

Od postulatów Kocha do socjomikrobiologii

MARIAN BINEK

Zakład Bakteriologii i Biologii Molekularnej Katedry Nauk Przedklinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW,
ul. Ciszewskiego 9, 02-786 Warszawa

Binek M.

From Koch's postulates to sociomicrobiology

Summary

The year 2010 marks the 100th anniversary of Robert Koch's death. His name is well known as one of the founders of modern microbiology, the discoverer of the etiologic agents of anthrax, tuberculosis, cholera and wound infection. What is equally important, he developed the methodologies and concepts that made microbiology a scientific discipline. He is best known for having developed the rules, or postulates, that determine the specific agent of an infectious disease. Koch's postulates were a landmark in medical microbiology because they could be used to prove beyond any doubt that specific bacteria were the cause of an infectious disease. However, significant limitations to the postulates were soon recognized and restricted their wider scientific application. Now, over a century later, a more rigorous method to test causability still has to be developed. Technological advances led to the discovery of viruses, prions and new classes of bacteria that cannot fulfill Koch's postulates. Advances in molecular microbiology have demonstrated that virtually all microorganisms can be considered opportunistic. They constantly turn their virulence genes on and off in a context-dependent manner to acquire unique phenotypes. They have evolved sophisticated mechanisms to sense changes in the environment and respond accordingly when their survival is threatened. Local environmental cues are gathered by bacteria at the membrane level and transmitted to deeper circuits within their cytoplasm, where they are processed by another sensing system, known as the quorum sensing signaling system. As a result of the processing of environmental information, the bacteria shift their phenotype to adjust better to the local conditions, resulting in either pathogenic or non-pathogenic behavior. Infectious pathogenesis is dictated by the chemical crosstalk between the complex network of bacteria-bacteria, host-bacteria, and host-host. The ability of bacteria to intercommunicate and process information about resource availability and the health status of the host has led to the concept of bacteria behaving like a social group. The study of social networks developed among bacteria in their natural habitats is called sociomicrobiology.

Keywords: Koch's postulates, biocomplexity, pathogenic phenotype, sociomicrobiology

„Nauka prowadzi do wątpliwej prawdy. Dowodem są ciągle dokonywane odkrycia. Okazuje się, że wczorajsza prawda już dzisiaj prawdą nie jest, bo nowe odkrycia ją zdewaluowały. Zatem nauka jest ciągle pochodem w kierunku prawdy” – ks. kard. Stanisław Nagy, „Posłaniec”, 12-20 luty 2010.

W 2010 roku upływa 100 lat od śmierci Roberta Kocha, jednego z twórców współczesnej bakteriologii i zasad, zgodnie z którymi można wykazać specyficzny związek przyczynowy pomiędzy drobnoustrojem a chorobą zakaźną (2, 10, 14). Koch był również odkrywcą wielu chorobotwórczych bakterii, jak *Bacillus anthracis*, czynnika etiologicznego węglik (1876), *Mycobacterium tuberculosis*, czynnika etiologicznego gruźlicy (1882), twórcą wielu technik bakteriologicznych, w tym wprowadzenia do hodowli bakterii

in vitro podłoża stałego, metod barwienia bakterii, technik mikroskopowych (oglądanie w imersji), dezynfekcji i wprowadzenia mikrofotografii do dokumentowania wyników badań (1876-1882), odkrywcą tuberkuliny – PPD (1883-1892). Wsławił się również opracowaniem metod kontrolowania i zapobiegania chorobom zakaźnym, jak np. cholera (1883-1892) oraz wieloma odkryciami i pracami z zakresu medycyny i weterynarii tropikalnej (1890-1906), jak np. poznaniem cyklu życiowego *Plasmodium falciparum*, zastosowaniem chininy do zapobiegania i leczenia malarii, badań nad księgosuszem (zaraza bydłęca), surra (pierwotniacza choroba bydła i koni), gorączką Teksasu, gorączką rodezyjską, śpiączką afrykańską (trypanosomioza) itp. (10, 14, 20, 27). Aby zrozumieć i w pełni docenić osiągnięcia Kocha, należy cofnąć się do czasów XIX-wiecznej medycyny, w której do-

minowały poglądy anatomopatologów reprezentowane między innymi przez Rudolfa Virchowa, zgodnie z którymi podłoża choroby upatrywano w zaburzeniach wewnętrznej struktury i funkcji ciała. Oficjalnie uznawana była w tym czasie teoria samoródtwa, którą dopiero w 1864 r. obalił Louis Pasteur (1822-1895), udowadniając, że za fermentację i gnicie odpowiedzialne są drobnoustroje (9).

Nieliczni lekarze dopuszczali wpływ w wywoływaniu chorób czynników zewnętrznych. Należał do nich między innymi Friedrich Jakob Henle, który zasadniczo podzielał poglądy Virchowa, jednakże spekulował, że podłożem wielu z nich mogą być mikroorganizmy (On miasmata and contagie, (1840)). Sądził jednak, że w celu udowodnienia przyczyny choroby wykazanie prostego związku pomiędzy drobnoustrojem i gospodarzem to za mało. Koch w 1862 r. podjął studia medyczne na uniwersytecie w Getyndze i poznał oraz zaprzyjaźnił się z Henle. Współczesny Kochowi Edwin Klebs, uczeń Virchowa, w swoich badaniach koncentrował się na zewnętrznych czynnikach chorób i sądził, że mogą one być wywołane przez mikroorganizmy, jeżeli określone z nich stwierdzane są wyłącznie u chorego na daną chorobę lub też chorobę można przenieść przez organizmy wyhodowane poza ustrojem. Koch znał prace Klebsa i powoływał się na nie w swoich publikacjach (2, 9, 20).

Droga do ustanowienia postulatów

W 1873 r. Koch podejmuje prace nad węglikiem. Choroba ta w tamtym czasie dziesiątkowała przeżuwacze, szczególnie owce i przynosiła olbrzymie straty gospodarcze w całej Europie. Z prac Casimir, Joseph Davaine (1812-1882) wynikało, że we krwi zwierząt chorych na węglik obecne są mikroorganizmy o wydłużonym kształcie, które wspomniany badacz uważał za przyczynę choroby (14). Koch w swoich badaniach w przydomowym, prowizorycznym laboratorium wstrzykiwał krew chorych na węglik owiec i bydła dzikim myszom złapanym w stodole. Odkrył, że u myszy dochodziło do powstania podobnych objawów, a na sekcji do podobnych zmian, jak u zwierząt gospodarskich chorujących na węglik.

Izolował bakterie na pożywce, którą była ciecz wodnista przedniej komory oka bydła. Obserwował ich splątane nici i wytwarzanie spor. Następnie, po zakażeniu uzyskaną kulturą bakterii kolejnych myszy, odkrył u nich charakterystyczne symptomy węglika, a w krwi stwierdzał bakterie. W ten sposób Koch zamknął pewien cykl badań nad przyczyną i skutkiem choroby, zgodnie z którym wymagania postawione przez Henlego dla zdefiniowania przyczyny choroby zakaźnej zostały spełnione. Udowodnił, że specyficzne bakterie wywołują specyficzne i charakterystyczne zakażenia. Za cykl badań nad węglikiem zyskał uznanie ze strony Ferdynanda Cohna, botanika z Instytutu Fizjologii Roślin na uniwersytecie we Wrocławiu (Breslau), a wyniki pracy pt. „The etiology of anthrax

based on the development of *Bacillus anthracis*” opublikował w 1876 r. w Beitr.z.Biol.d.Pflanzen 2.277-310 (2, 9, 10, 14, 27).

Prace nad chorobami zakaźnymi i zakażeniami ran u żołnierzy podczas wojny prusko-francuskiej 1870-1871 przyniosły Kochowi uznanie świata naukowego i w 1880 r. stanowisko dyrektora laboratorium bakteriologicznego w Cesarskim Instytucie Zdrowia w Berlinie. Rozwijał tam metody badań bakteriologicznych i podejmował badania nad plagami tamtych czasów: gruźlicą (white plaque), błonicą i dudem brzuszny. Pewne dane na temat zakaźnej natury gruźlicy były już znane z prac Jean-Antoine Villemin (Francja) i Juliusza Cohnheim (Niemcy), którzy odtworzyli chorobę u zwierząt inokulowanych materiałem klinicznym. Clemens von Baumgarten w Königsbergu (Królewiec) zidentyfikował czynnik wywołujący gruźlicę, nie wyizolował jednak bakterii *in vitro* i nie odtworzył choroby. Zrobił to Koch, izolując prątki na ściętej termicznie surowicy bydlęcej lub owczej i zakażając nimi świnki morskie, u których dochodziło do rozwoju gruźlicy. Wyniki pracy nad etiologią gruźlicy przedstawił 24 marca 1882 r. (stąd 24 marca jest światowym dniem gruźlicy), dając wykład w Berlińskim Towarzystwie Fizjologicznym, przedstawiając jednocześnie nową koncepcję przyczyny choroby w oparciu o postulaty Kocha-Henlego (Koch nie był zaproszony do przedstawienia wykładu w bardziej prestiżowym Berlińskim Towarzystwie Lekarskim opanowanym przez Virchowa – zwolennika teorii powstawania choroby z powodów nieprawidłowej czynności własnych komórek) (14, 27).

Formalnie postulaty zostały opublikowane w 1884 r. przez Friedricha Loefflera w odniesieniu do błonicy z powołaniem się na zasady ustanowione przez R. Kocha, zgodnie z którymi w 1882 r. udowodnił etiologiczną rolę prątków w wywoływaniu gruźlicy (18). W nawiązaniu do nich, w celu udowodnienia zakaźnej natury choroby powinny być spełnione następujące warunki:

- mikroorganizm o określonych kształtach i ułożeniu konsekwentnie musi być obecny w chorobowo zmienionych tkankach,
- mikroorganizm odpowiedzialny za wywołanie specyficznej choroby musi zostać wyizolowany od chorych i rosnąć w czystej kulturze,
- zakażenie czystą kulturą drobnoustrojów zwierząt doświadczalnych musi spowodować u nich chorobę.

Postulaty były kamieniem milowym w mikrobiologii medycznej, ponieważ przy ich pomocy poza wszelką wątpliwością można było udowodnić, że poszczególne drobnoustroje stanowią przyczynę choroby zakaźnej. Równocześnie jednak wpłynęły na utrwalenie się poglądu, że specyficzny drobnoustrój (inny czynnik) wywołuje specyficzną chorobę (jeden drobnoustrój inny czynnik odpowiedzialny jest za jedną chorobę) będący podstawą jednoczynnikowej koncepcji choroby (3, 10, 14, 20).

Cholera przykładem biokompleksowego modelu przyczyny choroby

Cholera, która endemicznie występowała w Indiach, podejrzewana była o bakteryjną etiologię. Kiedy w 1883 r. zaatakowała Egipt i pojawiła się obawa, że może również dotknąć Europę, rządy europejskie wysłały tam swoich najlepszych badaczy. Prusy wysłały Roberta Kocha, Georga Gaffky'ego i Bernharda Fischera. Zespół niemiecki, dzięki zastosowaniu podłoż stałych, dość szybko wyizolował w czystej kulturze *Vibrio cholerae* ze środowiska i próbek od pacjentów. Przecinkowce spełniały pierwszy i drugi postulat Kocha. Trzeci został wypełniony przez przypadek, kiedy lekarz z ekipy francuskiej połknął bakterie i doszło u niego do rozwoju choroby. Zwierzęcy model (świnia morska) został odkryty po powrocie Kocha do Berlina w czasie wybuchu cholery w 1884 r. w Europie. Podczas pracy nad cholerą okazało się jednak, że *Vibrio cholerae* obecne są również u osobników zdrowych (nosicielstwo), co stało w sprzeczności do wynikającego z postulatu 2 specyficznego związku pomiędzy drobnoustrojem i chorobą. Podobnie rzecz się miała w odniesieniu do *Plasmodium falciparum*, czynnika etiologicznego malarii, którego nie udawało się wyizolować *in vitro* (9, 14, 20, 27). Koch miał świadomość pewnych ograniczeń w udowodnieniu etiologicznej roli określonego czynnika wynikających z postulatów i uważał, że jeżeli dwa pierwsze z nich są spełniane, to związek przyczynowy pomiędzy czynnikiem a chorobą można udowodnić (9).

Współczesne prace nad *Vibrio cholerae* i odkrycie środowiskowego rezerwuaru tych bakterii w śluzowej otoczce niebiesko-zielonych alg, a także wpływu na ich namnażanie się temperatury wód oceanicznych i zmian klimatycznych wpłynęły na opracowanie biokompleksowego modelu ryzyka wystąpienia cholery. Uwzględnia on molekularne podłoże chorobotwórczości bakterii, ale również wiąże wystąpienie choroby z socjalno-bytowymi uwarunkowaniami ludzi i zmianami klimatycznymi (6, 13, 17).

W podejściu Kocha i jemu współczesnych do przyczyny choroby dominuje przekonanie o ważności pojedynczego drobnoustroju lub jego toksycznego produktu. Na przykładzie cholery po ponad 100 latach od ustanowienia postulatów Kocha widzimy biokompleksowe podejścia do ustanowienia związku przyczynowego pomiędzy chorobą a drobnoustrojem (3, 6). Niezależnie od współczesnego spojrzenia na postulaty Kocha, jego prace nad chorobami zakaźnymi (zasady higieny, oczyszczanie wody podczas epidemii cholery w Hamburgu w 1892 r. itp.), odnoszące się do populacji, dały początek epidemiologii chorób zakaźnych i rozwojowi metod im zapobiegania (14).

Współczesna koncepcja bakteryjnych zakażeń

Kolejne odkrycia w mikrobiologii, wirusologii znacznie rozszerzyły listę czynników zakaźnych o nowe bakterie, wirusy czy priony, zaś postęp w genomice,

proteomice przyczynił się do poznania szczegółów patogenezы chorób, których występowanie przebieg i skutku nie da się wyjaśnić w oparciu o postulaty Kocha (9, 12, 15, 19, 21, 25). Ich rozwinięcie stanowiły postulaty „molekularne” zaproponowane przez Stanley Falkovą, koncentrujące się na ekspresji genów, których produkty wpływają na chorobotwórczość czynników zakaźnych. W relacji z gospodarzem dynamika ekspresji bakteryjnych genów będzie ostatecznie wpływała na to, czy namnażanie się bakterii będzie ograniczone, czy będzie dochodzić do zakażenia (7, 8).

Odkrycie wśród bakterii podyktowanego określoną sytuacją zjawiska ciągłej wymiany genów powoduje, że pozyskują one nowe unikatowe cechy. Okazuje się również, że odpowiedź ze strony gospodarza nie zależy tylko od potencjalnych cech kodowanych w bakteryjnym genomie, ale również od procesów na poziomie molekularnym towarzyszących relacjom bakterie–gospodarz, ich dynamiki i przestrzeni, w której mają miejsce, jak również czasu ich trwania. Wynik zakażenia w tej sytuacji nie jest jedynie kwestią interakcji pomiędzy patogenem i odpowiedzią immunologiczną gospodarza, jak powszechnie się sądzi, ale również od biochemicznego „dialogu” pomiędzy patogenem i gospodarzem, skutkiem którego może dochodzić do symbiozy, jako wyrazu „molekularnego uspokojenia” lub konfliktu manifestującego się zapaleniem, uszkodzeniem komórek, tkanek itp. To sprawia, że ponownie kwestia ustalenia czynnika odpowiedzialnego za zakażenia wymaga doprecyzowania (4, 9, 16, 24).

Faktycznie, wszystkie mikroorganizmy można uznać za oportunistyczne. Wykształciły one złożony system odczuwania zmian w środowisku, w którym występują i reagowania na nie. Na ujawnianie się zjadliwości czy też kontrolowanie liczebności populacji wpływa rozeznanie przez nie potencjalnych korzyści, jakie mogą osiągnąć lub też kosztów, jakie mogą ponieść. W warunkach dostatku składników pokarmowych i braku czynników niekorzystnych zbiorowisko mikroorganizmów wykazuje stabilny i powolny wzrost. W sytuacji zagrożenia i współzawodnictwa o pokarm wspólnota mikroorganizmów ulega destabilizacji, dochodzi do ujawniania się cech zjadliwości, jak np. współzawodnictwa z gospodarzem o składniki odżywcze, inwazji do komórek i tkanek, np. poprzez trzeci system sekrecji, uruchomienia szeregu procesów obronnych, jak np. tworzenie biofilmu, wytwarzanie toksyn itp. Bakterie wykształcają w tym celu wiele struktur i mechanizmów błonowego i transbłonowego przekazywania i przetwarzania sygnałów, poprzez które odbierają bodźce ze środowiska i odpowiadają na nie. Wieloskładnikowe błonowe „bioczujniki” zdolne są do odbierania zarówno sygnałów fizjochemicznych, jak np. pH, obecności składników pokarmowych, ciśnienia osmotycznego, jak również rozpuszczalnych i strukturalnych składników gospodarza, jak np. składowych powierzchni jego komórki, stanu mikrośrodowiska, obecności składników odpornościowych,

jak np. interferonu gamma, dynorfin oraz produktów uszkodzenia tkanek, jak np. adenozyiny (1, 16, 22). Czynniki środowiskowe zbierane są na powierzchni komórki bakteryjnej i następnie transportowane do cytoplazmy, gdzie są przetwarzane przez drugi system czuciowy, znany jako quorum sensing signaling system. Jest to hierarchiczny system regulacji, poprzez który zbiorowisko bakterii może oszacować i regulować swoją liczebność, jak również zsynchronizować zachowanie populacji za pomocą małych dyfundujących cząsteczek przepływających pomiędzy sąsiadującymi komórkami. Okazuje się, że bakterie wykorzystują quorum sensing system nie tylko do kontrolowania swojej populacji, ale również do odpowiedzi na czynniki gospodarza uwolnione w następstwie uszkodzenia jego tkanek, elementy układu odpornościowego, końcowe produkty niedotlenienia tkanek, jak np. adenozyinę itp. Co więcej, możliwy jest międzydomenowy molekularny dialog pomiędzy bakteriami poprzez ich quorum sensing system a różnymi tkankami gospodarza. W ten sposób np. cząsteczki uczestniczące w systemie obronnym gospodarza mogą aktywować lub wyciszać bakteryjny quorum sensing system i podobnie cząsteczki uczestniczące w quorum sensing system mogą aktywować sygnały wysyłane przez gospodarza lub je wyciszać (1, 22).

Pokazuje to istnienie wielokierunkowej sieci, poprzez którą możliwe jest przesyłanie sygnału i porozumiewanie się bakterii z bakteriami, bakterii z gospodarzem i gospodarza z bakteriami, i jest ilustracją chemicznego języka zakażenia. Zdolność drobnoustrojów do wzajemnego komunikowania się i przetwarzania informacji na temat dostępności pożywienia, stanu zdrowia gospodarza była podstawą uznania bakterii za zdolne do tworzenia „grup społecznych” (mikrobiologicznych konsorcjów). Zagadnieniami tymi zajmuje się nowa gałąź mikrobiologii – socjomikrobiologia, opisująca chemiczne procesy, poprzez które budowane są powiązania pomiędzy bakteriami, tworzone strukturalne i socjalne wspólnoty z wyodrębnionymi węzłami i centrami. Dzięki badaniom socjomikrobiologicznym można się dowiedzieć, jak i co odczuwa nasz bakteryjny partner w sytuacji fizjologicznego stresu gospodarza, np. podczas transplantacji narządów, niedotlenienia tkanek, farmakologicznej immunosupresji, antybiotykoterapii i innych czynników oddziałujących na gospodarza (22, 23, 26).

Sprawowanie kontroli nad zakażeniem w sytuacji silnego fizjologicznego stresu, któremu poddawany jest makroorganizm, wymaga zrozumienia i oceny przebiegu tych interakcji w czasie rzeczywistym pomiędzy różnymi wspólnotami bakteryjnymi w reakcji na sygnały wysyłane przez gospodarza. Z punktu widzenia potencjalnie patogennego drobnoustroju nieprzystawajonego do życia w takim środowisku, poszczególne sygnały wysyłane przez gospodarza mogą aktywować programy ekspresji genów kodujących czynniki wirulencji będące śmiertelną ofensywą, skierowa-

ną przeciwko gospodarzowi. Przez niektórych mikrobiologów takie zachowanie drobnoustrojów określane jest jako krótkowzroczne, prowadzące do nadmiernego zużycia zasobów pokarmowych przynoszących szkodę gospodarzowi, od którego zależy ich przeżycie. Takie sytuacje zdarzają się w trakcie intensywnej terapii i przypadkowych zasiedleń drobnoustrojami, które nie koewoluowały z gospodarzem, jak np. metacyclino-opornych gronkowców złocistych (MRSA), pałeczek *Pseudomonas* itp., które w odpowiedzi na sygnały odbierane ze środowiska zaczynają ujawniać swój zjadliwy fenotyp. Istnieją liczne dowody na to, że taktyka ujawniania zjadliwości przez wiele przypadkowych patogenów jest nieprzewidywalna. Takie drobnoustroje często znajdują się w określonym tylko miejscu i są niewykrywalne metodami klinicznymi i molekularnymi. W przedstawionym kontekście powszechne twierdzenie, że zakażenie następuje w następstwie przypadkowego wniknięcia drobnoustrojów do uszkodzonej tkanki przy niedostatecznej reakcji ze strony układu immunologicznego jest zatem daleko idącym uproszczeniem (1, 22, 26).

Zmiana w nastawieniu do rozumienia patofizjologii zakażenia przyczyniła się również do zmiany w sposobach leczenia zakażeń, które określa się terminem leczenia zjadliwości „virulence-based therapy”. Istotą takiego postępowania jest hamowanie ujawniania się zjadliwości bakterii bez ich zabijania, stymulowanie stabilności mikroflory przy pomocy probiotyków, wpływanie przy pomocy środków farmakologicznych na stabilność mikrośrodowiska, tak aby wpływać w ten sposób na wytłumianie sygnałów mogących stymulować drobnoustroje do zmiany ich fenotypu na zjadliwy (5).

Patogeny, które uczestniczą w kolonizacji określonych nisz u gospodarza, wykształciły na drodze ewolucyjnej mechanizmy zmienności i przystosowawcze, daleko bardziej złożone niż nasze współczesne technologiczne możliwości ich oceny i kontroli. Nie zawsze dla nas jasne sygnały uwalniane do środowiska np. podczas zabiegów chirurgicznych powodują, że bakterie zmieniają swój charakter i z niegroźnego kolonizatora stają się patogenami zagrażającymi życiu pacjenta. Czy zatem możliwe jest kontrolowanie uwalniania podobnych sygnałów? Są pierwsze doniesienia, że jest to w określonych sytuacjach możliwe. Badacze z zespołu J. C. Alveredy (22) opisali wyniki doświadczenia, w którym udowodnili, że zwiększając stężenie fosforanów podczas zabiegów na jelitach zapobiega się powstaniu sepsy jelitowej spowodowanej przez *Pseudomonas aeruginosa*. Udowodnili oni, że niedostatek fosforanów w śluzówce jelita biodrowego i grubego podczas zabiegu na nim jest sygnałem odbieranym przez pałeczki *Pseudomonas* do ujawniania letalnego fenotypu. Dochodzi do ekspresji zależnego od quorum sensing białka zjadliwości, PA-I pektyny/adhezyjny. Powstałe białko ułatwia przyczepianie się bakterii do komórek nabłonka jelitowego, dochodzi

do przełamania bariery jelitowej i dostawania się do krążenia systemowego produkowanych letalnych cytotozyn, jak np. egzotoksyny A, skutkującego sepsą. Niedostatek fosforanów w jelicie jest skutkiem uwalniania się fosfatony podczas zabiegów chirurgicznych, która zwiększa wydalanie fosforanów wraz z moczem. Jelitowe szczepy *P. aeruginosa* odczuwają brak fosforanów poprzez wysoce konserwatywny wieloskładnikowy fosfocuciowy system regulatorowy PstS-PhoB powiązany z quorum sensing, obecny także u innych patogenów jelitowych, jak np. *Klebsiella*, *Serratia* czy *Enterococcus*. W warunkach doświadczenia na myszach, doustne podanie fosforanów podczas zabiegów chirurgicznych na jelitach chroniło zwierzęta przed rozwojem sepsy jelitowej spowodowanej przez *P. aeruginosa*, w tym również przez szczepy wielooporne, co może potwierdzać, że podjęta terapia przyczyniła się do niwelacji sygnałów wysłanych do środowiska przez gospodarza i braku reakcji ze strony potencjalnych patogenów. Dodatkowe wnioski, jakie można wyciągnąć z przeprowadzonego doświadczenia, to:

- niedostatek fosforanów może być uniwersalnym sygnałem dla wielu patogenów do ujawniania swojego zjadliwego fenotypu oraz że

- obecność fosforanów u gospodarza może być wyrazem jego dobrej kondycji.

Opisany przykład pokazuje, że kontrolowanie mikrośrodowiska poprzez terapię zjadliwości w przestrzeni określanej jako obszar kontaktu pomiędzy drobnoustrojami i gospodarzem (interactome) jest nowym ekonaturalnym podejściem do rozwoju zakażenia i jego zapobiegania. Współcześnie podejmowane badania, w oparciu o metagenomikę, metatranskryptomikę, proteomikę i metabolomikę mają na celu spersonalizowanie odpowiedzi gospodarza na zakażenie i podejmowane leczenie poprzez rozpoznanie jego puli bakteryjnego DNA (mikrobiom). Być może, w przyszłości będziemy dysponowali kompletną wiedzą na temat obecnych u człowieka i zwierząt mikroorganizmów, występujących u nich genów i potencjalnych ich produktów, które w danym czasie i miejscu będą aktywowane przez sygnały wysyłane przez gospodarza i będą wpływały na powstanie i rozwój określonego zakażenia. Pozwoli nam to na zrozumienie, dlaczego te same drobnoustroje czasami pozostają niegroźnymi kolonizatorami naszych tkanek, a czasami groźnymi dla życia patogenami. Aktualnie matematyczne metody modelowania i symulacji w oparciu o dotychczas poznane molekularne dane na temat drobnoustrojów, komórek i tkanek gospodarza będące ekstrapolacją danych laboratoryjnych i badań klinicznych, starają się komputerowo wizualizować określone scenariusze służące rozwiązywaniu problemów klinicznych, koordynowaniu terapii i rozwoju badań nad nowymi lekami. Tysiące danych dotyczących mierzalnych wartości, podlegających dynamicznym zmianom analizowane są przez komputery i na ich podstawie rysowane określone scenariusze służące prognozowaniu relacji

między mikroorganizmami i gospodarzem, przyczyniają się do rozwijania personalnej medycyny. W przedstawionym kontekście postulaty Kocha wymagają ponownego ich przystosowania do nowych, wynikających z poznania, paradygmatów (5, 22).

Podsumowanie

Spojrzenie na postulaty Kocha z dzisiejszej perspektywy, to w gruncie rzeczy spojrzenie na przyczyny chorób przez pryzmat osiągnięć mikrobiologii, nauk biomedycznych i weterynaryjnych ostatnich ponad stu lat i ewolucji tych dyscyplin w kierunku molekularnej mikrobiologii, genomiki i proteomiki (2, 8, 9). Odkrycie wirusów i innych subkomórkowych czynników zakaźnych, specyficzny związek niektórych pasożytów z jednym gatunkiem gospodarza, nosicielstwo, powstawanie zmian chorobowych w następstwie uwalnianych przez drobnoustroje toksyn czy mechanizmów immunologicznych, indukcja ekspresji lub zanik funkcji określonego genu, koinfekcja bakterii i fagów, rekombinacja genetyczna, czynniki ze strony gospodarza, jak: odporność, stan fizjologiczny, predyspozycja genetyczna i wreszcie czynniki środowiskowe, w tym rola wektorów, rezerwuaru czynników zjadliwości itp. powodują, że ramy nakreślone przez Kocha dla przyczynowego związku drobnoustroju z chorobą stają się zbyt ciasne i schematyczne. Podział na organizmy patogenne i niepatogenne był zasadny i zrozumiały w odniesieniu do klasycznych czynników etiologicznych chorób zakaźnych w minionych czasach. Powszechne wprowadzenie sanitacji, szczepień, surowic odpornościowych czy chemioterapii praktycznie spowodowało wyeliminowanie klasycznych patogenów i problemu chorób zakaźnych w większości świata. Wprowadzenie jednak terapii kortykosteroidowej, środków cytotoksycznych, upowszechnienie transplantologii i chirurgii inwazyjnej, a także katastroficzna epidemia HIV i podobnych wirusów u zwierząt i człowieka spowodowały wzrost populacji osobników z osłabionym układem immunologicznym, wrażliwych na zakażenia drobnoustrojami uważanymi wcześniej za niechorobotwórcze (13, 19, 21, 24). Do dominacji określonych patogenów przyczyniła się również selekcja antybiotykowa bakterii prowadzona od lat 40. XX wieku. Współczesne odkrycia weryfikują zatem jednoczynnikowy model przyczyny choroby na rzecz wielu czynników. Nie można jednak odmówić postulatowi Kocha fundamentalnego znaczenia w budowaniu nowoczesnej wiedzy na temat przyczyny chorób zakaźnych, uwzględniającej nie tylko drobnoustroje, ale również ich relacje z gospodarzem w określonym środowisku.

Piśmiennictwo

1. An D., Shapiro M., Crandall M., Issa M., West M.: Critical illness as ecological collapse: modeling the impact of stress, ischemia, and therapy on host-bacterial ecology of the gut. *Surg. Infect.* 2008, 9, 277.
2. Binek M.: Spojrzenie na postulaty Kocha po stu latach od śmierci ich Twórcy. *Post. Mikrobiol.* 2010, 49, 157-164.

3. *Broadbent A.*: Causation and model of disease in epidemiology. *Stud. Hist. Philos. Biol. Biomed. Sci.* 2009, 40, 302-311.
4. *Casadevall A., Pirofski L. A.*: Host-pathogen interactions: Basic concepts of microbial commensalism, colonization, infection, and disease. *Infect. Immun.* 2000, 68, 6511-6518.
5. *Clatworthy A. E., Pierson E., Hung D. T.*: Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nat. Chem. Biol.* 2007, 342, 161-167.
6. *Colwell R. W.*: Biocomplexity. The 99th Annual General Scientific Meeting of the American Society for Microbiology, McCormick Place, Chicago, IL 1999.
7. *Falkov S.*: Molecular Koch's postulates applied to microbial pathogenicity. *Rev. Infect. Dis.* 1988, 10 (suppl. 2), S274-S276.
8. *Falkov S.*: Molecular Koch's postulates applied to bacterial pathogenicity – a personal recollection 15 years later. *Nature Rev. Microbiol.* 2004, 2, 67-72.
9. *Fredricks D. N., Relman D. A.*: Sequence-based identification of microbial pathogens: a reconsideration of Koch's postulates. *Clin. Microbiol. Rev.* 1996, 9, 18-33.
10. *Gradmann C.*: A matter of methods: the historicity of Koch's postulates 1840-2000. *Medizinhist J.* 2008, 42, 121-148.
11. *Gradmann C.*: Robert Koch and the pressure of scientific research: tuberculosis and tuberculin. *Medical History* 2001, 45, 1-32.
12. *Hanson R. P.*: Koch is dead. *J. Wildlife Dis.* 1988, 24, 193-200.
13. *Inglis T. J. I.*: Principia aetiologica: taking causability beyond Koch's postulates. *J. Med. Microbiol.* 2007, 56, 1419-1422.
14. *Kaufmann S. H. E., Schaible U. E.*: 100th anniversary of Robert Koch's Nobel Prize for the discovery of the tubercle bacillus. *Trends Microbiol.* 2005, 13, 469-475.
15. *Ksiazek T. G., Peters C. J., Rollin P. E., Zaki S., Nichol S., Spiropoulou C., Morzunov S., Feldmann H., Sanchez A., Khan A. S.*: Identification of a new North American hantavirus that cause acute pulmonary insufficiency. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1995, 52, 117-123.
16. *Levin B. R., Antia R.*: Why we don't get sick: the within-host population dynamics of bacterial infections. *Science* 2001, 292, 112-115.
17. *Lipp E. K., Huq A., Colwell R. R.*: Effects of global climate on infectious disease: the cholera model. *Clin. Microbiol. Rev.* 2002, 15, 757-770.
18. *Loeffler F.*: Untersuchungen über die Bedeutung der Mikroorganismen für die Entstehung der Diphtherie beim Menschen, bei der Taube und beim Kalbe. *Mith. A. d. Kaiserl. Gesundheitsamtes* 1884, 2, 421-499.
19. *Mortimer P. P.*: Five postulates for resolving outbreaks of infectious disease. *J. Med. Microbiol.* 2003, 52, 447-451.
20. *Munch R., Biel S. S.*: Expedition, experiment and expertise reflected in Robert Koch's assets. *Sudhoffs Arch.* 1998, 82, 1-29.
21. *Relman D. A.*: Detection and identification of previously unrecognized microbial pathogens. *Emerging Infect. Dis.* 1998, 4, 382-389.
22. *Seal J. B., Morowitz M., Zabornia O., An G., Alverdy J. C.*: The molecular Koch's postulates and surgical infection: a view forward. *Surgery* 2010, 147, 757-765.
23. *Shapiro J. A.*: Bacteria are small but not stupid: cognition, natural genetic engineering and socio-bacteriology. *Stud. Hist. Philos. Biol. Biomed. Sci.* 2007, 38, 807-819.
24. *Stephens D. S., Moxon E. R., Adams J., Altizer S., Antonovics J., Aral S., Berkelman R., Bond E., Bull J., Gauthen G., Farley M. M., Glasgow A., Glasser J. W., Katner H. P., Kelley S., Mittler J., Nahmias A. J., Nichol S., Perrot V., Pinner R. W., Schrag S., Small P., Thrall P. H.*: Emerging and reemerging infectious diseases: a multidisciplinary perspective. *Am. J. Med. Sci.* 1998, 315, 64-75.
25. *Walker L., Le Viene H., Jucker M.*: Koch's postulates and infectious proteins. *Acta Neuropathol.* 2006, 112, 1-4.
26. *West S. A., Griffin A. S., Gardner A., Diggle S. P.*: Social evolution theory for microorganisms. *Nat. Rev. Microbiol.* 2006, 4, 597-607.
27. *Zwolska Z.*: Robert Koch – twórca bakteriologii chorób zakaźnych. *Wyd. Via Medica, Gdańsk* 2006.

Adres autora: prof. dr hab. Marian Binek, ul. Ciszewskiego 9, 02-786 Warszawa