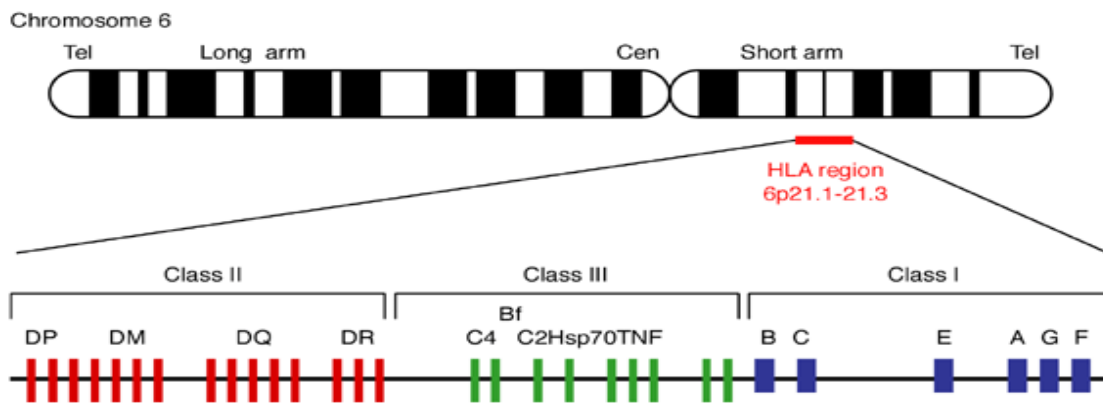
Major histocompatibility complex je genska regija koja se nalazi na 6. kromosomu kod ljudi, a obuhvaća desetke gena (grupiranih u 3 klase) uključenih u prirodnu i stečenu imunost. Produkti MHC gena utječu na prihvatanje transplantiranog tkiva, rezistenciju na bolesti, toleranciju fetusa tijekom trudnoće.

Tipični MHC geni kodiraju transmembranske glikoproteine koji vežu kratke peptide nastale degradacijom proteina (naših ili stranih), koje onda prepoznaju T stanice. Raznolikost peptida koje mogu vezati MHC glikoproteini ovisi o sastavu aminokiselina u njihovom veznom mjestu, što ovisi o genskoj sekvenci. Kada T stanica prepozna strani peptid, to izaziva kompleksnu kaskadu imunoloških reakcija kako bi se spriječilo širenje i replikacija patogena: citotoksične T stanice proliferiraju i uništavaju inficirane stanice, makrofagi izlučuju komplement kako bi ubili fagocitirane patogene, B stanice proizvode patogen-specifična antitijela. (14)



Slika 1 Vežanje MHC molekula klasa 1 i 2 na degradirane peptide

Zanimljivo obilježje MHC gena je njihova iznimna raznolikost, koja je posljedica genskih duplikacija. Klasični MHC geni, poznatiji kao humani leukocitni antigeni (HLA), izrazito su polimorfni, s više od stotinu alela na istom lokusu (HLA-B ima oko 2700 različitih alela). Nesinonimne mutacije mijenjaju sastav kodona, a time i aminokiselina bitnih za vezanje peptida, čime se povećava spektar patogena koje ti glikoproteini prepoznaju. (3)



Slika 2. Genska mapa HLA regije kod čovjeka

Ljudske populacije izložene većem rasponu uzročnika bolesti posjeduju veću raznolikost MHC gena. Tako su MHC heterozigoti otporniji na infekcije (npr. HIV) i brže se oporavljaju od homozigota, a novi ili rijetki aleli imaju selektivnu prednost jer se patogeni na njih još nisu adaptirali. (3)

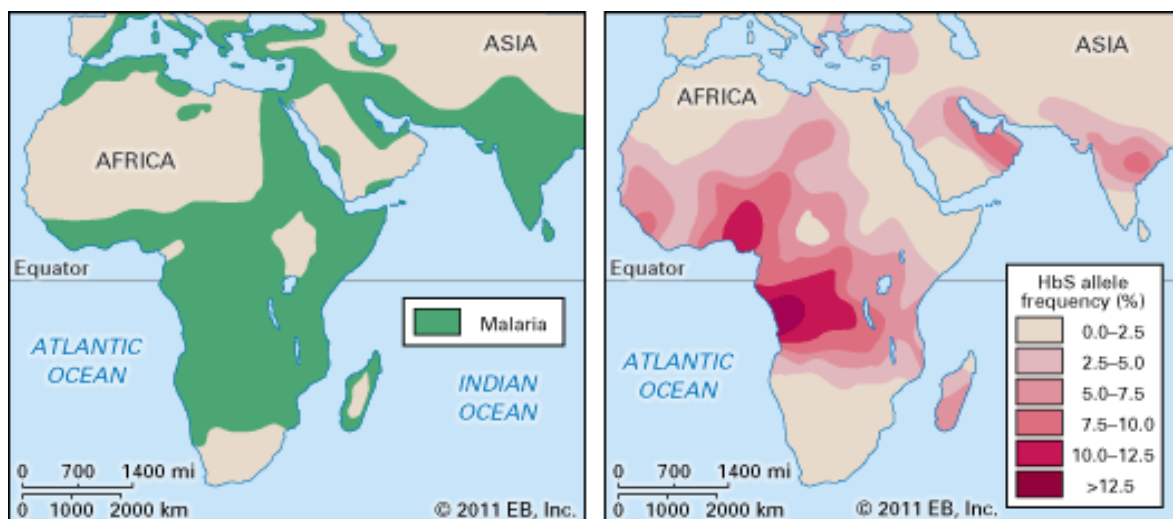
Postoje dokazi da seksualna i reproduktivna selekcija oblikuju MHC gene s ciljem dobivanja potomstva otpornijeg na bolesti. MHC molekule utječu na miris tijela, što omogućuje prepoznavanje genotipa potencijalnog partnera. Tako se ženama najviše dopada miris muškaraca s MHC genima različitim od njihovih. Pretpostavlja se da se degradirani kompleksi MHC glikoproteina i liganda otapaju u tjelesnim tekućinama (npr. urin, serum, znoj, slina), koje detektiraju njušni receptori partnera. Neke studije ukazuju na važnost MHC inkompatibilnosti između majke i fetusa. Što su različitiji genotipovi majke i fetusa, to je veća mogućnost implantacije zametka i uspješnosti trudnoće, dok fetusi partnera sa sličnim MHC haplotipovima imaju veću šansu za spontani pobačaj. (14)

MHC geni prisutni su kod svih kralježnjaka, utječu na izbor spolnih partnera, reproduktivni uspjeh te podložnost bolestima. Ovi geni pokazuju kako mikroorganizmi sudjeluju u spolnoj i reproduktivnoj selekciji te doprinose raznolikosti ljudskog genoma.

3.2. Srpasta anemija i prirodna selekcija

Ako prirodna selekcija uklanja jedinke sa štetnim fenotipima iz populacije, zašto su ti štetni aleli i dalje prisutni? To je moguće kada heterozigoti imaju nekakvu prednost pred jedinkama s 2 divlja alela. Primjer toga su geni koji kodiraju globine.

Srpasta anemija je bolest koju uzrokuje mutacija u genu za hemoglobin. Pojedinci s 2 kopije mutiranog gena (recesivni homozigoti Hb SS) proizvode neelastične, deformirane eritrocite koji teško prolaze kroz kapilare, zbog čega se oštećuju tkiva, a na kraju se pojavljuje anemija i upale koje mogu dovesti do smrti. Heterozigoti s jednom kopijom mutiranog alela proizvode i normalne i srpaste eritrocite, no rijetko imaju ikakve simptome. Recesivni homozigoti imaju skraćeni životni vijek i većinom ne stvaraju potomstvo, stoga bi bilo za očekivati da se mutirani aleli pojavljuju jako rijetko, no to se ne događa. (14)



Slika 2. Geografska rasprostranjenost malarije i srpaste anemije

Učestalost mutiranih alela najviša je u populacijama u tropskoj Africi, Indiji i na Bliskom Istoku (vidi Slika 2.), što se podudara s rasprostranjenošću malarije. Zaključeno je kako je malarija selektivni agens koji uzrokuje specifičnu geografsku raspodjelu mutiranog alela. (3) Kod heterozigota je primjećeno kako plazmodiji teže rastu te se razmnožavaju unutar HbSs eritrocita, dok se sami eritrociti brže raspadaju pa dolazi do unutarstanične smrti patogena. To čini heterozigote za srpastu anemiju otpornijima na malariju, tj. pruža im zaštitu od infektivne bolesti. Ovakav fenomen daje takvim pojedincima prednost, omogućuje im da zauzmu nove teritorije, razmnožavaju se i prenose svoje mutantne alele na potomstvo.

4. Patogeni – varijacija, virulencija, rezistencija

4.1. Mehani zmi varijacije

Koevolucijska bitka između ljudi i mikroorganizama jedna je od najjačih sila u ljudskoj molekularnoj evoluciji. Ono što mikroorganizme čini teškim protivnicima su: ogromna veličina populacije, kratko generacijsko vrijeme te visoka stopa mutacija i rekombinacija.

Kako se razvijao ljudski imunološki sustav, tako su i mikroorganizmi usavršavali svoje mehanizme obrane. Najznačajniji je antigenska varijabilnost, tj. sposobnost patogena da mijenja antigene koje izlaže domaćinu. To je moguće napraviti na par načina: inverzijama DNA (rekombinacijom između inverznih ponavljanja), konverzijom gena, acetilacijom histona te metilacijom DNA pomoću Dam metilaze. Drugi način je da se direktno utječe na imunološki odgovor: mikroorganizmi sintetiziraju homologe imunoloških modulatora poput Fc receptora i citokina. (9)

Najlakši mehanizmi stvaranja varijacija su točkaste mutacije, supstitucije baza i rekombinacije. Učestalost ovih procesa ovisi o samoj enzimskoj mašineriji patogena, tj. o točnosti replikacije i učinkovitosti popravka DNA. Poznato je kako različiti organizmi imaju različitu razinu mutageneze, a ona nije jednolika u čitavom genomu (npr. kod ljudi češće mutiraju geni za CDR regiju nego za framework regiju imunoglobulina, a kod patogena češće mutiraju geni uključeni u antigenski drift). (9)

Zanimljivo je primjetiti kako su razine mutageneze mnogo više *in vivo* nego *in vitro*. To dokazuje da je interakcija mikroorganizama i domaćina presudna te da upravo ona povećava varijabilnost. Tako je npr. horizontalni prijenos gena između bakterija mnogo češći *in vivo*. Na taj način bakterije međusobno izmjenjuju pokretne genetičke elemente - plazmide, fage, konjugabilne transpozone, čime dobivaju nova svojstva (npr. otpornost na antibiotik).

4.2. Razvoj virulencije

Kako bi mikroorganizmi bili učinkoviti, oni moraju svladati obrambeni sustav domaćina i širiti se s jednog domaćina na drugi (transmisija). Neki se šire vertikalno (s roditelja domaćina na dijete), a neki horizontalno (kontaktom između dva domaćina ili vektorima). Različit je utjecaj koji mogu imati na domaćina, a ako mu smanjuju šansu za preživljavanje ili reprodukciju, onda se smatraju virulentima. Virulencija je šteta koju patogen stvara domaćinu tijekom infekcije, a ona ovisi o mnoštvu faktora. (4)

Mnogi smatraju da patogeni s vremenom postaju benigni (avirulentni), jer njihovo preživljavanje ovisi o preživljavanju njihovog domaćina. Pokazalo se da to nije točno i da postoje mnogi faktori koji utječu na to da li će patogeni postati benigni ili još virulentniji. U slučaju da je domaćin zaražen različitim vrstama patogena, dolazi do selekcije te prednost imaju oni koji se brže reproduciraju i koji se lakše mogu prenijeti na drugog domaćina. Multiple infekcije različitim patogenima dovode do veće virulencije. Ako se domaćin zarazi samo jednom vrstom patogena, onda ne postoji selekcija pa je manja virulencija bolja. Ako domaćin brzo postane imun, selekcija favorizira patogene koji se brže reproduciraju - kako bi prestigli obrambeni sustav domaćina, a to može dovesti do evolucije veće virulencije. Stupanj virulencije ovisi i o načinu širenja patogena. Patogeni koji se šire vertikalno moraju održavati domaćina na životu kako bi on zarazio svog potomka, što favorizira manju virulenciju. Ako se šire horizontalno, njihovo preživljavanje ne ovisi o reprodukciji domaćina pa je moguć razvoj veće virulencije. (6)

Bolesti koje se prenose direktnim kontaktom, potiču manju virulenciju jer domaćin mora biti dovoljno mobilan radi interakcije s drugim jedinkama (npr. respiratorne infekcije). S druge strane, bolesti koje se prenose vektorima mogu se širiti i sa potpuno onemoćalih domaćina, stoga je moguć razvoj jače virulencije (malarija, žuta groznica, bolest spavanja, dengue). (8)

Imajući na umu ove pretpostavke možemo predvidjeti evoluciju virulencije virusa HIV-a. Korištenjem sterilnog intravenoznog pribora i prakticiranjem sigurnog seksa usporit će se širenje zaraze, zbog čega će sojevi koji ne ubijaju brzo domaćina, imati veće šanse preživljavanja. Samim time, virulentiji sojevi manje će se širiti i izumrijet će zajedno sa svojim domaćinima.

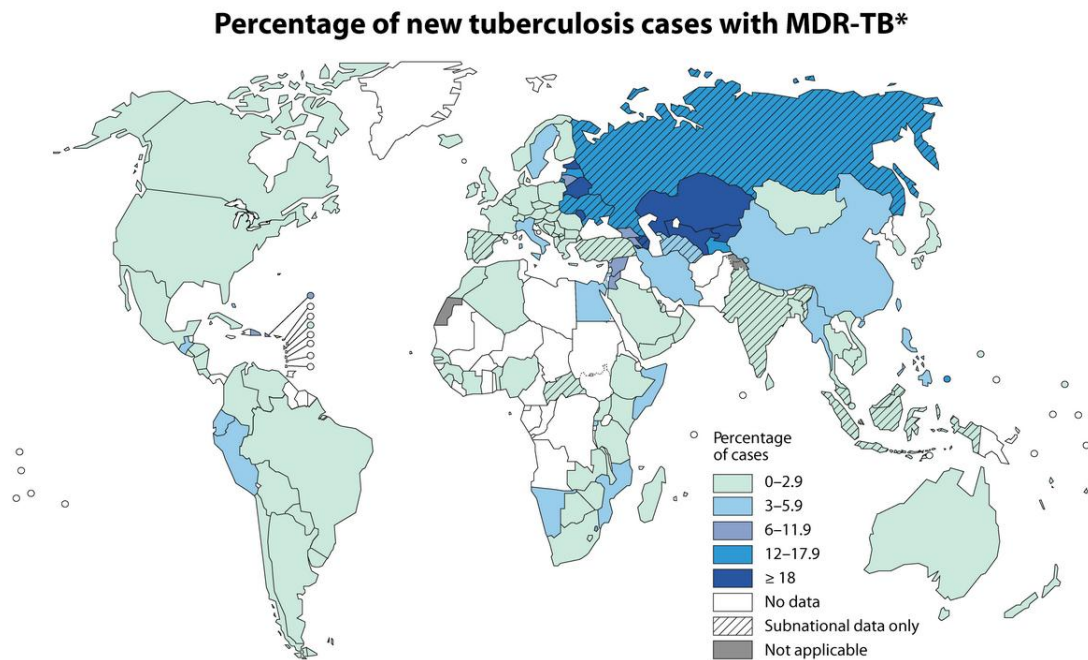
4.3. Rezistencija na antibiotike

Rezistencija na antibiotike najbolji je primjer utjecaja čovjeka na evoluciju mikroorganizama. Ovaj fenomen se bazira na genetičkoj plastičnosti bakterija, a nastao je kao posljedica selektivnog pritiska zbog upotrebe antibiotika u medicini, veterini, proizvodnji mesa i ribe. Kad god se koriste antibiotici, bakterije neizbježno razvijaju rezistenciju. To je moguće spontanim mutacijama, horizontalnim prijenosom gena od drugih bakterija (transformacija, konjugacija, transdukcija) te uvođenjem gena za rezistenciju kao selektivnog markera prilikom manipuliranja DNA. (11) One bakterije koje imaju gene za rezistenciju na antibiotike, dijele se brže od drugih bakterija pa se takvi geni brzo šire populacijom. Pojavljuju se mikroorganizmi otporni na više lijekova (*multi-drug-resistant*, MDR) te ekstenzivno otporni na lijekove (*extensively-drug-resistant*, XDR), koji ne reagiraju na antibiotike 2. reda.

Nedavno su u špilji Lechuguilla u Novom Meksiku otkrivene bakterije ekstenzivno otporne na 14 različitih komercijalno dostupnih antibiotika. (12) Kako čovjek nikada prije nije kročio u tu špilju, možemo zaključiti da je razvoj rezistencije uobičajena, globalna pojava oduvijek pristutna u prirodnim populacijama. Čovjek svojom neodgovornošću taj proces samo dodatno pospješuje.

Mikroorganizme je nemoguće pobijediti, rat s njima vjerojatno nikada nećemo dobiti. Jedino što možemo napraviti je nastojati ići u korak s njima neprestano razvijajući nove lijekove. Na tom području smo nažalost zakazali, evolucija je pretekla kapitalizam. Farmaceutske kompanije su između 1950-tih i 1970-godina proizvele 13 različitih familija antibiotika. Otada su razvijene samo 2 nove familije, a od 1980-tih godina razvoj je zaustavljen. Razlog je nedovoljna profitabilnost. Razvoj antibiotika je proces koji traje godinama (istraživanja u laboratoriju, pretklinička, klinička istraživanja, odobravanje od strane agencije za lijekove itd.) te zahtjeva ogromnu količinu financijskih sredstava. Antibiotici su sami po sebi lijekovi koji liječe akutne infekcije, tj. obično se uzimaju samo nekoliko tjedana. Farmaceutske kompanije stoga radije ulažu novac u razvoj lijekova za liječenje kroničnih bolesti, koji se koriste godinama i u konačnici im donose mnogo veći profit. Mnoge farmaceutske kompanije potpuno su zatvorile svoje istraživačke centre za razvoj antibiotika. Vlade diljem svijeta nastoje ih potaknuti na ponovno otvaranje kroz porezne olakšice, subvencije za razvoj kritičnih lijekova, davanje produženih patenata i sl.

Borba protiv bakterija usko je povezana s geografskim položajem, klasnim statusom i bogatstvom pacijenta. Otporni mikroorganizmi osobito se šire u područjima u kojima se koriste lijekovi slabe kvalitete. Izbor jeftinijih lijekova izravno je vezan uz niske osobne prihode, ali i bolnice čija su sredstva srezana mjerama štednje. Situaciju otežava i česta distribucija antibiotika bez recepta, posebno raširena u zemljama u razvoju, ali i Istočnoj Europi te bivšem Sovjetskom Savezu (vidi Slika 3).



Slika 3 Učestalost pojave MDR tuberkuloze. Izvor: WHO, 2012.

Alternativa antibioticima mogli bi biti litički bakteriofagi. Još od 1920-tih godina istraživali su se kao moguć lijek. Međutim, terapija fagima napuštena je nakon otkrića antibiotika 1940-ih. Zasad još nisu razvijene primjenjive metode zbog visoke nestabilnosti faga u čovječjem organizmu, kao i problema da organizam brzo prepoznaje fage kao strano tijelo, razvija specifičnu imunološku reakciju i uništava ih. (13)

Ukoliko se nešto ne promijeni, u budućnosti ćemo umirati od bolesti koje smo do nedavno smatrali trivijalnim. Odlasci u bolnicu i manji zahvati predstavljat će rizik zbog opasnosti od infekcije, a veći zahvati poput transplantacije organa ili kemoterapije postat će nemogući. Svjetska zdravstvena organizacija proglasila je otpornost na antibiotike jednom od triju najvećih opasnosti ljudskom zdravlju.

5. ZAKLJUČAK

Kroz čitavu povijest čovječanstva mikroorganizmi su imali velik utjecaj na čovjeka, pa čak i mijenjali sliku svijeta. Oni su na Zemlji od samih početaka, brojčano su nadmoćniji i raznolikiji, brže se mijenjaju i adaptiraju. Unatoč silnom napretku civilizacije, poglavlje o infektivnim bolestima nećemo moći zatvoriti, jer nismo dobili ni bitku, a kamoli rat. Ljudske žrtve se svakim danom broje. Ono što možemo napraviti je bolje ih upoznati, udružiti znanja ne samo iz područja mikrobiologije i epidemiologije, već i genetike, molekularne evolucije i ekologije, kako bismo predvidjeli njihov razvoj i stvarali nova oružja. Znanost i industrija trebale bi ujediniti snage i unatoč profitu nastojati djelovati za opće dobro. Infektivne bolesti moraju biti u centru medicinsko - istraživačkog interesa, a razvoj novih vakcina i antibiotika apsolutni je imperativ. Osim toga, osnovnu zdravstvenu zaštitu treba pružiti svakom čovjeku, neovisno o njegovom porijeklu i imovinskom stanju.

Svaka ljudska akcija dosad je rezultirala reakcijom, mikroorganizmi su evoluirali brže nego što je čovječanstvo napredovalo. Danas, kada živimo u „globalnom selu“, život na Zemlji toliko se mijenja zbog zadiranja čovjeka u ekosustav i narušavanja prirodne ravnoteže. Ovakva strelovita evolucija mikroorganizama odgovor je na takav neodrživi razvoj. Ukoliko odmah nešto ne poduzmemo, čeka nas gotovo apokaliptična budućnost!

*„Mikroorganizmi su svugdje.
Mikroorganizmi su svemoćni.
Mikroorganizmi će imati posljednju riječ.“*

Louis Pasteur

6. SAŽETAK

Tisućama godina ljudi i njihovi preci obolijevali su od raznih bolesti – infektivnih, uzrokovanih patogenima poput bakterija, virusa i parazita, te kroničnih i degenerativnih, uzrokovanih starenjem organizma. Tijekom čitavog tog razdoblja ljudi su se genetski i fiziološki mijenjali, usvajali su nove navike stanovanja, prehrane, higijene, što je predstavljalo prepreku, ali i izazov za mikroorganizme. Evolucija čovjeka je još od razdoblja hominida paralelna s evolucijom mikroorganizama, a danas je riječ o globalnom procesu koji se zbiva brže nego ikada prije.

SUMMARY

For thousands of years humans and their ancestors suffered from all kinds of diseases – infectious, caused by pathogens such as bacteria, viruses and parasites, and chronic and degenerative, caused by our own bodies as they age. During all this time humans have genetically and physically changed, they constantly created new ways of living, eating and hygiene. All of this represented not only an obstacle for microorganisms, but also a challenge to be overcome. Evolution of mankind has been parallel to the evolution of microorganisms since the time of hominids. Today that is a global process, which happens faster than ever before.

7. LITERATURA

(1) Lebarbenchon C, Brown SP, Poulin R, Gauthier-Clerc M and Thomas F.; *Evolution of pathogens in a man-made world*, Mol Ecol. 2008 Jan, 17(1):475-484;

(2) George J. Armelagos, Kathleen C. Barnes, and James Lin; *Disease in human evolution: The re-emergence of infectious disease in the third epidemiological transition*, AnthroNotes, National Museum of Natural History, Bulletin for Teachers Vol. 18 No. 3 Fall 1996;

(3) Rachele Cagliani and Manuela Sironi; *Pathogen-Driven Selection in the Human Genome*, International Journal of Evolutionary Biology, Volume 2013, Article ID 204240, 6 pages

(4) Alison P. Galvani; *Epidemiology meets evolutionary ecology*, TRENDS in Ecology and Evolution Vol.18 No.3, March 2003;

(5) Brown NF, Wickham ME, Coombes BK, Finlay BB, *Crossing the line: Selection and evolution of virulence traits*, 2006 PLoS Pathog 2(5):e42.

(6) Michael Worobey, Adam Bjork, Joel O. Wertheim; *Point, Counterpoint: The Evolution of Pathogenic Viruses and their Human Hosts*, Annu. Rev. Ecol. Evol. Syst. 2007.38:515-540.;

(7) Élcio de Souza Leal, Paolo Marinho de Andrade Zanotto; *Viral Diseases and Human Evolution*, Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2000, Vol. 95, Suppl. I: 193-200,

(8) Paul W. Ewald; *Evolution of virulence*, Infectious Disease Clinics of North America, 2004, 18 1–15;

(9) Mark E.J. Woolhouse, Joanne P. Webster, Esteban Domingo, Brian Charlesworth, Bruce R. Levin; *Biological and biomedical implications of the co-evolution of pathogens and their hosts*, 2002 Nature Publishing Group, Nature genetics, volume 32, december 2002;

(10) Angelo Pavesi; *Microbes coevolving with human host and ancient human migrations*, Journal of Anthropological Sciences, Vol. 83 (2005), pp. 9-28;

(11) Paulo Martins da Costa, Luís Loureiro, Augusto J. F. Matos; *Transfer of Multidrug-Resistant Bacteria Between Intermingled Ecological Niches: The Interface Between Humans, Animals and the Environment*, International Journal of Environmental Research and Public Health 2013, 10, 278-294;

(12) Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A, Koteva K, Banks ED, et al.; *Antibiotic Resistance Is Prevalent in an Isolated Cave Microbiome*. PLoS ONE 7(4):e34953.doi:10.1371/journal.pone.0034953;

(13) Carol Potera; *Phage Renaissance: New Hope against Antibiotic Resistance*, Environmental Health Perspectives, volume 121, number 2, February 2013;

(14) Stephen C. Stearns and Jacob C. Koella; *Evolution in Health and Disease*, 2nd edition, Oxford University Press 2008;