

Slajd 1 : Przegląd

W prezentacji skupiono się na interakcji fagów obecnych w jelitach i ich wpływie na zdrowie człowieka.

Slajd 2 : Wstęp

1.

Mikroorganizmy obecne w naszym ustroju i kolonizujące powierzchnie ciała istotnie wpływają na nasze zdrowie oraz samopoczucie.

Mikroorganizmy te pełnią ważne role w naszym organizmie:

Pomagają nam w trawieniu pokarmów, stymulują układ odpornościowy i zapewniają ochronę przed patogenami.

2.

Zbiór mikroorganizmów, które kolonizują ludzką skórę, występują w jelitach, krwi lub drogach oddechowych, określany jest mikrobiomem.

Mikrobiom obejmuje również wirusy bakteryjne, bakteriofagi.

3.

Całkowita populacja wirusów lub cząstek wiruso-podobnych, związanych ze populacją bakteryjną, nazywana jest wiromem.

Jeżeli uznamy, że dominującym składnikiem mikrobiomu jelit są bakterie, jasne jest, że wirom jelit zdominowany jest przez bakteriofagi. Dokładna liczebność ssaczego wiromu nie jest znana.

Slajd 3: Analiza wiromu jelita u człowieka

1.

W celu zbadania składu wiromu jelit, stosuje się głównie podstawowe metody hodowli, wysokiej rozdzielczości mikroskopię i analizy metagenomowe.

2.

Techniki klasyczne, hodowlane obejmują wyizolowanie fagów ze środowiska przez namnażanie z wykorzystaniem specyficznego gospodarza.

Niestety, metoda ta ma ograniczenia wynikające z braku możliwości hodowania ponad 99% gatunków bakterii znajdujących się w środowisku, w tym przypadku w środowisku jelit.

3.

Mikroskopia o wysokiej rozdzielczości koncentruje się głównie na wykryciu obecności cząstki wirusa i względnie określeniu jego morfologii. Uniemożliwia uzyskanie informacji na temat specyficzności wirusów wobec gospodarza lub liczebności różnych fagów. Główną techniką tutaj stosowaną jest elektronowa mikroskopia transmisyjna, która daje pełną informację na temat morfologii bakteriofagów.

4.

Analiza metagenomowa wykorzystuje wysokiej wydajności sekwencjonowanie i związane z nim metody bioinformatyczne, w celu uzyskania obrazu struktury i funkcjonowania populacji wirusowych.

Pierwszym krokiem w tej metodzie jest izolacja cząstek wiruso-podobnych. Mówi się o cząsteczkach wiruso-podobnych, ponieważ ich istnienie opiera się na danych genomowych. Nie ma żadnych informacji biologicznych, na przykład nie wiadomo, jakiego gospodarza bakteryjnego wykorzystują do namnażania.

Używając narzędzi bioinformatycznych, które zakładają, że wielokrotnie powtarzające się sekwencje w różnych metagenomach są prawdopodobnie częścią tego samego genomu, wykryto powszechnie występującą sekwencję genomową faga o wielkości 92 kb, nazwaną crAssphage.

Ta metoda bioinformatyczna określana jako cross-assembly.

Slajd 4: Wpływ fagów znajdujących się w jelitach na zdrowie człowieka

1.

Jednym z najgęściej skolonizowanych obszarów ustroju człowieka jest przewód pokarmowy, który zapewnia heterogenną powierzchnię dla rozwoju drobnoustrojów.

Szacuje się, że ludzkie jelita zawierają od 30 do 400 miliardów mikroorganizmów.

Liczebność bakterii różni się znacznie w różnych odcinkach przewodu pokarmowego.

Gdzie występują bakterie, są również wirusy. Ludzki wirom jelita jest ściśle związany z nawykami żywieniowymi i otaczającym środowiskiem.

2.

Wirom jelita jest zdominowany głównie przez bakterie lizogenne.

Badania wykazały, że osoby, które mają podobne nawyki żywieniowe, mają podobną populację wirusów w swoim wiromie jelit. Żywność może być zatem uważana za powszechny rezerwuuar wirusów lub stanowić ich czynniki selektywne.

Slajd 5: Wpływ fagów znajdujących się w jelitach na zdrowie człowieka

1.

Ludzkie jelita zawierają warstwę śluzową. Warstwa ta spełnia dwie funkcje.

Pierwszą funkcją jest ochrona komórek jelita przed inwazją patogenów. Komórki pokryte są błoną śluzową, która stanowi lepką barierę ochronną, utrudniającą patogenom inwazję komórek ludzkich.

Drugą funkcją tej warstwy jest stworzenie siedliska dla bakterii komensalnych i fagów.

Rezydujące w błonie śluzowej fagi są jednym z elementów ochrony antybakteryjnej, poprzez aktywną lizę bakterii docelowych (gospodarzy).

Slajd 6: Interakcja bakteriofagów z ludzkim układem odpornościowym

1.

Niezależnie od regulacji bakteryjnego mikrobiomu, wirus może również oddziaływać bezpośrednio na ludzki układ odpornościowy.

Wykazano, że fagi mogą akumulować się w zmienionej nowotworowo tkance, a nawet hamować rozwój guza. W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano wiązanie fagów do komórek nowotworowych.

Ponadto wykazano, że fagi mogą wiązać się z błoną komórkową limfocytów. Interakcja ta zachodzi za pośrednictwem błonowego białka, zwanego integryną $\beta 3$, z białkiem faga zawierającym trzy aminokwasy lub motyw tripeptydowy, lizyna-glicyna-asparaginian.

2.

Doustne podawanie fagów u zwierząt wykazało, że fagi te mogą dostać się do krwi. Wskazuje to na istnienie mechanizmu, dzięki któremu fagi mogą przemieszczać się z jelita do krwioobiegu.

Po wprowadzeniu do krwi, fagi są w stanie indukować nieswoistą i swoistą odpowiedź immunologiczną gospodarza.

Interakcje z układem odpornościowym niekoniecznie są niekorzystne dla organizmu gospodarza (ssaków).

Slajd 7: Interakcja bakteriofagów z ludzkim układem odpornościowym

1.

Z jednej strony fagi współpracują ze ssaczym układem immunologicznym w celu całkowitego usunięcia zakażenia bakteryjnego, w procesie nazwanym synergia neutrofil-fag.

Neutrofile są komórkami odpowiedzi nieswoistej układu immunologicznego i odgrywają kluczowe role w usuwaniu patogenów.

2.

Z drugiej strony, fagi są w stanie wyciszyć lub uchronić się przed wrodzoną odpowiedzią immunologiczną. Jest to ważna cecha fagów, ponieważ umożliwia fagom przebywanie w krwioobiegu bez indukowania odpowiedzi immunologicznej lub szybkiego ich usunięcia.

3.

Bakteriofagi są zasadniczo ściśle upakowanymi cząstkami DNA lub RNA w płaszczu białkowym, dlatego w krwioobiegu mogą łatwo indukować wytwarzanie przeciwciał.

Wygenerowane przeciwciała mogą inaktywować wiriony we krwi, w efekcie czego fagi nie będą mogły zainfekować swojego bakteryjnego gospodarza.

4.

Wiedząc, że bakteriofagi nie indukują odpowiedzi zapalnej, ale prowadzą do wytworzenia przeciwciał, można wykorzystać te właściwości (na przykład faga phi X 174) w diagnozowaniu i monitorowaniu niedoborów odporności.