

Univerzita Karlova

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Ekologická a evoluční biologie



Ekaterina Kochina

Koncepty, trendy a modely současného evolučně-imunologického výzkumu

Concepts, trends, models of the contemporary research in evolutionary immunology

Bakalářská práce

Vedoucí práce: doc. RNDr. Michal Vinkler, Ph.D.

Praha, 2025

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce, ani její podstatná část, nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu. Také prohlašuji, že jsem využila nástroje umělé inteligence ChatGPT 4.0 (AI) v souladu s opatřením děkana č. 13/2023, článkem 4.3. Konkrétně byly tyto nástroje použity jako podpůrný nástroj při překladu zahraniční literatury, ke zlepšení čitelnosti textu a ke kontrole správnosti pravopisu. Prohlašuji, že nástroje AI nebyly použity k vyhodnocení a interpretaci získaných dat a ani k vytvoření výstupů této bakalářské práce.

V Praze dne, 29. 4. 2025

Ekaterina Kochina

Poděkování:

Chtěla bych poděkovat především vedoucímu práce doc. RNDr. Michalu Vinklerovi, Ph.D., za cenné rady, odborný dohled a pravidelné konzultace při psaní této bakalářské práce. Děkuji také své rodině, která mi studium umožnila a vždy mě podporovala. V neposlední řadě děkuji i svým přátelům za jejich podporu.

Abstrakt

Evoluční imunologie je důležitá vědecká disciplína, která zkoumá, jak se imunitní mechanismy vyvíjely v průběhu času, a tím přispívá k pochopení adaptability organismů v měnícím se prostředí. Její praktické využití je však stále omezené.

Tato bakalářská práce si klade za cíl popsat klíčové přístupy evoluční imunologie. Nejprve analyzuji obory příbuzné k evoluční imunologii, se zaměřením na jejich interdisciplinární přesah, přičemž zdůrazňuji jejich vzájemné prolínání a význam pro komplexní pochopení evoluce imunitních systémů. Dále popisuji teoretické koncepty, běžně používané modely a metodologické nástroje evoluční imunologie, které slouží ke studiu evoluce imunity. V hlavní části práce popisuji možnosti využití poznatků v evoluční medicíně, zemědělství, veterinární péči a ochraně biodiverzity, včetně integrace s konceptem One Health. Uvádím také aplikační potenciál například při výběru linií hospodářských zvířat nebo rostlin geneticky rezistentních vůči patogenům, při vývoji personalizované léčby a rovněž se zabývám přístupy k řešení bakteriální rezistence na antibiotika. Hlavní přínos práce spočívá v shrnutí aktuálních dat o evoluční imunologii a identifikaci perspektivních oblastí pro budoucí bádání. V práci zdůrazňuji, že integrace evolučních principů do imunologického výzkumu může vést k inovativním řešením v ochraně zdraví lidí, zvířat a přírody.

Klíčová slova: evoluční imunologie, evoluce imunity, One Health, interdisciplinarita, evoluční medicína, koevoluce

Abstract

Evolutionary immunology is an important scientific discipline that studies how immune mechanisms have evolved over time, helping us understand organismal adaptability in a changing environment. However, its practical uses remain limited.

This bachelor's thesis aims to describe the main approaches of evolutionary immunology. First, I analyze fields related to evolutionary immunology, focusing on their interdisciplinary overlap, while emphasizing their mutual interconnections and significance for a comprehensive understanding of the evolution of immune systems. Then, I outline the theoretical concepts, common models, and research tools used to study the evolution of immunity. In the main part I describe the potential applications of these findings in evolutionary medicine, agriculture, veterinary care, and biodiversity conservation, including integration with the One Health concept. I also present the applied potential, such as in breeding genetically disease-resistant crops and livestock, in the development of personalized treatments, and further explore approaches to addressing bacterial antibiotic resistance. The main contribution of this work is to summarize current data on evolutionary immunology and identify promising areas for future study. I emphasize that integrating evolutionary principles into immunological research could lead to innovative solutions in protecting the health of humans, animals, and nature.

Keywords: evolutionary immunology, evolution of immunity, One Health, interdisciplinarity, evolutionary medicine, coevolution

Obsah

1. Úvod.....	1
2. Definice evoluční imunologie	2
2.1. Příbuzné obory evoluční imunologie	2
2.1.1 Ekoimunologie	4
2.1.2 Ekologie nemocí.....	6
2.1.3 Makroimunologie.....	6
2.1.4 Populační genetik.....	7
2.1.5 Komparativní imunologie	8
3. Mechanismy evoluce imunity	9
3.1. Adaptace hostitele k prostředí, včetně patogenů	9
3.2. Koevoluce hostitel–patogen.....	10
3.3. Koevoluce hostitel–mikrobiom.....	11
4. Koncepty evoluční imunologie	12
4.1. Evoluce imunitních genů.....	13
4.2. Evoluce imunitních reakcí.....	14
4.2.1 Rezistence a tolerance	14
4.2.2 Inbrední deprese.....	15
4.2.3 Heterozygotní výhoda	15
5. Metodologie	16
5.1. Teoretické modely	16
5.2. Molekulární genetik.....	17
5.2.1 Genomika a Metagenomika	17
5.2.2 Epigenetika.....	18
5.3. Molekulární fenotyp a funkční imunologie.....	18
6. Modely evoluční imunologie	20
7. Aplikační potenciál	21
7.1. Člověk	21
7.1.1 Personalizovaná medicína (precizní medicína).....	21
7.1.2 Chronická onemocnění, autoimunní onemocnění, alergie	22
7.1.3 Rezistence bakterií vůči antibiotikům	23
7.2. Vnitrodruhová úroveň	24
7.2.1 Zemědělství.....	24
7.2.2 Veterinární medicína	24
7.3. Mezidruhová úroveň	25
7.3.1 Ochrana biodiverzity.....	25
8. One Health koncept.....	26
9. Závěr	28
10. Použitá literatura	30

1. Úvod

Imunitní systém představuje komplexní, propojený a velmi dynamický celek, který se vyznačuje velmi rychlou adaptivní evolucí genů v genomu organismu, což bylo například analyzováno ve výzkumu Obbard et al. (2009), kteří na základě srovnání dvou druhů octomilky ukázali, že imunitní geny se vyvíjí téměř dvakrát rychleji než zbytek genomu. Klasická imunologie se většinou zaměřuje pouze na současnou podobu imunitního systému člověka a modelových organismů, nejčastěji hlodavců, aniž by hlouběji zkoumala, proč jednotlivé imunitní reakce fungují právě tím způsobem, jakým fungují. Podrobnější studium evoluce imunitního systému by mohlo přinést odpovědi na mnoho otázek týkajících se specifických imunitních mechanismů organismů, protože právě evoluční přístup umožňuje prostřednictvím srovnání jednotlivých vývojových linií odhalit klíčové principy jeho fungování.

Evoluce imunity prošla u živočichů řadou stadií od nejprimitivnější obrany u některých skupin bezobratlých až po komplexní systém reakcí u obratlovců (Cooper, 1985). Je však třeba zdůraznit, že adaptivní imunita nenahradila základní vrozenou imunitu, pouze ji doplnila, a nyní fungují společně ve vzájemné úzké komunikaci. Evoluční imunologie chápe strukturu a fungování imunitního systému jako výsledek dlouhodobého evolučního procesu. Zaměřuje se na studium a analýzu genetických a molekulárních základů imunity, jako je evoluce imunitních genů. Klade důraz na časově dynamickou a prostorově variabilní interakci mezi hostiteli a patogeny, při níž organizmy vyvíjejí nové obranné strategie, a zároveň zkoumá imunitní odpovědi napříč různými druhy, což poskytuje cenné poznatky o adaptivních mechanismech funkcí imunity. Pochopení těchto adaptací tak umožňuje odhalit, které složky imunitního systému jsou z hlediska evoluce klíčové, a které představují spíše vedlejší a méně zásadní součásti.

Cílem této práce je analyzovat současné koncepty a metody v oblasti evoluční imunologie, uspořádat dosud získané poznatky a identifikovat perspektivní směry pro budoucí vědecký výzkum. Klíčovými otázkami jsou: Jak široký je skutečný záběr evoluční imunologie jako vědního oboru? Lze evoluční imunologii považovat za spojenou disciplínu s integrací různých metodických přístupů, anebo jde spíše o soubor izolovaných výzkumných týmů? V práci se zaměřuji na teoretické aspekty evolučních procesů, které ovlivňují vznik a vývoj imunitních reakcí. Popisuji metodologie studia evoluce imunity a příklady možného aplikačního potenciálu tohoto oboru. V rámci interdisciplinárního přístupu zdůrazňuji praktické využití poznatků evoluční imunologie v příbuzných směrech, jako jsou například vědy o životním prostředí, veterinární lékařství, humánní medicína a zemědělství (Boehm, 2025; Hendry et al., 2011; Omenn, 2010; Rosengaus et al., 2022). Věnuji také pozornost propojení evoluční imunologie s konceptem One Health, jenž zdůrazňuje provázanost zdraví lidí, zvířat a ekosystémů.

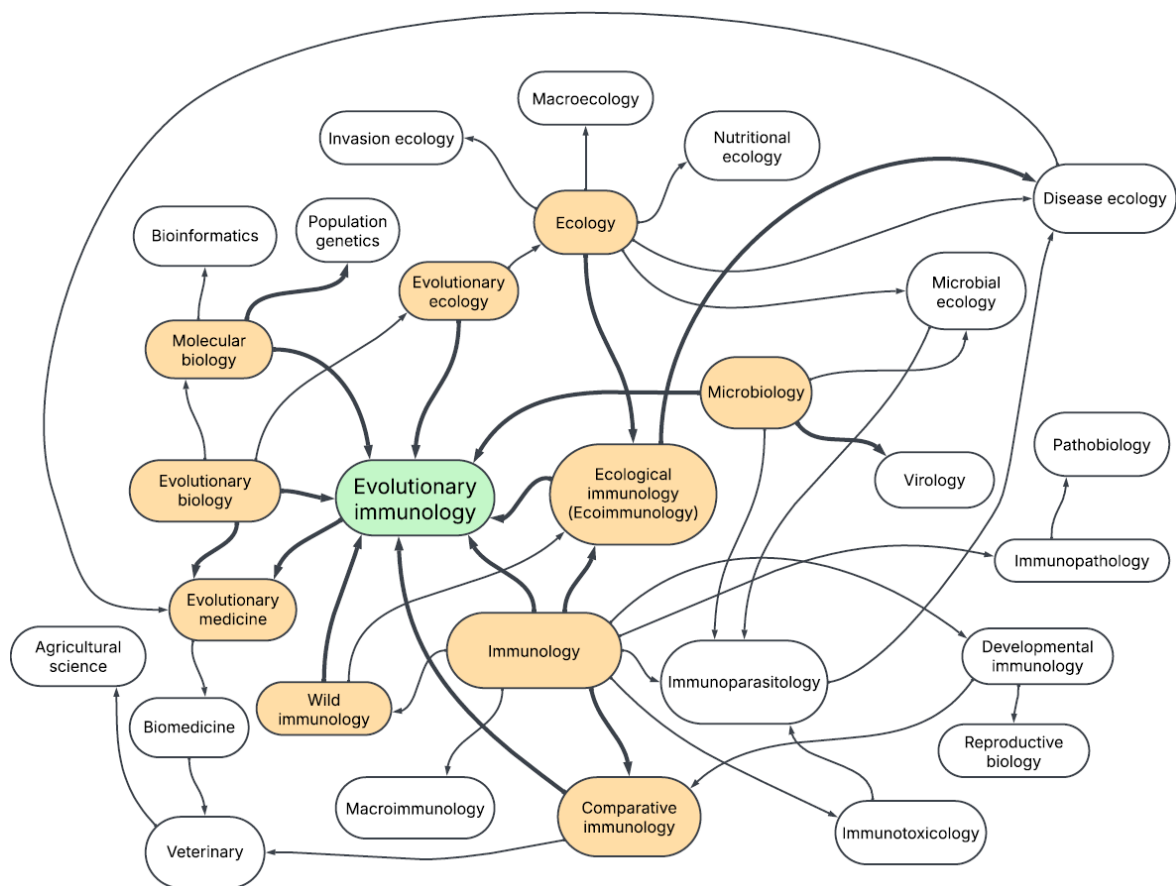
Výběr tématu práce vychází z mého zájmu o pochopení variability imunitních systémů mezi různými organismy a jejich odlišné reakce na podněty, jako jsou například alergie nebo různá míra náchylnosti k infekcím. Fascinuje mě, jak imunitní mechanismy, které mají společné základní principy, mohou vykazovat tolik rozdílů v závislosti na selekčních tlacích a specifických podmínkách prostředí. Zároveň mě inspiruje mezioborová perspektiva evoluční imunologie – věřím, že spolupráce odborníků z různých oblastí vědy umožňuje hlubší porozumění složitým biologickým jevům a může přispět k efektivnějšímu sdílení znalostí i řešení současných výzev v oblasti zdraví a ochrany životního prostředí.

2. Definice evoluční imunologie

Evoluční imunologie je vědní obor, který propojuje mechanismy fungování imunitního systému s principy evoluční biologie a snaží se porozumět tomu, jak se imunitní systémy adaptují na změny prostředí, patogeny a další selekční tlaky (Warr et al., 2003). Jejím cílem je objasnit variabilitu a evoluční strategie imunitní odpovědi a odhalit mechanismy, které ovlivňují vývoj imunitních funkcí na molekulární, organismální i populační úrovni. Na rozdíl od příbuzných disciplín se evoluční imunologie zaměřuje na dlouhodobé evoluční procesy a historické souvislosti vzniku a diverzifikace imunitních reakcí. Klíčovým rysem oboru je integrace přístupů z molekulární biologie, fylogenetiky, ekologie, medicíny a dalších věd, což umožňuje nejen hlubší pochopení samotné evoluce imunity, ale i rozvoj aplikací s širokým přesahem do biomedicíny, zemědělství a ochrany přírody. Pro lepší pochopení povahy evoluční imunologie je proto důležité blíže se seznámit s příbuznými obory, které s ní úzce souvisejí a tvoří základ jejího interdisciplinárního charakteru.

2.1. Příbuzné obory evoluční imunologie

Evoluční imunologie je interdisciplinární obor, spojuje principy a výsledky různých vědeckých disciplín. Přestože podle analýzy počtů vědeckých publikací (tab. 1) je evoluční imunologie jedním z méně zastoupených oborů (na Google Scholar má k 24.02.2025 jen 2890 záznamů), zatímco například klasická imunologie jich má přes 4 miliony, její interdisciplinární povaha může nabídnout odpovědi na složité otázky, které by nebylo možné zodpovědět na základě poznatků z jednotlivých samostatných oborů. Právě kombinace poznatků poskytuje komplexní pohled na fungování imunitních systémů v různých ekologických a evolučních souvislostech. Pro lepší ilustraci jsem vizualizovala síť vzájemně propojených subdisciplín (obr. 1), které tvoří základ evoluční imunologie. V následující kapitole se zaměřuji na vybrané oblasti této sítě, abych ukázala, jak jejich propojení přispívá k našemu chápání imunitních mechanismů.



Obr. 1: Propojení vědních oborů, umožňující rozvoj evoluční imunologie. Schéma znázorňuje komplexní síť vědních disciplín, které přímo či nepřímo souvisejí s evoluční imunologií. Šipky znázorňují směry interdisciplinárních vazeb a tok poznatků (tlustšími čarami jsou vyznačeny vztahy, které jsou podle mého názoru nejužěji propojené). Tento přehled ukazuje, jak se evoluční imunologie uplatňuje v širokém spektru oblastí. Ve schématu jsem zachovala původní anglické názvy disciplín pro jejich přesnější popis (český překlad je uveden v tabulce 1).

Obor	Google Scholar	Web of Science
Ekologie (Ecology)	5110000	296681
Mikrobiologie (Microbiology)	5010000	54583
Imunologie (Immunology)	4860000	63442
Bioinformatika (Bioinformatics)	3660000	108376
Molekulární biologie (Molecular biology)	3590000	52991
Evoluční biologie (Evolutionary biology)	1900000	9636
Virologie (Virology)	1820000	9986
Mikrobiální ekologie (Microbial ecology)	1380000	9690
Biomedicína (Biomedicine)	1250000	25362
Populační genetika (Population genetics)	1170000	26886
Reprodukční biologie (Reproductive biology)	962000	14703
Evoluční ekologie (Evolutionary ecology)	451000	3821

Patobiologie (Pathobiology)	384000	9708
Imunopatologie (Immunopathology)	362000	9378
Komparativní imunologie (Comparative immunology)	178000	443
Výživová ekologie (Nutritional ecology)	68300	1335
Makroekologie (Macroecology)	37600	2816
Imunotoxikologie (Immunotoxicology)	29500	840
Ekologie nemocí (Disease ecology)	29100	1776
Ekologie invazí (Invasion ecology)	24000	905
Evoluční medicína (Evolutionary medicine)	15100	524
Vývojová imunologie (Developmental immunology)	12900	80
Ekologická imunologie (Ecological immunology)	5870	767
Imunoparazitologie (Imunoparasitology)	2910	47
Evoluční imunologie (Evolutionary immunology)	2890	58
Ekoimunologie (Ecoimmunology)	2430	338
Wild immunology	361	26
Makroimunologie (Macroimmunology)	134	5

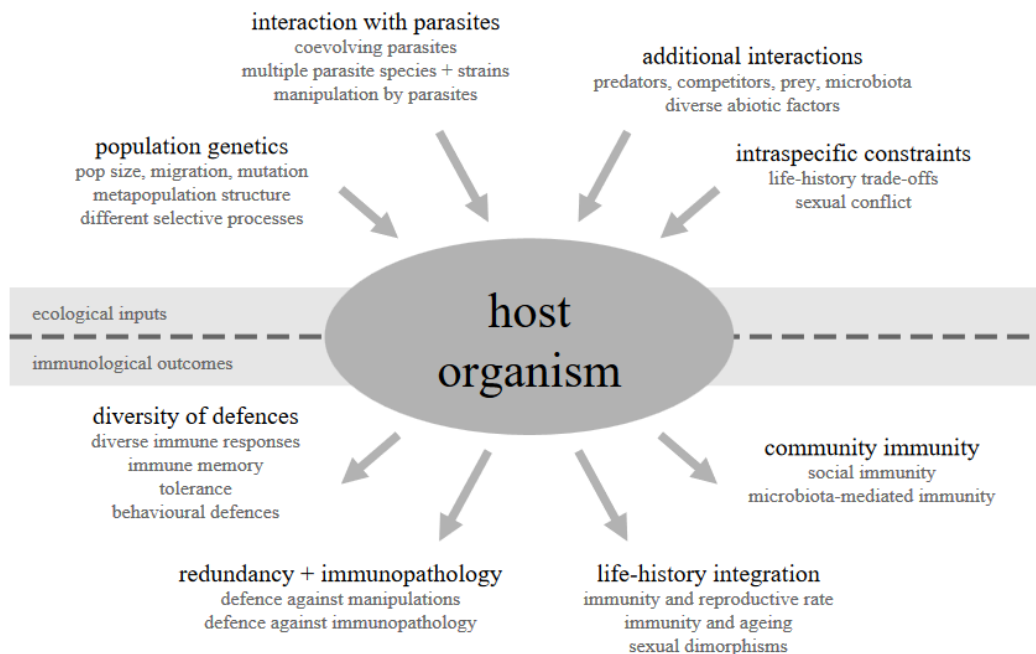
Tab. 1: Počet publikací podle disciplín v databázích Google Scholar a Web of Science (vyhledávání provedeno 24.02.2025). Ačkoliv se nejedná o přesná a konečná čísla počtu odborných publikací v jednotlivých oborech, tento přehled nám dává určitý náhled na jejich relativní velikost. Poznámka: Názvy disciplín byly zadávány v angličtině v uvozovkách pro přesnější vyhledávání.

2.1.1 Ekoimunologie

Ekoimunologie, známá také jako ekologická imunologie nebo imunoekologie, se specializuje na studium vlivu ekologických faktorů prostředí na variabilitu imunitních reakcí organismů (Schulenburg et al., 2008). Jedním ze základních konceptů ekoimunologie podle Sheldona a Verhulsta (1996) je trade-off mezi optimálním rozdělením zdrojů na imunitní funkce a dalšími životními procesy, jako je reprodukce či růst. Variabilita imunologické obrany je výsledkem tohoto kompromisu, kdy imunita a například odolnost vůči patogenům, jsou energeticky náročné, což vede k nutnosti vyvážit investice mezi obranou proti infekcím a vlastnostmi souvisejícími se zdatností organismů (Lochmiller & Deerenberg, 2000). Ekoimunologie úzce souvisí s evoluční imunologií. Zatímco evoluční imunologie se věnuje dlouhodobému vývoji imunity, ekoimunologie aplikuje tyto principy na současné interakce organismů s jejich prostředím. Ekoimunologové zkoumají imunitní systém především z pohledu individuálních fenotypových charakteristik, které přímo ovlivňují přizpůsobivost a úspěšnost přežití organismu (Graham et al., 2011). Tyto fenotypy se formují na základě genotypu jedince, určují jeho schopnost reagovat na vnější podmínky a zároveň jsou úzce propojeny s ekologickými a evolučními procesy, které ovlivňují dlouhodobou adaptaci jedince (Downs et al., 2014).

Tento obor spojuje principy imunologie a ekologie. Například, Schulenburg et al. (2008) ve svém článku popisují čtyři hlavní ekologické faktory ovlivňující diverzitu imunitního systému – interakce s parazity,

biotické a abiotické faktory, vnitrodruhová omezení a vliv populační genetiky na vývoj imunitních složek (obr. 2).



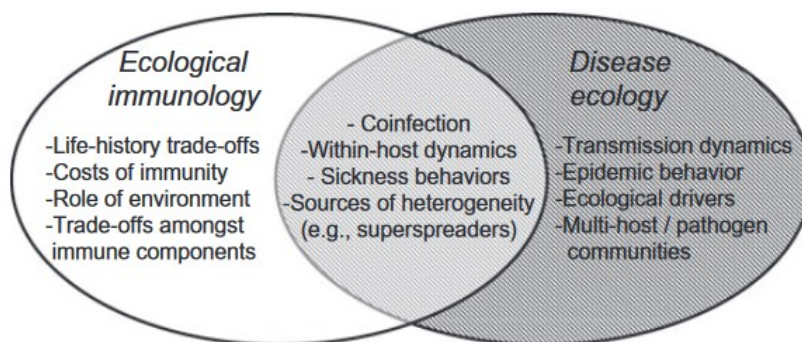
Obr. 2: Ekologické vstupy a imunologické výstupy. Schéma znázorňuje různé ekologické faktory, ovlivňující imunitní odpovědi organismu. Převzato z Schulenburg et al. 2008.

Ekoimunologie se rovněž zaměřuje na vliv antropogenních faktorů na změny prostředí, jež formují a ovlivňují imunitní systém organismů (Martin et al., 2010). Urbanizace může mít efekt na fungování imunitního systému, což potvrdili Kernbach et al. (2019) v experimentu s vrabci domácími, kteří byli vystaveni působení umělého světla v noci. Dále je potřeba zmínit, že jednou z důležitých myšlenek ekoimunologie je zaměření na studium nemodelových organismů v jejich přirozeném prostředí. Například, Pedersen & Babayan (2011) navrhují zavést “*Wild immunology*” jako příbuzný směr ekoimunologie, protože laboratorní studia jsou často prováděny v kontrolovaných podmínkách s minimálním vystavením infekcím, což činí výsledky méně relevantními při jejich aplikaci na divoká zvířata a lidi. Ekoimunologie tak propojuje terénní a laboratorní studia, což umožňuje získat více údajů a vytvořit nové metody pro studium imunitních reakcí v ekologicky relevantním kontextu. Sběr a analýza biomateriálů z volně žijících živočichů jsou nezbytné pro vypracování programů na jejich ochranu, což potvrzují výzkumy využívající ekologicko-imunologické metody. Patří mezi ně například výzkum imunitní aktivity lachtana mořského (Brock et al., 2013), studium imunologických profilů v populaci hraboše mokřadního (Jackson et al., 2011) a také analýza adaptací pěnkavek prostředních na patogenní tlaky (Lindström et al., 2004).

2.1.2 Ekologie nemocí

Ekologie nemocí se zaměřuje na studium vlivu ekologických procesů na šíření, vývoj a dopady infekčních onemocnění. Podle Waller (2008) se jedná o výzkum „komplexních interakcí mezi výskytem chorob u některých hostitelů a různými environmentálními/ekologickými procesy, které tento výskyt ovlivňují“. Současný výzkum se zaměřuje na pochopení toho, jak vztahy mezi hostitelem a patogeny formují různé aspekty heterogenity mezi populací a jak velké jsou rozdíly v náchylnosti jednotlivých hostitelů k infekcím v rámci populace (Yates et al., 2006). Například Niehaus et al. (2020) prokázali, že u neotropických primátů v zajetí je séroprevalence *Toxoplasma gondii* až 60 %, což je téměř 5krát více než u divokých populací, což zdůrazňuje rizika spojená s chovem v zoologických zahradách. Další výzkum ukázal, že odlesňování v tropických oblastech a také rozšiřování plantáží olejových palem přispívají ke zvýšení počtu epidemií zoonotických a vektorově přenášených nemocí, zatímco i určité typy zalesňování v mírném pásu mohou souviset s nárůstem infekčních onemocnění (Morand & Lajaunie, 2021). Díky aplikaci evolučních principů umožňuje ekologie nemocí navrhnout preventivní opatření, která mohou přispět k omezení nových zdravotních hrozeb, včetně zoonóz představujících riziko přenosu infekcí ze zvířat na člověka.

Multidisciplinární charakter ekologie nemocí se odráží v její vazbě na příbuzné obory, jako je parazitologie (Koprivnikar & Johnson, 2016) nebo environmentální vědy (Preston et al., 2016). Těsné spojení má také s ekoimunologií (Hawley & Altizer, 2011). V obou případech ekologický přístup zdůrazňuje roli prostředí při utváření individuální imunitní odpovědi hostitelů a při ovlivňování výsledků interakcí mezi hostitelem a patogenem. Spolupráce těchto oborů umožňuje podrobnější analýzu faktorů, ovlivňujících imunitu, což následně má dopad na dynamiku šíření nemocí (obr. 3).



Obr. 3: Společné oblasti zájmu ekologické imunologie a ekologie nemocí. Převzato z Hawley & Altizer, 2011.

2.1.3 Makroimunologie

Makroimunologie zkoumá, jak zeměpisná poloha souvisí s imunitní obranou (Becker et al., 2020). Integruje vědecké přístupy makroekologie (Stephens et al., 2016) a ekoimunologie, přičemž se zaměřuje

na druhy, populace a celé ekosystémy. Becker et al. (2020) upozorňují na důležitost studia makroimunologie a zdůrazňují, že mnoho experimentů nebere v úvahu prostorovou variabilitu, což značně snižuje jejich relevanci. I když ekoimunologové nyní věnují pozornost heterogenitě samotných organismů v populacích, rozdíly v prostředí diverzifikující populace jsou stále často ignorovány.

Jednou z klíčových myšlenek makroimunologie je studium latitudinálních gradientů. Je možné zkoumat imunitní rozdíly druhů napříč zeměpisnými šířkami v různých klimatických pásmech (Adelman et al., 2010; Owen-Ashley et al., 2008). Například se předpokládá, že ptáci, hnízdící blíže k rovníku vykazují silnější humorální, nikoliv však buněčnou imunitní odpověď, což může souviset s vyšší parazitární zátěží (Hasselquist, 2007). Práce Martina et al. (2004) na vrabcích domácích ukázala, že rozdíly v buněčné imunitě mezi populacemi mírného a tropického pásma přetrvávají i v zajetí, což naznačuje, že latitudinální variabilita zahrnuje evoluční adaptace populací spíše než jen ekologickou aklimatizaci na různé environmentální podmínky. Využití prostorové metagenomické analýzy by mohlo dále usnadnit predikci oblastí, kde jsou organismy náchylnější k infekcím, nebo kde mohou sloužit jako zdroj nově se objevujících parazitů (Bergner et al., 2019). Tento přístup zároveň otevírá cestu k hlubšímu pochopení adaptivních strategií imunity napříč geografickými oblastmi a typy stanovišť. Významné poznatky může přinést také výzkum biologických invazí a rozšiřování areálů, kde lze sledovat, jak imunitní systém ovlivňuje schopnost druhů kolonizovat nové prostředí, a zároveň jak invazní druhy mění dynamiku šíření parazitů v nových ekosystémech (Lee & Klasing, 2004).

2.1.4 Populační genetika

Populační genetika jako příbuzný obor přispívá k evoluční imunologii tím, že umožňuje pochopit, jak genetická variabilita v imunitních genech ovlivňuje schopnost organismů čelit infekčním hrozbám. Zkoumá rozložení a dynamiku alel v populacích a analyzuje, jak procesy jako přirozený výběr, genetický drift, mutace a genový tok ovlivňují genetickou strukturu populací v čase. V kontextu imunitního systému se populačně genetický přístup zaměřuje především na identifikaci genomových oblastí pod pozitivní nebo balancující selekci, které jsou zodpovědné za obranu proti patogenům (Ferrer-Admetlla et al., 2008). Tyto oblasti představují cenné cíle výzkumu adaptace organismů na infekční tlaky prostředí.

Zvláště užitečné jsou populačně genetické studie u malých nebo izolovaných populací, kde lze sledovat přímý konflikt mezi selekcí a genetickým driftem. Například byla analyzována variabilita *MHC-I* a *II* genů u dvou druhů tučňáků napříč sedmi hnízdními koloniemi. Výsledky ukázaly, že diverzita *MHC-I* genů byla vyšší než u *MHC-II*. Vysoký genový tok mezi populacemi pomáhal udržet tuto vysokou diverzitu, ale zároveň omezoval lokální adaptaci, zejména u *MHC-I* (Sallaberry-Pincheira et al., 2016). Variabilita imunitních genů uvnitř i mezi populacemi je formována přirozeným výběrem. Například výzkum ovcí Soay naznačuje, že geny *MHC-II* procházejí balancující selekcí, což souvisí s prostorovou a časovou heterogenitou tlaku patogenů (Huang et al., 2022). Další příklad ukazuje, že imunitní geny

mohou podléhat odlišným selekčním tlakům i u velice příbuzných druhů. Studie *TLR2* genů u dvou populací hlodavců prokázala, že zatímco u norníka rudého působila na tyto geny balancující selekce, u myšice lesní tento evoluční mechanismus pozorován nebyl (Tschirren et al., 2012). Populační genetika tak poskytuje nepostradatelný rámec pro porozumění tomu, jak imunogenetická variabilita může ovlivňovat rezistenci nebo zranitelnost vůči patogenům. Umožňuje sledovat evoluční trajektorie imunitních genů, ať už jde o jejich udržování pomocí balancující selekce, nebo jejich náhodnou ztrátu v důsledku genetického driftu.

2.1.5 Komparativní imunologie

Komparativní imunologie se zabývá porovnáváním imunitních systémů napříč různými druhy, s cílem identifikovat sdílené i unikátní rysy imunitní odpovědi. Tato disciplína poskytuje vhled do evoluce imunity a odhaluje, jak různé ekologické a fylogenetické faktory formují imunitní strategie živočichů. Jedním z hlavních cílů komparativní imunologie je pochopení toho, proč některé druhy lépe odolávají infekcím než jiné. Mezi faktory ovlivňující imunitní variabilitu patří délka života, investice do reprodukce, migrace, sociální struktura nebo expozice parazitům. Například druhy s delší životností bývají vystaveny vyššímu riziku kumulace infekcí, a proto často vykazují robustnější imunitní odpovědi (Lee, 2006).

Zásadním přínosem komparativní imunologie je využití kvantitativních mezidruhových analýz. Srovnávací analýza zahrnující 263 druhů ptáků západopalearktické oblasti ukázala, že ekologie a life-history hostitelů ovlivňují druhovou bohatost a prevalenci krevních parazitů. Druhy s vyšší mírou přežití dospělců hostili méně druhů krevních parazitů, zatímco prevalence rodů *Haemoproteus*, *Plasmodium* a *Leucocytozoon* byla vyšší u druhů s bohatším souborem parazitů (Arriero & Møller, 2008). Další komparativní výzkum ukázal, že ptačí druhy s migračními rozděleními (angl. *migratory divides*) vykazují odlišné vzorce imunitní odpovědi, včetně slabší buněčné imunity a vyšší náchylnosti k parazitárním infekcím (Møller et al., 2011).

V posledních letech se komparativní imunologie stále více opírá o molekulární a genomické přístupy. Sekvenování imunitně relevantních genů napříč různými liniemi umožňuje rekonstruovat evoluční historii klíčových složek imunitního systému. Příkladem významné evoluční divergence v imunitních mechanismech je rozdíl v repertoáru Toll-like receptorů (TLRs) mezi savci a rybami. Zatímco savci detekují lipopolysacharidy pomocí TLR4, u většiny kostnatých ryb došlo ke ztrátě tohoto receptoru. Místo něj se u nich vyvinuly alternativní TLRs, jako např. TLR22 nebo duplikované varianty TLR5, které odrážejí adaptaci na vodní prostředí a jeho specifické patogeny (Palti, 2011). Dalším příkladem je komparativní analýza ryb rodu *Sebastes*, která odhalila pozitivní korelaci mezi nárustem počtu imunomodulačních butyrophilinových genů a prodlouženou délkou života, což podporuje hypotézu o adaptivním významu imunosupresivních mechanismů, spojených s prodloužením životního cyklu (Kolora et al., 2021)

Zásadní výzvou pro komparativní imunologii je také pochopení vlivu antropogenních změn na imunitní systém volně žijících živočichů. Antropogenní změny mohou ovlivňovat imunitní profil nejen u jednotlivců, ale i mezi druhy. Znečištění, urbanizace a změny v biodiverzitě mohou měnit expozici patogenům, a tím ovlivnit i selekční tlaky na imunitu (Acevedo-Whitehouse & Duffus, 2009; Martin et al., 2010). Komparativní studie druhů žijících v různých typech prostředí (např. přírodní vs. urbanizované) odhalují rozdíly v imunitních parametrech a zánětlivé aktivitě, čímž přispívají k pochopení důsledků lidské činnosti pro zdraví volně žijících živočichů. Celkově komparativní imunologie přispívá k porozumění tomu, proč různé druhy reagují na infekce rozdílně, a jak tyto rozdíly souvisejí s jejich ekologií, životní strategií a evoluční historií. Rozmanitost imunitních systémů mezi živočichy naznačuje, že imunita není pouze nástrojem obrany, ale i jedním z klíčových faktorů evoluce druhů (Loker, 2012).

3. Mechanismy evoluce imunity

Evoluce imunity je dynamický proces, při němž se imunitní systémy organismů přizpůsobují různým selekčním tlakům. Evoluce je definovaná jako změna ve frekvenci alel v populaci napříč generacemi. Předpokládá se, že jedinci s geny zajišťujícími efektivnější obranu mají selekční výhodu, což vede k diverzifikaci imunitních reakcí mezi populacemi. Kromě adaptivní evoluce probíhá i neutrální evoluce, při níž ke změnám ve frekvenci alel dochází náhodně, bez přímého selekčního tlaku. Přesto však přispívá ke genetické variabilitě imunitních prvků (Black & Gibson, 1974). Imunitní odpověď musí být nejen účinná, ale i energeticky udržitelná. Evoluce proto neoptimalizuje pouze samotnou obranyschopnost, ale i rovnováhu mezi imunitní funkcí, energetickými náklady a dalšími důležitými procesy, jako je například růst (Urlacher et al., 2018). Tento neustálý vývoj imunitních strategií umožňuje organismům dlouhodobě udržovat optimální evoluční zdatnost. Jednotlivé mechanismy, pomocí kterých může probíhat evoluce imunity, popisují v následujících podkapitolách.

3.1. Adaptace hostitele k prostředí, včetně patogenů

Organismy jsou těsně propojeny s prostředím, které významně ovlivňuje jejich fyziologii, chování a evoluční úspěch. Schopnost přizpůsobit se abiotickým i biotickým faktorům je velmi důležitá pro přežití. Imunitní odpověď například může být modulována sezónními změnami (Nelson, 2004), dostupností potravy (Boots, 2011) nebo rizikem predace (Navarro et al., 2004). Dynamika interakcí mezi organismem a prostředím často vede k fenotypové plasticitě, která umožňuje flexibilní přizpůsobení bez potřeby genetických změn. Interakce s prostředím je zásadní při utváření imunitní odpovědi a průběhu infekce, přičemž heterogenita stanovišť ovlivňuje například expresi imunitních genů nebo efektivitu obranných mechanismů (Gervasi et al., 2015; Paull et al., 2012). Lidská činnost, jako je fragmentace stanovišť, urbanizace a intenzivní zemědělství, narušuje přirozené prostředí a indukuje stresové reakce, které mohou potlačovat imunitní funkce a zvyšovat náchylnost k patogenům (Acevedo-Whitehouse &

Duffus, 2009). Identifikace imunologických fenotypů spojených s biologickou zdatností je nutná pro pochopení adaptivní plasticity imunitního systému. Metody, jako je přenos jedinců mezi odlišnými prostředími, což bylo popsáno Kinnison et al. (2008), lze rozšířit i na analýzu přizpůsobivosti imunity. Tento přístup umožňuje kvantifikovat dynamiku adaptace na nové prostředí prostřednictvím změn v expresi imunitních genů nebo aktivaci specifických obranných mechanismů.

3.2. Koevoluce hostitel–patogen

Interakce mezi hostiteli a patogeny představují kontinuální koevoluční konflikt, často popsaný jako „závody ve zbrojení“ (Dawkins et al., 1997). Koevoluce, definovaná jako vzájemná evoluční změna interagujících druhů (Thompson, 2009), je jedním ze základních procesů, které formují biologickou rozmanitost. Změny v alelových frekvencích v jedné populaci ovlivňují selekční tlaky v jiné, což vede k recipročním adaptacím. Tento proces je dynamický – výhody konkrétních genů se mění v čase i prostoru, a genetická varianta, která je prospěšná v jedné situaci, může být nevýhodná v jiné (Woolhouse et al., 2002). Koevoluční proces je formován kombinací genetických faktorů a environmentálních vlivů, které společně určují evoluční trajektorii jejich interakcí (Brunner & Eizaguirre, 2016). Imunitní systém hostitele slouží jako primární bariéra proti replikaci a přenosu patogenů, čímž zásadně ovlivňuje výsledek interakcí. Imunita vytváří selekční prostředí, které nutí patogeny k vývoji únikových mechanismů, jako je ovládnutí nebo potlačení imunitních reakcí (McKeever, 2009; Schmid-Hempel, 2008). Tento proces přispívá k vzájemné evoluční diverzifikaci – zatímco parazité rozvíjejí nové strategie infekce, hostitelé paralelně vybírají optimální metody obrany. Imunita ale není univerzální pro všechny – mechanismy poskytující odolnost vůči jednomu patogenu, mohou zvýšit náchylnost k jiným infekcím (Bradley & Jackson, 2008).

Antagonistická koevoluce je založena na protichůdných zájmech: to, co zvyšuje fitness patogenu, obvykle snižuje fitness hostitele, a naopak. Nejčastěji používaným mikrobiálním systémem pro studium antagonistické koevoluce jsou bakterie a virulentní fágy (Buckling & Rainey, 2002). Tento těsný vztah je také charakterizován vzájemnou evolucí rezistence hostitele a infekčnosti parazitů. Například výzkum zaměřený na parazitické houby a jejich hmyzí hostitele ukázal, že koevoluce mezi patogeny a hostiteli může vést k funkčním posunům a diverzifikaci efektorových molekul, jako jsou proteázy parazitu a odpovídající inhibitory hostitele (Joop & Vilcinskas, 2016). Ještě jedním příkladem pro společnou evoluci s hostitelem jsou různé druhy parazitických helmintů, kteří dlouhodobě vyvíjeli mechanismy pro blokování a regulaci imunitní odpovědi hostitelů. Experimentálně bylo prokázáno, že přítomnost helmintů může mít pozitivní vliv na zdravotní stav pacientů s roztroušenou sklerózou, což ilustruje význam koevolučních vztahů pro imunitní homeostázu. Helminti stimulují tvorbu regulačních T buněk a produkci protizánětlivých cytokinů, čímž tlumí přehnané imunitní reakce hostitele (Correale & Farez, 2007). V nedávném výzkumu byla pomocí genomové analýzy ale odhalena absence fylogenetické

koevoluce mezi hlísticemi a jejich hostiteli, avšak výzkumný tým identifikoval sedm párů koevoluujících proteinů účastnících se imunitních interakcí (Hu et al., 2021).

Koevoluce mezi hostiteli a patogeny však není omezena pouze na přímé interakce mezi těmito dvěma skupinami. Nedávné studie naznačují, že mikrobiom hostitele může sloužit jako orientační bod pro parazity při hledání vhodného hostitele. Namísto tradičního modelu přímé koevoluce hostitele a patogenu se předpokládá, že parazité mohou manipulovat mikrobiomem, který hraje klíčovou roli v jejich interakcích (Fredensborg et al., 2020; Lutz et al., 2022). To ukazuje, že vzájemná evoluce neprobíhá pouze mezi hostitelem a patogenem, ale také mezi těmito organismy a jejich mikrobiálním prostředím. Navíc, koevoluce neprobíhá izolovaně – geografická mozaika koevoluce (Thompson, 1999) popisuje, jak se interakce liší mezi populacemi v závislosti na místních podmínkách. Experiment s populacemi háďátka obecného a jeho bakteriálního parazita *Bacillus thuringiensis* ukázal, že koevoluce může generovat různé lokální adaptační vzorce v závislosti na populaci, což odpovídá této teorii geografické mozaiky (Schulte et al., 2011).

3.3. Koevoluce hostitel–mikrobiom

Mikrobiota hraje zásadní roli v normálním fungování imunitního systému, metabolismu a obraně proti patogenům. Organismus existuje v přímé a často mutualistické komunikaci se svými mikrobiálními symbionty, přičemž jejich interakce může ovlivňovat nejen metabolismus a imunitní odpověď hostitele, ale i jeho celkovou zdatnost. To znamená, že přirozený výběr působí nejen na genom hostitele, ale i na funkční vlastnosti jeho mikrobiomu. Právě na tomto základě byl navržen koncept holobionta – souboru tvořeného hostitelem a jeho mikrobiálními společníky – jako potenciální jednotky selekce (Zilber-Rosenberg & Rosenberg, 2008). Evolučně výhodné jsou takové kombinace hostitel-mikrobiom, které zvyšují přežívání a reprodukční úspěch a mohou být stabilně předávány mezi generacemi, buď vertikálním přenosem, nebo prostřednictvím selektivní kolonizace z prostředí.

Evoluční vývoj umožnil hostiteli rozlišovat mezi škodlivými a prospěšnými mikroorganismy v závislosti na jejich ekologickém a fyziologickém kontextu (Round et al., 2011). Symbiotické mikroorganismy, které nejsou imunitním systémem eliminovány, se často neomezují pouze na pasivní existenci, ale aktivně se podílejí na fyziologických procesech hostitele. Rozlišování mezi parazity a mutualisty však není vždy jednoznačné – mikrobiální role se může měnit v závislosti na lokalizaci v těle, koncentraci mikroorganismu nebo fyziologickém stavu hostitele. Hostitel a jeho mikrobiota tak tvoří dynamický, ekologicky propojený superorganismus, jehož fungování je výsledkem koevoluce obou složek (Eberl, 2010). Úzké propojení hostitele a jeho mikrobioty představuje vzájemně prospěšný vztah. Mikrobi získávají stabilní prostředí a přístup k živinám. Například oligosacharidy v mateřském mléce člověka nejsou stravitelné pro novorozence, ale slouží jako zdroj živin pro bakterie rodu *Bifidobacterium*, čímž podporují jejich kolonizaci a zároveň prospívají výživě kojenců (Zivkovic et al.,

2011). Hostitel na oplátku získává řadu výhod plynoucích z činnosti symbiotických mikroorganismů. Mikrobiota se podílí na regulaci epiteliální homeostázy hostitele (Buchon et al., 2009) a chrání ho proti patogenům (Benson et al., 2009; Servin, 2004). Významným fenoménem je fylosymbióza, kdy složení mikrobiomu koreluje s fylogenetickou příbuzností hostitelů – blízké příbuzné druhy sdílejí více stejných bakteriálních druhů (Brucker & Bordenstein, 2012).

S rozvojem metod pro sekvenování a bioinformatickou analýzu komplexních mikrobiálních komunit se výrazně rozšířily možnosti, jak zkoumat interakce mezi mikrobiotou a hostitelem. Studie, jako je „Projekt lidského mikrobiomu“ (Turnbaugh et al., 2007), vytvořily základní rámec pro systematické mapování složení a variability mikrobiomu napříč různými jedinci, populacemi i částmi těla. Tento nový přístup otevírá prostor pro aplikaci evolučních principů – například k pochopení toho, jak se tyto interakce vyvíjely v čase, jaké selekční tlaky formují složení mikrobiomu, nebo jak se u hostitele vyvíjí tolerance vůči určitým mikrobiálním skupinám. Právě propojení evoluční perspektivy s detailními daty o mikrobiomu umožňuje lépe pochopit, proč je imunitní systém nastavený tak, aby některé mikroorganismy toleroval a jiné eliminoval, a jak se tato rovnováha v čase mění.

4. Koncepty evoluční imunologie

Evoluční imunologie umožňuje pochopit, jak imunitní odpovědi vznikají, vyvíjejí se a jak jsou ovlivněny ekologickými a evolučními faktory. Základním konceptem, který pomáhá vysvětlit tyto evoluční dynamiky, je teorie životní historie (angl. *Life history theory*), která popisuje kompromisy mezi investicemi do reprodukce a přežití. Podle této teorie mají druhy s dlouhou dobou vývoje tendenci upřednostňovat robustnější adaptivní imunitu, zatímco druhy s rychlým reprodukčním cyklem spoléhají více na okamžitě dostupné imunitní mechanismy (Sheldon & Verhulst, 1996). Tento princip evolučních kompromisů lze aplikovat například na pochopení dynamiky biologických invazí, kde invazní druhy často čelí nutnosti vyvažovat investice do imunity a schopnosti šíření. Nepůvodní druhy fungují jako přenašeči patogenů nebo jejich rezervoáry, čímž oslabují odolnost původních společenstev (Wyatt et al., 2008). Invazní druhy se totiž mohou přizpůsobit novým podmínkám, což vede k nové selekční dynamice, která ovlivňuje nejen jejich imunitní odpovědi, ale i schopnost šíření. Takový trade-off se projevuje například v případě invazních ropuch obrovských v Austrálii (Brown et al., 2015). Výzkum ukázal, že jedinci na čele invaze vykazují vylepšené fagocytární funkce, ale za cenu nižší rychlosti usazování. Tento kompenzační mechanismus ukazuje, že investice do zlepšené imunity mohou omezovat jiné životní strategie, což je klasický příklad kompromisu v rámci evoluční imunologie.

Podobné principy kompromisů a adaptací lze vysledovat i na úrovni samotných imunitních genů a reakcí. V průběhu evoluce jsou upřednostňovány ty genetické varianty a typy imunitních odpovědí, které nejlépe odpovídají selekčním tlakům daného prostředí. Právě tyto důležité koncepty jsou podrobněji rozebrány v následujících podkapitolách.

4.1. Evoluce imunitních genů

Důležitým cílem evoluční imunologie je porozumět genetickým základům variability imunitních reakcí mezi jedinci i druhy (Vinkler et al., 2023). Tato variabilita je výsledkem dlouhodobého působení různých selekčních tlaků, které formovaly rozmanitost genů odpovědných za imunitní odpověď. Například výzkum protivirové cGAS–STING dráhy ukázal, že hodně genů zapojených do imunitní odpovědi vznikly dávno před vznikem obratlovců a rychle se diverzifikovaly mezi různými liniemi živočichů. Zatímco základní signální komponenty jako STING zůstaly částečně konzervované, efektorové geny vykazují výraznou druhovou specifitu, což odráží evoluční závod mezi hostitelem a virem. Tento proces vedl ke vzniku nových, často nepřibuzných, ale funkčně podobných imunitních mechanismů u různých druhů (Imler et al., 2024). Imunogenetika jako vědecký směr zkoumá, jak genetická struktura ovlivňuje fungování imunitního systému.

Hlavní histokompatibilní komplex (MHC) je základním prvkem imunitního systému obratlovců, který rozpoznává a prezentuje cizí antigeny, čímž spouští adaptivní imunitní odpověď (Snell, 1981). Studium *MHC* genů představuje modelový přístup k výzkumu evoluce imunitních genů, protože tyto geny vykazují mimořádný polymorfismus (Kelley et al., 2005). Vysoká nukleotidová diverzita je přitom soustředěna zejména v peptid-vázající oblasti (PBR) molekul MHC třídy I a II, která je přímo odpovědná za vazbu antigenu. Jedním ze zásadních principů je, že genetická variabilita je udržována selekčními tlaky ze strany patogenů, především prostřednictvím negativní frekvenčně závislé selekce, kdy vzácnější alely poskytují výhodu v imunitní odpovědi, protože na ně nejsou patogeny dobře adaptovány (Borghans et al., 2004). Tento mechanismus byl například prokázán u hlodavců, kde vyšší diverzita parazitů korelovala s větší alelickou diverzitou *MHC II*, což naznačuje, že parazité mohou aktivně udržovat genetickou variabilitu těchto genů (Goüy de Bellocq et al., 2008). Přestože se *MHC* geny dlouho používaly jako hlavní model v evoluční imunologii, dnešní výzkum naznačuje, že pro plné pochopení imunitní rozmanitosti v přírodních populacích nestačí studovat jen je (Acevedo-Whitehouse & Cunningham, 2006). Moderní přístupy zahrnují široké srovnání mnoha různých imunitních genů napříč celým genomem. Například podle analýzy 63 ptačích druhů bylo zjištěno, že geny *TLR* podléhají silné pozitivní selekce. Výzkumný tým identifikoval 306 pozitivně selektovaných oblastí, z nichž 54 demonstruje konvergentní evoluci se savčími TLR, což odhaluje paralelní molekulární adaptace na podobné patogenní tlaky (Velová et al., 2018). Výzkum na hraboši mokřadním ukázal, že genetická variabilita cytokinů (IL-1 β , IL-2, IL-12 β) představuje další významný zdroj individuální variability imunitních funkcí a rezistence k patogenům v přirozených populacích (Turner et al., 2011).

Tento posun ke studiu různých imunitních genů umožňuje hlubší pochopení komplexních imunitních strategií a jejich evoluce v kontextu odlišných selekčních tlaků a ekologických podmínek. Studium evoluce imunitních genů ukazuje, jak genetická rozmanitost imunitních genů vzniká a jak ovlivňuje

funkce imunity. Vedle genetických adaptací, ale existují i funkční a fyziologické rozdíly v tom, jakým způsobem imunitní systém s patogeny interaguje. Právě těmto strategiím se věnuje následující část.

4.2. Evoluce imunitních reakcí

4.2.1 Rezistence a tolerance

Studium evoluce imunitních reakcí se zaměřuje na to, jak jsou geny využívány v rámci obranných mechanismů. Jedním ze základních konceptů současné evoluční imunologie je rozlišení mezi dvěma strategiemi – rezistencí a tolerancí vůči infekci. Tyto strategie jsou často vnímány jako komplementární mechanismy, které organismu umožňují přežít v prostředí s různými druhy patogenů a symbiontů. Z evolučního hlediska se předpokládá, že výběr mezi těmito strategiemi závisel na ekologickém kontextu, virulenci patogenu a životní historii hostitele, a právě tato variabilita je předmětem současného výzkumu. Rezistence umožňuje hostiteli snížit nebo eliminovat množství patogenů, čímž negativně ovlivňuje jejich fitness. Tento selekční tlak pak stimuluje evoluční adaptace na straně patogenů, které se snaží obranné mechanismy hostitele obejít, což vede k tzv. koevolučním závodům mezi hostitelem a parazitem (Woolhouse et al., 2002). Naproti tomu tolerance patogeny přímo neeliminuje, ale snižuje škody způsobené infekcí v hostitelském organismu. Jelikož přímo neovlivňuje fitness parazita, nevyvolává selekční tlak vedoucí k jeho adaptaci, a tudíž by neměla vyvolávat reciproční selekci (Råberg et al., 2008). Právě otázka, jaké ekologické a evoluční faktory určují preferenci jedné ze strategií a jak se tyto přístupy uplatňují v různých typech imunitních odpovědí, představuje jedno z hlavních témat současné evoluční imunologie.

Obě strategie ovlivňují epidemiologii infekčních nemocí, ale odlišným způsobem. Zatímco rezistence snižuje prevalenci patogenu v populaci hostitelů, tolerance ji může zachovávat, nebo dokonce zvyšovat, protože umožňuje přežití infikovaných jedinců, kteří mohou dále šířit infekci (Roy & Kirchner, 2000). V rámci populací existuje značná variabilita v imunokompetenci mezi jednotlivci, která ovlivňuje, zda se hostitel spíše brání infekci nebo ji toleruje. Například populace hýla mexického v oblastech s dlouhou historií expozice *Mycoplasma gallisepticum* vykazují vyšší toleranci vůči infekci než populace, které této nákaze dříve nebyly vystaveny (Adelman et al., 2013). Strategická volba mezi rezistencí a tolerancí závisí na nákladech a přínosech jednotlivých mechanismů. Vzhledem k zásadnímu dopadu těchto dvou strategií na ekologii a evoluci hostitelsko-parazitických interakcí je důležité rozlišovat mezi jejich rolami a účinky. Někdy může být tolerance výhodnější než rezistence, pokud je imunitní odpověď příliš nákladná nebo škodlivá pro organismus. Uznání tolerance jako alternativní obranné strategie otevírá nové možnosti v terapeutických přístupech k infekčním onemocněním (Medzhitov et al., 2012). Strategie podporující rezistenci však může urychlovat eliminaci patogenů a proto optimální vyvážení těchto mechanismů je nutné pro pochopení dynamiky infekcí a vývoj účinných zásahů proti chorobám (Restif & Koella, 2004).

4.2.2 Inbrední deprese

Inbreeding neboli příbuzenské křížení je proces, který vede k postupnému snížení genetické variability v populaci, což má přímý dopad na její zdatnost. Tento jev je dlouhodobě známý a prokázáný u mnoha přirozeně se množících druhů, kde vede k negativním důsledkům pro jejich zdraví a schopnost přežít. Inbrední deprese, označovaná také jako ztráta zdatnosti v důsledku inbreedingu, vede k expresi recesivních alel, které by za normálních okolností zůstaly potlačeny u heterozygotů (Charlesworth & Willis, 2009). Tyto recesivní alely často kódují geny, které mají negativní dopad na různé fyziologické funkce, včetně imunitního systému. Hlavním mechanismem inbrední deprese je právě zvýšená homozygotnost, která zvyšuje pravděpodobnost, že jedinci budou dědit stejné recesivní alely od obou rodičů, což vede k jejich expresi. U volně žijících druhů to znamená, že inbreeding může vést k oslabení schopnosti jednotlivců rozpoznávat a reagovat na patogeny, což má vážné důsledky pro celkovou rezistenci vůči infekcím. Například genomová analýza u koz plemene Murciano-Granadina ukázala, že dokonce nízká úroveň inbreedingu může negativně ovlivnit funkci imunitního systému. Byly identifikovány čtyři oblasti na chromozomech 8 a 25, kde zvýšená homozygotnost souvisela s projevy inbrední deprese, a tyto oblasti obsahovaly důležité geny podílející se na imunitní odpovědi (Luigi-Sierra et al., 2022). Dalším příkladem je vysoce inbrední populace rypoše lysého, u které se během koronavirové infekce ukázalo, že jedinci s vysokým koeficientem inbreedingu měli více než trojnásobné riziko úmrtí oproti méně příbuzným jedincům (Ross-Gillespie et al., 2007). Tento výzkum ukazuje, že ztráta genetické diverzity v důsledku inbreedingu může zvýšit náchylnost organismů k infekčním chorobám, a to i v případě, že symptomy inbrední deprese nebyly patrné.

Inbrední deprese je obzvláště patrná v případě malých a izolovaných populací, kde je genetická variabilita omezená a příbuzenské křížení je častější. Tyto populace jsou náchylné k akumulaci škodlivých alel, což omezuje jejich adaptivní potenciál a schopnost reagovat na změny v prostředí. Tento jev je často pozorován u druhů, které se nacházejí v neustále se zmenšujících nebo fragmentovaných prostředích, což znamená, že inbreeding se stává nezbytnou součástí jejich reprodukčních strategií. Vzhledem k těmto negativním důsledkům je důležité zaměřit se na ochranu a management genetické variability, zejména v ohrožených populacích.

4.2.3 Heterozygotní výhoda

Heterozygotní výhoda je klíčovým faktorem pro stabilizaci imunitní odpovědi a zajištění adaptivní kapacity druhů vůči infekčním tlakům. Na rozdíl od inbrední deprese, která vede k negativním důsledkům při ztrátě genetické variability, heterozygotní výhoda ukazuje, jak přítomnost různých alel v jedinci může být prospěšná pro jeho přežití a reprodukční úspěch. Tento fenomén je zvláště významný v případě genů, které jsou přímo zapojeny do imunity. Heterozygoti v *MHC* genech mají schopnost rozpoznat širší spektrum patogenů, což jim poskytuje selektivní výhodu. Tento princip je dobře

ilustrován u různých druhů, například ve výzkumu na myších. Ty byly vystaveny infekci několika kmeny *Salmonella* a *Listeria*. Výsledky ukázaly, že heterozygoti měli vyšší přežití a přírůstek hmotnosti než homozygoti a lépe odstraňovali chronickou infekci (Penn et al., 2002). Příkladem heterozygotní výhody u lidí je výzkum na více než 6 000 HIV-1 infikovaných jedincích. Výsledky ukázali, že HLA heterozygoti vykazují širší spektrum HIV-1 peptidů prezentovaných jejich *HLA* alelami třídy I, což přispívá k lepší kontrole infekce. Zároveň jedinci mají vyšší diverzitu virových sekvencí, zejména u *HLA-B* heterozygotů, což naznačuje silnější evoluční tlak vyvíjený heterozygotní imunitní odpovědí (Arora et al., 2020).

Heterozygotní výhoda je tedy nejen klíčovým mechanismem pro zajištění odolnosti populací vůči patogenům, ale také pro udržení genetické diverzity. V porovnání s inbrední depresí, která vede k negativnímu výběru recesivních alel a snížení imunitní kompetence, heterozygotní výhoda ukazuje, jak genetická rozmanitost může být prospěšná pro přežití a adaptaci.

5. Metodologie

5.1. Teoretické modely

Evoluční imunologie může používat teoretické modely k predikci imunitních strategií organismů. Modely se staly klíčovým nástrojem pro pochopení dynamiky imunitních odpovědí, šíření patogenů a genetických variací imunitních genů. Různé typy modelů se aplikují na různé úrovně biologické organizace, od molekulárních procesů přes jednotlivé organismy až po celé populace a společenstva.

Matematické modelování infekční dynamiky (např. SIR modely a jejich rozšíření) se často využívají ke sledování evoluce virulence a transmisibility patogenů v závislosti na imunitní odezvě hostitele. Například Hall (2019) pomocí matematické simulace ukázal, že prostředí bohaté na zdroje může synchronizovat infekční cykly u hostitelů, čímž dochází ke snížení efektivity šíření patogenů, protože se omezují možnosti reinfekce. Tento model naznačuje, že množství zdrojů v prostředí může být klíčovým faktorem pro kontrolu šíření infekcí v populaci. Dalším zajímavým příkladem je výzkum Ejsmonda a Radwana (2015), kteří vytvořili matematický model založený na hypotéze Červené královny (angl. *Red Queen Hypothesis*) a selekci ve prospěch heterozygotů. Při vysoké míře mutací patogenů převažuje koevoluční dynamika Červené královny, která prostřednictvím negativní frekvenčně závislé selekce udržuje vysoký polymorfismus MHC, protože vzácné alely poskytují výhodu vůči adaptovaným patogenům. Naopak při nízké mutační rychlosti dominuje selekce ve prospěch heterozygotů, což zvyšuje imunitní variabilitu, ale postupně vede ke snížení polymorfismu, protože se zvýhodňují stabilní kombinace alel.

Metaanalýzy představují další důležitý nástroj syntézy dat napříč studiemi, který umožňuje identifikovat obecné trendy a testovat hypotézy o vlivu environmentálních a behaviorálních faktorů na imunitní

odpověď. Také umožňují identifikovat vztahy mezi podmínkami prostředí a imunitní odpovědí, přičemž zohledňují fylogenetickou příbuznost hostitelů a metodologickou variabilitu studií. Například Messina et al. (2018) prokázali pomocí metaanalýzy, že odlesňování a narušení přirozených stanovišť souvisí se zvýšením hladin stresových hormonů a změnám imunitních parametrů u ptáků a savců, přičemž nejvýraznější efekty byly pozorovány po holosečných těžbách. V oblasti aplikace teoretických modelů a metaanalýz je také zajímavý výzkum Siddiqui et al. (2022), který se zaměřil na vliv tepelného stresu na zdraví kur domácích. Metaanalýza ukázala, že tepelný stres snížil přírůstek hmotnosti brojlerů o 35 % a zároveň zvýšil hladiny IgA/IgG, což korelovalo s vyšší úmrtností. Tento výzkum je příkladem toho, jak mohou být metaanalýzy použity k identifikaci faktorů ovlivňujících imunologickou odpověď u zvířat chovaných pro produkci potravin, což má důsledky pro welfare a produktivitu hospodářských zvířat.

5.2. Molekulární genetik

Studium molekulární genetiky v rámci evoluční imunologie umožňuje identifikaci genetických mechanismů zodpovědných za variabilitu imunitních strategií napříč druhy i populacemi. Moderní metody přinášejí detailnější pohled na funkční diverzitu imunitních odpovědí a jejich evoluční dynamiku, čímž pomáhají identifikovat hlavní selekční tlaky působící na imunitní geny.

5.2.1 Genomika a Metagenomika

Genomika a metagenomika hrají zásadní roli ve studiu evoluční imunologie, protože umožňují sledovat genetické variace, které formují imunitní funkce mezi jedinci, populacemi i druhy. Jednonukleotidový polymorfismus (SNP) představuje nejčastější formu genetické variability, která může ovlivňovat expresi genů, kódujících klíčové komponenty imunitního systému. Výzkum Wurfela et al. (2008) prokázal, že konkrétní genetická varianta TLR1 významně ovlivňuje imunitní odpověď a klinický průběh sepse. Nositelé G-alely tohoto polymorfismu vykazují zvýšenou expresi TLR1 receptoru na povrchu buněk, což vede k nadměrné aktivaci NF- κ B dráhy a silnější zánětlivé reakci. Tato geneticky podmíněná hyperreaktivita se klinicky projevuje vyšším rizikem orgánového selhání, rozvoje ARDS (syndrom akutní dechové tísně) a častějšími grampozitivními infekcemi. Podobné poznatky ukazují, jak i drobné genetické rozdíly mezi jedinci mohou mít zásadní dopady na fungování imunitního systému. Pro hlubší porozumění vztahům mezi genetickými variantami a imunitní funkcí jsou klíčové rozsáhlé studie asociací v celém genomu (GWAS, angl. *Genome-wide association study*), které odhalují SNP spojené s predispozicí k nemocem a reakcí na patogeny. Například Ovsyannikova et al. (2012) identifikovali etnicky specifické genetické varianty (např. *MKX* u Afroameričanů, *PCDH15* u Hispánců), které jsou asociovány s hladinami protilátek po očkování proti neštovicím. Tyto poznatky mají praktické využití při vývoji personalizovaných očkovacích strategií zohledňujících genetickou diverzitu populací.

Rozvoj metagenomiku umožnil sekvenování DNA izolované z různých studovaných prostředí. Tento přístup pomáhá například analyzovat složení mikrobiomu bez nutnosti kultivace jednotlivých

mikroorganismů, což je zásadní pro pochopení jeho vlivu na imunitní odpověď hostitele. Pomocí metagenomických přístupů bylo prokázáno, že složení střevní mikrobioty může významně ovlivňovat expresi imunitních genů u ryb. Fuess et al. (2021) zjistili, že mikrobiální diverzita a přítomnost specifických bakteriálních taxonů ve střevě tříostné koljušky koreluje s hladinami exprese genů spojených s funkcí makrofágů a B lymfocytů. Tyto změny v mikrobiomu mohou ovlivnit nejen lokální, ale i systémovou imunitní odpověď, včetně imunitních orgánů vzdálených od střeva.

Celkově tak genomické a metagenomické přístupy poskytují klíčové informace o tom, jak se imunitní variabilita vyvíjí a zároveň napomáhají navrhovat strategie pro studium této variability a jejích důsledků.

5.2.2 Epigenetika

Epigenetika studuje změny v genové expresi, které nejsou způsobeny změnami v samotné sekvenci DNA. Mezi hlavní epigenetické mechanismy patří metylace DNA, modifikace histonů a regulace genové exprese pomocí nekódujících RNA (např. mikroRNA). Tyto procesy umožňují organismům pružně reagovat na patogeny a další stresové faktory, a přitom zachovat genetickou informaci beze změn. Jedním ze zajímavých jevů je transgenerační imunitní priming (TGIP), při němž rodičovská generace přenáší potomkům imunitní funkce na základě svých předchozích interakcí s patogeny. Tento mechanismus ukazuje na schopnost epigenetických modifikací překračovat generace a zprostředkovávat adaptivní výhody v patogenně zatíženém prostředí (Grindstaff et al., 2003; Moret, 2006).

Epigenetické modifikace často ovlivňují expresi genů zapojených do vrozené imunity, jako jsou geny kódující *pattern recognition receptor* (PRR), cytokiny nebo antimikrobiální peptidy (AMPs). Tyto geny jsou důležité pro detekci patogenů, aktivaci zánětlivých drah a eliminaci mikroorganismů. Například demethylace promotoru genu *IFN-γ* podporuje diferenciaci Th1 buněk, což zajišťuje stabilní expresi cytokinů (Lee et al., 2009). Naopak zvýšená metylace promotoru genu TLR2, prokázaná u pacientů s aktivní tuberkulózou, vedla ke snížené expresi tohoto receptoru a oslabené imunitní odpovědi (Chen et al., 2014). Začlenění epigenetiky do evolučních modelů otevírá nové perspektivy výzkumu v medicíně, veterinární imunologii i zemědělství. Rostoucí počet studií potvrzuje, že epigenetické mechanismy mohou přispívat k evoluci rezistence k léčivům (Ghosh et al., 2020; Patra et al., 2022). Právě proto je důležité tyto procesy chápat v širším evolučním kontextu: studium epigenetických změn z pohledu evoluční imunologie může pomoci identifikovat nové terapeutické cíle, predikovat vývoj rezistentních populací a vyvíjet strategie, jak těmto jevům předcházet nebo je účinně potlačovat.

5.3. Molekulární fenotyp a funkční imunologie

Novým trendem v evoluční imunologii je zaměření na studium molekulárního fenotypu, tedy skutečných produktů imunitních genů a jejich funkčních projevů. Ne každý genový rozdíl se totiž projeví funkčně, a právě molekulární fenotyp umožňuje odhalit ty změny, které mají reálný biologický význam. Například analýza změn v povrchových fyzikálně-chemických vlastnostech TLR4 a TLR5

(jako je distribuce náboje nebo posttranslační modifikace) u ptáků čeledi sýkorovití odhalila adaptivní změny a konvergentní evoluci funkčně významných míst v proteinech (Těšický et al., 2020). Snaha chápat nejen samotnou genetickou informaci, ale i její projevy na molekulární a funkční úrovni představuje zásadní posun v moderní evoluční imunologii. Metody, jako jsou proteomika a transkriptomika umožňují propojit genetickou variabilitu s konkrétními biologickými funkcemi a lépe porozumět tomu, jak genetické rozdíly ovlivňují imunitní odpověď.

Rychlý pokrok v technologiích vysoce výkonného sekvenování způsobil revoluci v rozsahu dostupné molekulární informace pro evoluční biologické studie. Kombinace transkriptomických a proteomických metod představuje komplexní nástroj pro studium imunity. Transkriptomika, zkoumající expresi genů prostřednictvím RNA, umožňuje nejen určit, které geny jsou aktivní v určitém čase a za určitých podmínek, ale také detailně analyzovat variabilitu imunitních reakcí na úrovni tkání i jednotlivých buněk (Guslund et al., 2020; Huang et al., 2021). Rozsáhlé transkriptomické databáze, včetně údajů z nemodelových organismů, významně rozšířily naše chápání evolučních mechanismů imunity (Mukherjee et al., 2025). Transkriptomické přístupy mají široké uplatnění nejen ve výzkumu živočišné imunologie, ale i v dalších oborech, například v ekologii infekčních chorob nebo biomedicíně. Například analýza transkriptomu plné krve u lidí ukázala, že rozdíly ve stravě mohou ovlivňovat expresi genů zapojených do zánětlivých drah a imunitní regulace. Holt et al. (2009) ukázali, že vyšší konzumace ovoce a zeleniny u adolescentů souvisí s nižšími hladinami zánětlivých markerů a s nižším oxidačním stresem. Podobně, Christensen et al. (2020) zjistili, že u mužů strava, obsahující maso, negativně asociovala s menším počtem genů zapojenými do metabolismu a zánětlivých reakcí, zatímco u vegetariánů byl zaznamenáván nižší podíl monocytů v krvi.

Proteomika doplňuje tento pohled analýzou exprese proteinů během imunitní odpovědi. Kvantifikace klíčových imunitních molekul, jako jsou například cytokiny, je však náročná kvůli jejich nízké koncentraci, a často vyžaduje specificky cílené metody detekce. Multiparametrická průtoková cytometrie (angl. *multiparametric flow cytometry*) umožňuje detekci cytokinů na úrovni buněčné populace, zatímco například ELISpot (angl. *Enzyme-Linked Immuno Spot Assay*) test pomáhá detekovat sekreci cytokinů jednotlivými buňkami (Sachdeva & Asthana, 2007). Existují ještě alternativní metody pro měření cytokinů u nemodelových organismů. Q-PCR (kvantitativní PCR) umožňuje měření úrovně exprese konkrétního cytokinového genu a ELISA (angl. *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*), což je metoda založená na detekci specifických cytokinů v biologických vzorcích, například ve vzorcích krve nebo tkání. I když ELISA vyžaduje specifické protilátky pro každý cytokin, je to efektivní způsob, jak kvantifikovat množství přítomných cytokinů (Zimmerman et al., 2014).

6. Modely evoluční imunologie

Studium evoluce imunity vyžaduje vhodné modelové organismy, které umožňují testování hypotéz napříč různými taxonomickými skupinami, prostředími a evolučními měřítky. Různé modely přinášejí specifické výhody – například přístupnost k terénnímu nebo laboratornímu výzkumu, dostupnost genetických dat či specifické ekologické interakce. V tabulce č. 2 jsou shrnuty vybrané modelové organismy.

Model	Oblast výzkumu	Referenční studie
Lachtan mořský (<i>Zalophus wolfebaeki</i>)	Ekoimunologie	Brock et al., 2013
Hraboš mokřadní (<i>Microtus agrestis</i>)	Ekoimunologie	Jackson et al., 2011
Pěnkavka prostřední (<i>Geospiza fuliginosa</i>)	Ekoimunologie	Lindström et al., 2004
Vrabeč domácí (<i>Passer domesticus</i>)	Ekoimunologie	Kernbach et al., 2019
	Makroimunologie, komparativní imunologie	Martin et al., 2004
Vřešťan pláštíkovaný (<i>Alouatta palliata</i>) Chápan středoamerický (<i>Ateles geoffroyi</i>) Malpa kapucínská (<i>Cebus imitator</i>) Kotul rudohřbetý (<i>Saimiri oerstedii</i>)	Ekologie nemocí, komparativní imunologie	Niehaus et al., 2020
Strnavec bělokorunkatý (<i>Zonotrichia leucophrys</i>)	Makroimunologie	Owen-Ashley et al., 2008
Sýkora modřínka (<i>Parus caeruleus</i>) Strnavec zpěvný (<i>Melospiza melodia</i>)	Makroimunologie, komparativní imunologie	Hasselquist, 2007
Tučňák Humboldtův (<i>Spheniscus humboldti</i>) Tučňák magellanský (<i>Spheniscus magellanicus</i>)	Populační genetika	Sallaberry-Pincheira et al., 2016
Ovce Soya (<i>Ovis aries</i>)	Populační genetika	Huang et al., 2022
Norník rudý (<i>Myodes glareolus</i>) Myšice lesní (<i>Apodemus flavicollis</i>)	Populační genetika	Tschirren et al., 2012
Čtverzubec rudoploutvý (<i>Takifugu rubripes</i>) Dánio pruhované (<i>Danio rerio</i>) Kapr obecný (<i>Cyprinus carpio</i>) Pstruh duhový (<i>Onchorhynchus mikiss</i>)	Komparativní imunologie	Palti, 2011
Octomilka obecná (<i>Drosophila melanogaster</i>)	Koevoluce hostitel – mikrobiom	Buchon et al., 2009
Ropucha obrovská (<i>Rhinella marina</i>)	Studium invaze	Brown et al., 2015
Myš čtyřpruhá (<i>Rhabdomys pumilio</i>) Pískomil chlupatý (<i>Gerbillurus pabea</i>)	Evoluce imunitních genů – studium MHC, komparativní imunologie	Goüy de Bellocq et al., 2008
Hraboš mokřadní (<i>Microtus agrestis</i>)	Evoluce imunitních genů	Turner et al., 2011
Hýl mexický (<i>Haemorrhous mexicanus</i>)	Evoluce imunitních reakcí – studium tolerance, komparativní imunologie	Adelman et al., 2013
Rypoš lysý (<i>Heterocephalus glaber</i>)	Inbrední deprese	Ross-Gillespie et al., 2007
Člověk (<i>Homo sapiens</i>)	Koevoluce hostitel – mikrobiom	Benson et al., 2009
	Vznik chronických onemocnění	Ilich et al., 2014

	Heterozygotní výhoda	Arora et al., 2020
	Studium genomu	Ovsyannikova et al., 2012; Wurfel et al., 2008
Potemník moučný (<i>Tenebrio molitor</i>)	Epigenetika	Moret, 2006
Zebu indický (<i>Bos indicus</i>)	Veterinární medicína	Workman et al., 2023
Prase divoké (<i>Sus scrofa</i>)	Veterinární medicína , studium zoonóz	Miller et al., 2017
Strnadec zimní (<i>Junco hyemalis</i>)	Veterinární medicína, studium zoonóz	Reed et al., 2003
Dánio pruhované (<i>Danio rerio</i>)	Ochrana biodiverzity, studium vlivu mikroplastů	Limonta et al., 2019
Skokan černoskvrný (<i>Pelophylax nigromaculatus</i>) Fejervarya multistriata Ropucha asijská (<i>Bufo gargarizans</i>)	Ochrana biodiverzity, vliv urbanizace na mikrobiom	Zhou et al., 2023

Tab. 2: Přehled vybraných modelových organismů využívaných v rámci studia evoluční imunologie a v příbuzných oborech. Uvedeny jsou oblasti výzkumu, ve kterých se jednotlivé modely uplatnily, a příklady studií.

7. Aplikační potenciál

Jak upozorňují Plowright et al. (2017) a Smith et al. (2009), nově se objevující nemoci ohrožují zdraví volně žijících živočichů, lidí i domácích zvířat. Evoluční imunologie nabízí široké spektrum aplikací – od vývoje nových terapeutických přístupů pro zlepšení zdravotního stavu lidí a zvířat až po ochranu biodiverzity. Výskyt infekčních chorob vyžaduje komplexní přístup, a proto principy evoluční imunologie mohou přispět k efektivnějším strategiím prevence a zvládnutí infekcí.

7.1. Člověk

7.1.1 Personalizovaná medicína (precizní medicína)

Evoluční medicína představuje interdisciplinární přístup, který propojuje biologii, medicínu a evoluční teorii ve snaze porozumět nejen příznakům a léčbě nemocí, ale i jejich hlubším, evolučně podmíněným příčinám (Stearns, 2012). Místo toho, abychom nemoci chápali pouze jako odchylky od fyziologické normy, snaží se evoluční medicína vysvětlit, proč tyto „odchylky“ vznikly, jaké selekční tlaky je mohly formovat a proč mohou být v určitých kontextech dokonce adaptivní. V posledních desetiletích dochází k významnému posunu od univerzálních léčebných přístupů k terapiím, které zohledňují individuální rozdíly mezi pacienty. Tento trend, označovaný jako personalizovaná (či precizní) medicína, využívá genomické a imunologické technologie k optimalizaci diagnostiky, prevence a léčby na základě genetických, epigenetických a sociálních charakteristik jednotlivce (Hamburg & Collins, 2010). Zatímco personalizovaná medicína klade důraz na individualitu každého pacienta, precizní medicína cílí

na skupiny s podobnými genetickými nebo environmentálními charakteristikami (Ginsburg & Phillips, 2018; Jameson & Longo, 2015). Tyto pojmy mají mnoho společného a stále se používají zaměnitelně (Pokorska-Bocci et al., 2014).

Aby mohla být personalizace léčby skutečně účinná, je nutné porozumět původu individuálních rozdílů. Evoluční imunologie ukazuje, že imunitní odpověď není univerzální, protože byla po miliony let formována rozdílnými selekčními tlaky. Genetická diverzita imunitních genů dnes komplikuje standardizované přístupy k léčbě, ale zároveň tvoří základ farmakogenetiky a farmakogenomiky – disciplín personalizované medicíny, které zkoumají, jak genetické faktory ovlivňují účinky a metabolismus léčiv. Zatímco farmakogenetika se soustředí na vliv jednotlivých genetických variant na metabolismus konkrétních léků, farmakogenomika zkoumá komplexní interakce mezi více geny a celkovou odpovědí organismu na terapii (Weinshilboum & Wang, 2006). Tyto přístupy umožňují optimalizovat dávkování léčiv, minimalizovat riziko nežádoucích účinků a přispívají k vývoji cílených terapeutických strategií. V praxi nachází precizní medicína uplatnění při léčbě celé řady onemocnění, kde genetická analýza pacientů umožňuje jejich stratifikaci podle individuálních charakteristik a zavedení personalizované terapie. Terapeutická modulace proteinu A20 (kódovaného genem *TNFAIP3*) představuje novou strategii pro zlepšení přežití transplantovaných pankreatických ostrůvků u pacientů s diabetem 1. typu, která by mohla významně snížit potřebu imunosupresivní léčby (Zammit et al., 2019). Personalizovaná medicína má také velký potenciál uplatnění při léčbě některých typů rakoviny včetně rakoviny štítné žlázy (Khatami et al., 2019), nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) (Mascaux et al., 2017), dále při psoriatické artritidě (White & and Coates, 2021), diabetu 2. typu, chronické obstrukční plicní nemoci (COPD) či kardiovaskulárních onemocnění (Hasanzad et al., 2019).

Celkově lze říci, že propojení personalizované a evoluční perspektivy tvoří nový, efektivní rámec pro diagnostiku, léčbu a prevenci. Evoluční imunologie vysvětluje původní funkce a selekční historii jednotlivých biologických mechanismů, zatímco personalizovaná medicína tyto poznatky aplikuje na úroveň jednotlivce. Spojením obou přístupů vzniká účinný nástroj pro vývoj cílené terapie a imunoprofylaxe, který respektuje jak individuální, tak evolučně podmíněnou variabilitu v imunitních funkcích.

7.1.2 Chronická onemocnění, autoimunní onemocnění, alergie

Současná medicína čelí mnoha problémům, které pramení z tzv. evolučního nesouladu – tedy situace, kdy naše biologická výbava, formovaná miliony let evoluce, není plně přizpůsobena modernímu prostředí a životnímu stylu. Vznik nových patologií a nárůst chronických zánětlivých onemocnění ukazují na zásadní rozpor mezi současností a evolučně vyvinutými biologickými mechanismy. Klíčovou roli v tomto procesu hraje narušení přirozeného mikrobiálního osídlení, jak dokládá tzv. „hypotéza hygieny/starých přátel“. Podle tohoto konceptu ztráta původních mikroorganismů (střevní mikrobioty,

helmintů a dalších symbiontů), které po miliony let formovaly imunitní regulaci, vede k nerovnováze imunitních reakcí a zvýšenému riziku alergií, autoimunitních chorob a zánětlivých stavů (Rook, 2012).

V evolučním kontextu se imunitní systém vyvíjel v prostředí s periodickými změnami stravovacích návyků a kolísáním dostupnosti potravy. Dnes je však strava moderního člověka výrazně odlišná, s vysokým podílem sacharidů, rostlinných olejů a průmyslově zpracovaných potravin, což vede ke zvýšenému příjmu tuků a mění poměr polynenasycených mastných kyselin (PUFA). Tento posun v dietě podporuje chronický nízkourovňový zánět (LGCI), který přispívá k rozvoji mnoha chronických onemocnění, včetně obezity a osteoporózy (Ilich et al., 2014). Tento evoluční nesoulad mezi původními podmínkami, za nichž se imunitní systém po miliony let vyvíjel, a současnými stravovacími návyky vede k jeho nedostatečné adaptaci na nové dietní podmínky. To podtrhuje význam evoluční perspektivy při hledání příčin poruch imunitní regulace.

Moderní medicína reaguje na současné výzvy vývojem cílených terapií, přičemž významnou roli zde sehrává právě evoluční imunologie. V alergologii představuje pokrok specifická alergenová imunoterapie (SIT), která využívá znalosti o evoluční plasticitě imunitních odpovědí a umožňuje cíleně modulovat hypersenzitivitu organismu vůči běžným antigenům. Moderní molekulární diagnostika zde napomáhá přesnější identifikaci geneticky a imunologicky podmíněné náchylnosti k alergenům, což umožňuje individualizovanou terapii (Canonica et al., 2013). V oblasti onkologie přináší evoluční pohled nové poznatky o tom, jak se nádorové buňky vyvíjejí v rámci selekčního tlaku imunitního systému. Například objev, že karcinom pankreatu může mít dlouhou latentní fázi až 15 let před vznikem metastáz (Yachida et al., 2010), ukazuje na význam časného sledování evolučních změn, což umožňuje zasáhnout v počáteční fázi vývoje nádoru a podpořit imunitní systém v jeho obranné funkci, případně jej terapeuticky cílit.

7.1.3 Rezistence bakterií vůči antibiotikům

Bakteriální rezistence na antibiotika je příkladem extrémně dynamického evolučního procesu, který probíhá v reálném čase a představuje závažný globální problém, zejména kvůli rostoucímu výskytu bakteriálních infekcí. Vznik rezistence na antibiotika u bakterií je přirozeným důsledkem jejich užívání, přičemž rychlost je přímo úměrná množství používaných antibiotik – vyšší spotřeba léčiv urychluje selekci a šíření rezistentních kmenů (Goossens et al., 2005). Odolné bakteriální infekce byly v roce 2019 spojeny s odhadovanými 4,95 miliony úmrtí, přičemž přímo způsobily přibližně 1,27 milionu z nich (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022). Přírodní prostředí a mikrobiomy lidského těla slouží jako rozsáhlé rezervoáry genů rezistence, což zdůrazňuje význam evoluční mikrobiologie a ekologie v porozumění šíření rezistentních mikroorganismů (Leavis et al., 2006; Sjölund et al., 2005).

Jednou z možných strategií boje proti rezistentním bakteriím je fágová terapie, která využívá bakteriofágy k cílené eliminaci patogenních bakterií. Fágy a jejich bakteriální hostitelé se nacházejí v dynamickém evolučním závodě, což vede k neustálé adaptaci obou stran. Tento ko-evoluční vztah

zvyšuje potenciál fágové terapie jako dlouhodobě účinné alternativy k antibiotikům (Chibeu et al., 2012). Další perspektivním přístupem je kombinace antibiotické léčby s náhradou přirozené mikrobioty. Například podávání lipopolysacharidů (LPS) během terapie může stimulovat produkci antibakteriálních peptidů, čímž napodobuje ochranný účinek prospěšné symbiotické mikroflóry, čímž přispívá k obnově imunitní rovnováhy (Brandl et al., 2008). Tyto strategie ukazují, že pochopení evoluce imunitních mechanismů a jejich interakce s mikrobiotou je zásadní nejen pro léčbu infekcí, ale i pro navrhování dlouhodobě udržitelných terapeutických přístupů.

7.2. Vnitrodruhová úroveň

7.2.1 Zemědělství

Studium evolučních procesů spojených s imunitou u rostlin pomáhá pochopit genetické mechanismy, které zajišťují rezistenci vůči patogenům. Tyto poznatky jsou důležité pro šlechtění nových, odolnějších odrůd plodin, které mohou lépe čelit specifickým chorobám a snižovat závislost na chemické ochraně. Jedním z principů rostlinné imunity je rozpoznávání specifických molekul patogenů prostřednictvím tzv. R genů (geny rezistence), které kódují receptory rozpoznávající efekty patogenů (Jones & Dangl, 2006). Evoluční tlak mezi rostlinami a jejich patogeny vedl ke vzniku velkého počtu těchto genů, což umožňuje rostlinám rychle reagovat na invazi škodlivých mikroorganismů. Například výzkum v jižní Číně odhalil, že navzdory vysokému výskytu genu *Xa4* v pěstovaných populacích rýže tento gen ztrácí účinnost proti novým patotypům bakterií. Naproti tomu gen *Xa23* prokázal širokospektrální odolnost vůči agresivnímu patotypu IX a byl úspěšně využit při šlechtění nových linií s vysokou rezistencí a výnosností (Wang et al., 2020). Zajímavé je, že tyto R geny podléhají silnému balancujícímu selekčnímu tlaku, který udržuje jejich rozmanitost v populacích, čímž je zajištěna odolnost vůči různým kmenům patogenů (Van der Hoorn et al., 2002). Znalosti o evoluci obranných genů jsou využívány v moderním šlechtění. Pomocí marker asistované selekce (MAS) je možné cíleně vnášet rezistentní alely do kulturních odrůd. Například u pšenice byly identifikovány a využity geny *Sr*, které poskytují rezistenci vůči rzi pšeničné, jenž představuje globální hrozbu pro pěstování této obilniny (Song et al., 2023). Integrace evoluční imunologie do zemědělské praxe tedy umožňuje cílenější výběr genotypů, které vykazují vyšší rezistenci.

7.2.2 Veterinární medicína

Popularita chovu společenských a hospodářských zvířat v posledních letech roste, což přináší nové výzvy pro veřejné zdraví. Evoluční imunologie v tomto kontextu napomáhá identifikovat genetické markery spojené s odolností vůči chorobám, což umožňuje cílené šlechtění zvířat s vyšší přirozenou rezistencí. Workman et al. (2023) ukázali, že změna v receptoru CD46 u geneticky editovaného *Bos indicus* výrazně snižuje náchylnost k bovinní virové průjmové nemoci (BVDV). Tato práce představuje první úspěšnou aplikaci genové editace u skotu zaměřenou na zvýšení odolnosti vůči virové chorobě.

Takový přístup by mohl zásadně zlepšit welfare zvířat, přispět k dlouhodobé udržitelnosti chovu skotu a potenciálně snížit potřebu antibiotik v hospodářství.

Mikrobiomová terapie představuje další důležitý trend moderní veterinární medicíny. Evoluční přístup ke studiu střevní mikroflóry zvířat otevírá cestu k vývoji účinných probiotických a prebiotických terapií, které podporují imunitní rovnováhu a celkové zdraví hostitele (Bornbusch et al., 2024), což je zvláště důležité v kontextu rostoucí popularity chovu domácích mazlíčků. Ti totiž mohou sloužit jako rezervoáry zoonóz – infekčních onemocnění přenosných mezi zvířaty a lidmi. Tento problém je dále umocněn interakcemi mezi domácími a volně žijícími druhy, což podtrhuje význam výzkumu mezidruhového přenosu patogenů. Například divoká prasata hostí desítky patogenů přenosných na hospodářská zvířata, jiné divoké druhy i člověka (Miller et al., 2017). Urbanizace navíc zvyšuje riziko kontaktu mezi netopýry a lidmi či domácími mazlíčky, což přispívá k šíření zoonotických virů (Kessler et al., 2018). Podobně ptáci a hlodavci v antropogenních prostředích fungují jako rezervoáry infekcí (Han et al., 2015; Reed et al., 2003). Přesto by tyto živočichové neměli být vnímáni pouze jako hrozba, ale jako klíčoví prvky ekosystémů, jejichž zdravotní stav si zaslouží ochranu. Tento ucelený pohled na zdraví lidí a zvířat navazuje na myšlenku One Medicine, která je spojována s německým lékařem a patologem Rudolfem Virchowem, zakladatelem veterinární patologie (Schultz, 2008). Jeho výzkum parazita *Trichinella spiralis* ve vepřovém mase vedl k přijetí zásadních hygienických opatření a ukázal těsné propojení mezi humánní a veterinární medicínou.

7.3. Mezidruhová úroveň

7.3.1 Ochrana biodiverzity

Současná ztráta biodiverzity je považována za součást probíhajícího masového vymírání, na němž se podílí celá řada faktorů – od ničení přirozených biotopů přes šíření nových patogenů až po klimatické změny. Podle některých odhadů by během příštích 50 let mohlo vyhynout až 50 % všech známých druhů (Pimm & Raven, 2000). V tomto kontextu přináší evoluční imunologie zásadní vhled do mechanismů, které ovlivňují stabilitu společenstev, zejména skrz koevoluci imunitního systému hostitele a adaptačních strategií parazitů. Tento dynamický vztah může vytvářet vysoce specializované vazby, takže vymizení jednoho z partnerů (např. hostitele) vede i k vymírání druhého (např. úzce specializovaného parazita). Tento jev, známý jako koextinkce, byl popsán například u obojživelníků z řádu *Anura* a parazitických helmintů, kde imunologická adaptace mezi hostitelem a parazitem hraje klíčovou roli v jejich vzájemné závislosti (Campaño et al., 2015).

Urbanizace představuje další významnou hrozbu pro biodiverzitu a zároveň jeden z faktorů ovlivňující imunitu volně žijících živočichů. Například dochází v důsledku urbanizace ke změnám v složení mikrobiomů, které jsou úzce spojeny s imunitním systémem. Zhou et al. (2023) ukázali, že městské prostředí sice zvyšuje rozmanitost symbiotických mikrobiálních společenstev u obojživelníků, ale zároveň snižuje jejich stabilitu, což může negativně ovlivnit adaptivní potenciál hostitelů.

Z hlediska evoluční imunologie představuje znečištění prostředí, zejména mikroplasty a nanoplasty, novou selekční sílu, která může ovlivňovat fungování imunitních mechanismů. Tyto částice mohou pronikat do těla organismů a narušovat imunitní odpověď nebo měnit interakce mezi hostitelem a patogenem, čímž otevírají nové směry výzkumu adaptivních imunitních strategií. Například u ryb byla prokázána přímá souvislost mezi expozicí mikroplastům a změnami v expresi genů souvisejících s imunitním systémem a poškozením tkání (Limonta et al., 2019). Evoluční imunologie zde nabízí nástroje ke zkoumání, jak různé taxony reagují na nové stresory a jaké mechanismy imunity využívají k ochraně před negativními účinky (Alijagic & Särndahl, 2024).

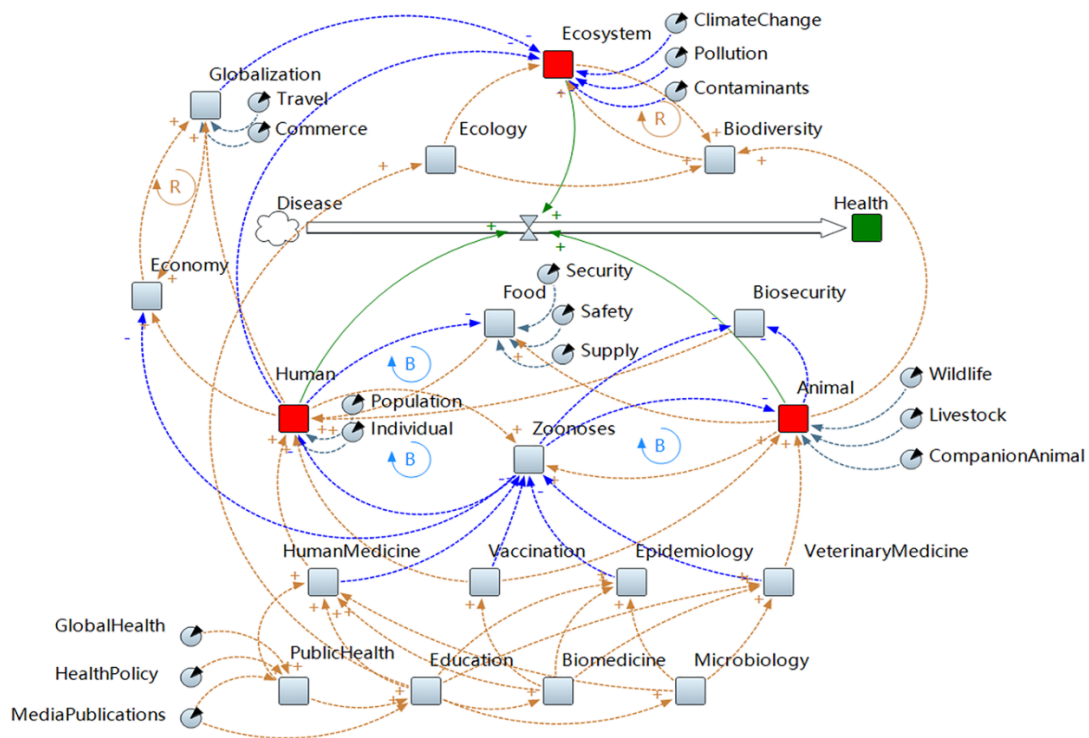
8. One Health koncept

Princip One Health představuje inovativní směr řešení globálních zdravotních výzev (WHO, 2023). Založení tohoto konceptu je inspirováno pracemi Rudolfa Virchow (Schultz, 2008), který chápal zdraví lidí, zvířat i ekosystémů jako jeden provázaný celek. Tento přístup umožňuje efektivně řešit současné problémy prostřednictvím integrace poznatků z různých vědních oborů a životních sfér, což ilustruje obrázek č. 4. Jedním z příkladů mezinárodní spolupráce v tomto rámci je partnerství tří světových organizací: Organizace pro výživu a zemědělství (FAO), Světové organizace pro zdraví zvířat (OIE) a Světové zdravotnické organizace (WHO). Tato spolupráce je založena na propojování odborných znalostí z oblasti zemědělství, veterinární medicíny a veřejného zdraví, aby efektivně předcházelo globálním zdravotním hrozbám, jako jsou například pandemie.

15. června 2017 v České republice v Ostravě konala šestá ministerská konference o životním prostředí a zdraví. Bylo řečeno, že „environmentální faktory, kterým by bylo možné předejít a/nebo je eliminovat, způsobují téměř 1,5 milionu úmrtí ročně v evropském regionu WHO“ (WHO, 2017). Tento alarmující údaj zdůrazňuje, jak úzce jsou zdraví lidí i zvířat propojeno se stavem životního prostředí. Antropogenní změny prostředí fungují jako katalyzátory šíření patogenů – podporují migraci hostitelů i jejich parazitů, čímž umožňují kolonizaci nových území. Industrializace navíc vytváří stresové podmínky, které snižují odolnost organismů, a zároveň otevírá nové ekologické niky pro infekční agens. V posledních letech tak pozorujeme výrazný nárůst infekčních patogenů. Význam konceptu One Health podtrhuje skutečnost, že více než 60 % známých lidských patogenů jsou zoonózy (Taylor et al., 2001). Studium ekologických faktorů ovlivňujících přenos patogenů u zvířat je zásadní pro objasnění evolučních procesů vedoucích k přenosu infekcí na člověka. Zoonózy mají nejen zdravotní, ale i významné ekonomické dopady – například epidemie vysoce patogenní ptačí chřipky (HPAI) ve Spojených státech v roce 2014 způsobila odhadované ztráty ve výši 3,3 miliardy dolarů (Greene, 2015).

Z mého pohledu představuje evoluční imunologie významný teoretický i aplikační most mezi jednotlivými složkami konceptu One Health. Umožňuje porozumět, jak se imunitní systémy různých druhů vyvíjejí v reakci na patogeny v daném ekologickém kontextu a jak tyto procesy ovlivňuje lidská

činnost. Environmentální stresory mění selekční tlaky na imunitní systém jak člověka, tak volně žijících i domestikovaných zvířat, čímž dochází nejen k posunu ve vnímavosti k infekcím, ale i k možnému vzniku nových přenosových cest pro zoonózy. Efektivní aplikace One Health vyžaduje integraci dosud oddělených disciplín, zejména propojení humánní a veterinární medicíny s ekologickými, evolučními a environmentálními vědami.



Obr. 4: " One Health kosmos" (převzato z Xie et al., 2017). Schematické znázornění propojení mezi zdravím lidí, zvířat a ekosystémů v rámci konceptu One Health. Diagram ukazuje komplexní interakce mezi důležité faktory jako jsou zoonózy, bezpečnost potravin, změna klimatu, veřejné zdraví či veterinární medicína, které ovlivňují globální zdraví.

9. Závěr

Práce poskytla systematizovaný přehled současných konceptů, trendů a modelových přístupů evoluční imunologie, přičemž zdůraznila její výrazně interdisciplinární charakter. Evoluční imunologie se zde ukazuje jako propojená síť poznatků z různých vědeckých oblastí, nikoliv jako soubor izolovaných výzkumných aktivit. Znázornění možných vzájemných vztahů mezi obory a popis vybraných příbuzných disciplín evoluční imunologie potvrzuje, že sdílení poznatků je nezbytné při studiu evoluce imunitního systému.

V teoretické části práce byly popsány základní evoluční mechanismy, formující imunitní odpověď. Tento teoretický rámec vysvětluje, jak imunitní systém specificky reaguje na podněty a jak se tyto reakce postupně vyvíjejí v čase. Následně jsem popsala konkrétní koncepty, které tvoří základ studia evoluční imunologie. Imunitní geny jsou vysoce diverzifikované a mezi organismy značně variabilní. Tato genetická různorodost je klíčovým předpokladem pro evoluci efektivních imunitních odpovědí. Nejde však pouze o samotnou genetickou informaci – zásadní je také to, jak se tyto genetické rozdíly následně projevují na úrovni imunitních reakcí. Právě různé strategie, jako je rezistence nebo tolerance, přímo ovlivňují schopnost organismu přežít v prostředí plném patogenů a celková genetická struktura populací hraje zásadní roli v udržení funkční imunity. V práci jsem také shrnula systematický přehled metodologií, které dnes umožňují detailní zmapování imunologických mechanismů – od teoretických modelů až po molekulárně-genetické techniky. Tyto přístupy lze uplatnit jak při studiu laboratorních modelů, tak volně žijících organismů přímo v jejich přirozených biotopech. Rostoucí počet studií využívajících divoké organismy umožňuje přesnější porozumění adaptivnímu významu imunitních strategií v reálných ekologických podmínkách. Různé modelové druhy tak přispívají k našemu pochopení imunity v různých oblastech evoluční imunologie.

V aplikační části jsem zdůraznila, že poznatky evoluční imunologie mají široký potenciál využití v různých oblastech. Uvedla jsem řadu příkladů aplikací v humánní medicíně, veterinární medicíně, zemědělství i v ochraně přírody. To ukazuje, že evoluční imunologie není pouze teoretickou disciplínou, ale nabízí konkrétní nástroje a strategie pro řešení současných zdravotních, environmentálních a zemědělských výzev. Integrace evolučních principů do klinické praxe, šlechtitelských programů a ochranných strategií představuje nejen vědecký přínos, ale také významný ekonomický a společenský potenciál. Samostatná kapitola byla věnována konceptu One Health, který propojuje lidské, zvířecí a environmentální zdraví. Tento holistický přístup je v době globalizace, environmentálních změn a nárůstu zoonotických onemocnění zvláště důležitý a podtrhuje potřebu komplexních a integrovaných řešení.

Při zpracování této práce jsem se snažila zahrnout co nejširší spektrum příkladů, které by reprezentovaly různorodé směry a možnosti evoluční imunologie. Přesto je zřejmé, že veškerý rozsah a aplikační

potenciál této dynamicky se rozvíjející disciplíny nelze v rámci jedné práce plně obsáhnout. V práci jsem však představila jak teoretické základy evoluční imunologie, tak praktické aplikace, a tím vytvořila ucelený rámec pro lepší pochopení evolučních procesů spojených s imunitou. Na tomto základě lze formulovat odpověď na otázku týkající se skutečného záběru evoluční imunologie – tento obor se jeví jako vysoce perspektivní oblast s významným potenciálem, jejíž výsledky mohou přispět k inovativním řešením ve zdravotnictví, zemědělství i ochraně biodiverzity. Integrace poznatků z této disciplíny do širších vědních a aplikačních kontextů tak přináší nejen nové znalosti o adaptacích a evolučních trendech, ale i reálné nástroje pro zlepšení kvality života a udržitelného rozvoje ve světle aktuálních globálních změn. Budoucí výzkum by měl usilovat o hlubší integraci molekulárních, ekologických i populačních dat, což umožní ještě efektivnější přenos základního výzkumu do praxe.

10. Použitá literatura

- Acevedo-Whitehouse, K., & Cunningham, A. A. (2006). Is MHC enough for understanding wildlife immunogenetics? *Trends in Ecology & Evolution*, 21(8), 433–438. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2006.05.010>
- Acevedo-Whitehouse, K., & Duffus, A. L. J. (2009). Effects of environmental change on wildlife health. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1534), 3429–3438. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0128>
- Adelman, J. S., Córdoba-Córdoba, S., Spoelstra, K., Wikelski, M., & Hau, M. (2010). Radiotelemetry reveals variation in fever and sickness behaviours with latitude in a free-living passerine. *Functional Ecology*, 24(4), 813–823. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2435.2010.01702.x>
- Adelman, J. S., Kirkpatrick, L., Grodio, J. L., & Hawley, D. M. (2013). House finch populations differ in early inflammatory signaling and pathogen tolerance at the peak of *Mycoplasma gallisepticum* infection. *The American Naturalist*, 181(5), 674–689. <https://doi.org/10.1086/670024>
- Alijagic, A., & Särndahl, E. (2024). Can evolutionary immunology decode micro and nanoplastic challenges? *Frontiers in Immunology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1404360>
- Antimicrobial Resistance Collaborators. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *Lancet (London, England)*, 399(10325), 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- Arora, J., Pierini, F., McLaren, P. J., Carrington, M., Fellay, J., & Lenz, T. L. (2020). HLA heterozygote advantage against HIV-1 is driven by quantitative and qualitative differences in HLA allele-specific peptide presentation. *Molecular Biology and Evolution*, 37(3), 639–650. <https://doi.org/10.1093/molbev/msz249>
- Arriero, E., & Møller, A. P. (2008). Host ecology and life-history traits associated with blood parasite species richness in birds. *Journal of Evolutionary Biology*, 21(6), 1504–1513. <https://doi.org/10.1111/j.1420-9101.2008.01613.x>
- Becker, D. J., Albery, G. F., Kessler, M. K., Lunn, T. J., Falvo, C. A., Czirják, G. Á., Martin, L. B., & Plowright, R. K. (2020). Macroimmunology: The drivers and consequences of spatial patterns in wildlife immune defence. *Journal of Animal Ecology*, 89(4), 972–995. <https://doi.org/10.1111/1365-2656.13166>
- Beemelmans, A., & Roth, O. (2016). Biparental immune priming in the pipefish *Syngnathus typhle*. *Zoology*, 119(4), 262–272. <https://doi.org/10.1016/j.zool.2016.06.002>
- Benson, A., Pifer, R., Behrendt, C. L., Hooper, L. V., & Yarovinsky, F. (2009). Gut commensal bacteria direct a protective immune response against the human pathogen *Toxoplasma gondii*. *Cell Host & Microbe*, 6(2), 187–196. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2009.06.005>
- Bergner, L. M., Orton, R. J., da Silva Filipe, A., Shaw, A. E., Becker, D. J., Tello, C., Biek, R., & Streicker, D. G. (2019). Using noninvasive metagenomics to characterize viral communities from wildlife. *Molecular Ecology Resources*, 19(1), 128–143. <https://doi.org/10.1111/1755-0998.12946>
- Black, J. A., & Gibson, D. (1974). Neutral evolution and immunoglobulin diversity. *Nature*, 250(5464), 327–328. <https://doi.org/10.1038/250327a0>
- Boehm, T. (2025). Understanding vertebrate immunity through comparative immunology. *Nature Reviews Immunology*, 25(2), 141–152. <https://doi.org/10.1038/s41577-024-01083-9>
- Boots, M. (2011). The evolution of resistance to a parasite is determined by resources. *The American Naturalist*, 178(2), 214–220. <https://doi.org/10.1086/660833>
- Borghans, J. A. M., Beltman, J. B., & De Boer, R. J. (2004). MHC polymorphism under host-pathogen coevolution. *Immunogenetics*, 55(11), 732–739. <https://doi.org/10.1007/s00251-003-0630-5>
- Bornbusch, S. L., Power, M. L., Schulkin, J., Drea, C. M., Maslanka, M. T., & Muletz-Wolz, C. R. (2024). Integrating microbiome science and evolutionary medicine into animal health and conservation. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 99(2), 458–477. <https://doi.org/10.1111/brv.13030>

- Bradley, J. E., & Jackson, J. A. (2008). Measuring immune system variation to help understand host-pathogen community dynamics. *Parasitology*, 135(7), 807–823. <https://doi.org/10.1017/S0031182008000322>
- Brandl, K., Plitas, G., Mihu, C. N., Ubeda, C., Jia, T., Fleisher, M., Schnabl, B., DeMatteo, R. P., & Pamer, E. G. (2008). Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. *Nature*, 455(7214), 804–807. <https://doi.org/10.1038/nature07250>
- Brock, P. M., Hall, A. J., Goodman, S. J., Cruz, M., & Acevedo-Whitehouse, K. (2013). Applying the tools of ecological immunology to conservation: A test case in the Galapagos sea lion. *Animal Conservation*, 16(1), 19–31. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1795.2012.00567.x>
- Brown, G. P., Phillips, B. L., Dubey, S., & Shine, R. (2015). Invader immunology: Invasion history alters immune system function in cane toads (*Rhinella marina*) in tropical Australia. *Ecology Letters*, 18(1), 57–65. <https://doi.org/10.1111/ele.12390>
- Brucker, R. M., & Bordenstein, S. R. (2012). The roles of host evolutionary relationships (Genus: *Nasonia*) and development in structuring microbial communities. *Evolution*, 66(2), 349–362. <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.2011.01454.x>
- Brunner, F. S., & Ezaguirre, C. (2016). Can environmental change affect host/parasite-mediated speciation? *Zoology*, 119(4), 384–394. <https://doi.org/10.1016/j.zool.2016.04.001>
- Buckling, A., & Rainey, P. B. . (2002). Antagonistic coevolution between a bacterium and a bacteriophage. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 269(1494), 931–936. <https://doi.org/10.1098/rspb.2001.1945>
- Buchon, N., Broderick, N. A., Chakrabarti, S., & Lemaitre, B. (2009). Invasive and indigenous microbiota impact intestinal stem cell activity through multiple pathways in *Drosophila*. *Genes & Development*, 23(19), 2333–2344. <https://doi.org/10.1101/gad.1827009>
- Campiã, K. M., de Aquino Ribas, A. C., Cornell, S. J., Begon, M., & Tavares, L. E. R. (2015). Estimates of coextinction risk: How anuran parasites respond to the extinction of their hosts. *International Journal for Parasitology*, 45(14), 885–889. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2015.08.010>
- Canonica, G. W., Ansotegui, I. J., Pawankar, R., Schmid-Grendelmeier, P., van Hage, M., Baena-Cagnani, C. E., Melioli, G., Nunes, C., Passalacqua, G., Rosenwasser, L., Sampson, H., Sastre, J., Bousquet, J., & Zuberbier, T. (2013). A WAO - ARIA - GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organization Journal*, 6, 17. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-6-17>
- Cooper, E. L. (1985). Comparative Immunology. *American Zoologist*, 25(3), 649–664.
- Correale, J., & Farez, M. (2007). Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 61(2), 97–108. <https://doi.org/10.1002/ana.21067>
- Dawkins, R., Krebs, J. R., Maynard Smith, J., & Holliday, R. (1997). Arms races between and within species. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, 205(1161), 489–511. <https://doi.org/10.1098/rspb.1979.0081>
- Deter, J., Bryja, J., Chaval, Y., Galan, M., Henttonen, H., Laakkonen, J., Voutilainen, L., Vapalahti, O., Vaheri, A., Salvador, A. R., Morand, S., Cosson, J.-F., & Charbonnel, N. (2008). Association between the DQA MHC class II gene and Puumala virus infection in *Myodes glareolus*, the bank vole. *Infection, Genetics and Evolution*, 8(4), 450–458. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2007.07.003>
- Downs, C. J., Adelman, J. S., & Demas, G. E. (2014). Mechanisms and methods in ecoimmunology: Integrating within-organism and between-organism processes. *Integrative and Comparative Biology*, 54(3), 340–352. <https://doi.org/10.1093/icb/ucu082>
- Eberl, G. (2010). A new vision of immunity: Homeostasis of the superorganism. *Mucosal Immunology*, 3(5), 450–460. <https://doi.org/10.1038/mi.2010.20>
- Ejsmond, M. J., & Radwan, J. (2015). Red Queen processes drive positive selection on major histocompatibility complex (MHC) genes. *PLoS Computational Biology*, 11(11), e1004627. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004627>
- Ferrer-Admetlla, A., Bosch, E., Sikora, M., Marquès-Bonet, T., Ramírez-Soriano, A., Muntasell, A., Navarro, A., Lazarus, R., Calafell, F., Bertranpetit, J., & Casals, F. (2008). Balancing selection is the main force shaping the evolution of innate immunity genes. *The Journal of Immunology*, 181(2), 1315–1322. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.2.1315>

- Fredensborg, B. L., Kálvaldið, I. F. í, Johannesen, T. B., Stensvold, C. R., Nielsen, H. V., & Kapel, C. M. O. (2020). Parasites modulate the gut-microbiome in insects: A proof-of-concept study. *PLoS ONE*, 15(1), e0227561. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227561>
- Fuess, L. E., den Haan, S., Ling, F., Weber, J. N., Steinel, N. C., & Bolnick, D. I. (2021). Immune gene expression covaries with gut microbiome composition in stickleback. *mBio*, 12(3), e00145-21. <https://doi.org/10.1128/mBio.00145-21>
- Gervasi, S. S., Civitello, D. J., Kilvitis, H. J., & Martin, L. B. (2015). The context of host competence: A role for plasticity in host–parasite dynamics. *Trends in Parasitology*, 31(9), 419–425. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2015.05.002>
- Ghosh, D., Veeraghavan, B., Elangovan, R., & Vivekanandan, P. (2020). Antibiotic resistance and epigenetics: More to it than meets the eye. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(2), e02225-19. <https://doi.org/10.1128/aac.02225-19>
- Ginsburg, G. S., & Phillips, K. A. (2018). Precision medicine: From science to value. *Health Affairs (Project Hope)*, 37(5), 694–701. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2017.1624>
- Goossens, H., Ferech, M., Vander Stichele, R., Elseviers, M., & ESAC Project Group. (2005). Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: A cross-national database study. *Lancet (London, England)*, 365(9459), 579–587. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17907-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17907-0)
- Goüy de Bellocq, J., Charbonnel, N., & Morand, S. (2008). Coevolutionary relationship between helminth diversity and MHC class II polymorphism in rodents. *Journal of Evolutionary Biology*, 21(4), 1144–1150. <https://doi.org/10.1111/j.1420-9101.2008.01538.x>
- Graham, A. L., Shuker, D. M., Pollitt, L. C., Auld, S. K. J. R., Wilson, A. J., & Little, T. J. (2011). Fitness consequences of immune responses: Strengthening the empirical framework for ecoimmunology. *Functional Ecology*, 25(1), 5–17. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2435.2010.01777.x>
- Greene, J. L. (2015). Update on the highly-pathogenic avian influenza outbreak of 2014-2015. <https://crsreports.congress.gov>
- Grindstaff, J. L., Brodie, E. D., & Ketterson, E. D. (2003). Immune function across generations: Integrating mechanism and evolutionary process in maternal antibody transmission. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 270(1531), 2309–2319. <https://doi.org/10.1098/rspb.2003.2485>
- Guslund, N. C., Solbakken, M. H., Briec, M. S. O., Jentoft, S., Jakobsen, K. S., & Qiao, S.-W. (2020). Single-cell transcriptome profiling of immune cell repertoire of the atlantic cod which naturally lacks the major histocompatibility class II system. *Frontiers in Immunology*, 11, 559555. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.559555>
- Hall, R. J. (2019). Modeling the effects of resource-driven immune defense on parasite transmission in heterogeneous host populations. *Integrative and Comparative Biology*, 59(5), 1253–1263. <https://doi.org/10.1093/icb/icz074>
- Hamburg, M. A., & Collins, F. S. (2010). The path to personalized medicine. *New England Journal of Medicine*, 363(4), 301–304. <https://doi.org/10.1056/nejmp1006304>
- Han, B. A., Schmidt, J. P., Bowden, S. E., & Drake, J. M. (2015). Rodent reservoirs of future zoonotic diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(22), 7039–7044. <https://doi.org/10.1073/pnas.1501598112>
- Hasanzad, M., Sarhangi, N., Aghaei Meybodi, H. R., Nikfar, S., Khatami, F., & Larijani, B. (2019). Precision medicine in non communicable diseases. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*, 8(Suppl1), 1–18. <https://doi.org/10.22088/ijmcm.bums.8.2.1>
- Hasselquist, D. (2007). Comparative immunoeology in birds: Hypotheses and tests. *Journal of Ornithology*, 148(2), 571–582. <https://doi.org/10.1007/s10336-007-0201-x>
- Hawley, D. M., & Altizer, S. M. (2011). Disease ecology meets ecological immunology: Understanding the links between organismal immunity and infection dynamics in natural populations. *Functional Ecology*, 25(1), 48–60. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2435.2010.01753.x>
- Hendry, A. P., Kinnison, M. T., Heino, M., Day, T., Smith, T. B., Fitt, G., Bergstrom, C. T., Oakeshott, J., Jørgensen, P. S., Zalucki, M. P., Gilchrist, G., Southerton, S., Sih, A., Strauss, S., Denison,

- R. F., & Carroll, S. P. (2011). Evolutionary principles and their practical application. *Evolutionary Applications*, 4(2), 159–183. <https://doi.org/10.1111/j.1752-4571.2010.00165.x>
- Holt, E. M., Steffen, L. M., Moran, A., Basu, S., Steinberger, J., Ross, J. A., Hong, C.-P., & Sinaiko, A. R. (2009). Fruit and vegetable consumption and its relation to markers of inflammation and oxidative stress in adolescents. *Journal of the American Dietetic Association*, 109(3), 414–421. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2008.11.036>
- Hu, Y., Yu, L., Fan, H., Huang, G., Wu, Q., Nie, Y., Liu, S., Yan, L., & Wei, F. (2021). Genomic signatures of coevolution between nonmodel mammals and parasitic roundworms. *Molecular Biology and Evolution*, 38(2), 531–544. <https://doi.org/10.1093/molbev/msaa243>
- Huang, W., Dicks, K. L., Hadfield, J. D., Johnston, S. E., Ballingall, K. T., & Pemberton, J. M. (2022). Contemporary selection on MHC genes in a free-living ruminant population. *Ecology Letters*, 25(4), 828–838. <https://doi.org/10.1111/ele.13957>
- Huang, Z., Chen, B., Liu, X., Li, H., Xie, L., Gao, Y., Duan, R., Li, Z., Zhang, J., Zheng, Y., & Su, W. (2021). Effects of sex and aging on the immune cell landscape as assessed by single-cell transcriptomic analysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(33), e2023216118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2023216118>
- Charlesworth, D., & Willis, J. H. (2009). The genetics of inbreeding depression. *Nature Reviews Genetics*, 10(11), 783–796. <https://doi.org/10.1038/nrg2664>
- Chen, Y.-C., Hsiao, C.-C., Chen, C.-J., Chao, T.-Y., Leung, S.-Y., Liu, S.-F., Wang, C.-C., Wang, T.-Y., Chang, J.-C., Wu, C.-C., Lin, A.-S., Wang, Y.-H., & Lin, M.-C. (2014). Aberrant Toll-like receptor 2 promoter methylation in blood cells from patients with pulmonary tuberculosis. *The Journal of Infection*, 69(6), 546–557. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.08.014>
- Chibeu, A., Lingohr, E. J., Masson, L., Manges, A., Harel, J., Ackermann, H.-W., Kropinski, A. M., & Boerlin, P. (2012). Bacteriophages with the ability to degrade uropathogenic *Escherichia Coli* biofilms. *Viruses*, 4(4), Article 4. <https://doi.org/10.3390/v4040471>
- Christensen, J. J., Ulven, S. M., Thoresen, M., Westerman, K., Holven, K. B., & Andersen, L. F. (2020). Associations between dietary patterns and gene expression pattern in peripheral blood mononuclear cells: A cross-sectional study. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, 30(11), 2111–2122. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.06.018>
- Ilich, J. Z., Kelly, O. J., Kim, Y., & Spicer, M. T. (2014). Low-grade chronic inflammation perpetuated by modern diet as a promoter of obesity and osteoporosis. *Arhiv Za Higijenu Rada I Toksikologiju*, 65(2), 139–148. <https://doi.org/10.2478/10004-1254-65-2014-2541>
- Imler, J.-L., Cai, H., Meignin, C., & Martins, N. (2024). Evolutionary immunology to explore original antiviral strategies. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 379(1901), 20230068. <https://doi.org/10.1098/rstb.2023.0068>
- Jackson, J. A., Begon, M., Birtles, R., Paterson, S., Friberg, I. M., Hall, A., Lowe, A., Ralli, C., Turner, A., Zawadzka, M., & Bradley, J. E. (2011). The analysis of immunological profiles in wild animals: A case study on immunodynamics in the field vole, *Microtus agrestis*. *Molecular Ecology*, 20(5), 893–909. <https://doi.org/10.1111/j.1365-294X.2010.04907.x>
- Jameson, J. L., & Longo, D. L. (2015). Precision medicine—Personalized, problematic, and promising. *The New England Journal of Medicine*, 372(23), 2229–2234. <https://doi.org/10.1056/NEJMsbl503104>
- Jones, J. D. G., & Dangl, J. L. (2006). The plant immune system. *Nature*, 444(7117), 323–329. <https://doi.org/10.1038/nature05286>
- Joop, G., & Vilcinskis, A. (2016). Coevolution of parasitic fungi and insect hosts. *Zoology*, 119(4), 350–358. <https://doi.org/10.1016/j.zool.2016.06.005>
- Kelley, J., Walter, L., & Trowsdale, J. (2005). Comparative genomics of major histocompatibility complexes. *Immunogenetics*, 56(10), 683–695. <https://doi.org/10.1007/s00251-004-0717-7>
- Kernbach, M. E., Newhouse, D. J., Miller, J. M., Hall, R. J., Gibbons, J., Oberstaller, J., Selechnik, D., Jiang, R. H. Y., Unnasch, T. R., Balakrishnan, C. N., & Martin, L. B. (2019). Light pollution increases West Nile virus competence of a ubiquitous passerine reservoir species. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 286(1907), 20191051. <https://doi.org/10.1098/rspb.2019.1051>
- Kessler, M. K., Becker, D. J., Peel, A. J., Justice, N. V., Lunn, T., Crowley, D. E., Jones, D. N., Eby, P., Sánchez, C. A., & Plowright, R. K. (2018). Changing resource landscapes and spillover of

- henipaviruses. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1429(1), 78–99.
<https://doi.org/10.1111/nyas.13910>
- Khatami, F., Larijani, B., Nikfar, S., Hasanzad, M., Fendereski, K., & Tavangar, S. M. (2019). Personalized treatment options for thyroid cancer: Current perspectives. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 12, 235–245. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S181520>
- Kinnison, M. T., Unwin, M. J., & Quinn, T. P. (2008). Eco-evolutionary vs. habitat contributions to invasion in salmon: Experimental evaluation in the wild. *Molecular Ecology*, 17(1), 405–414. <https://doi.org/10.1111/j.1365-294X.2007.03495.x>
- Kolora, S. R. R., Owens, G. L., Vazquez, J. M., Stubbs, A., Chatla, K., Jainese, C., Seeto, K., McCrea, M., Sandel, M. W., Vianna, J. A., Maslenikov, K., Bachtrog, D., Orr, J. W., Love, M., & Sudmant, P. H. (2021). Origins and evolution of extreme life span in Pacific Ocean rockfishes. *Science (New York, N.Y.)*, 374(6569), 842–847. <https://doi.org/10.1126/science.abg5332>
- Koprivnikar, J., & Johnson, P. T. J. (2016). The rise of disease ecology and its implications for parasitology—A review. *Journal of Parasitology*, 102(4), 397–409. <https://doi.org/10.1645/15-942>
- Leavis, H. L., Bonten, M. J. M., & Willems, R. J. L. (2006). Identification of high-risk enterococcal clonal complexes: Global dispersion and antibiotic resistance. *Current Opinion in Microbiology*, 9(5), 454–460. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2006.07.001>
- Lee, C.-G., Sahoo, A., & Im, S.-H. (2009). Epigenetic regulation of cytokine gene expression in T lymphocytes. *Yonsei Medical Journal*, 50(3), 322–330. <https://doi.org/10.3349/ymj.2009.50.3.322>
- Lee, K. A. (2006). Linking immune defenses and life history at the levels of the individual and the species. *Integrative and Comparative Biology*, 46(6), 1000–1015. <https://doi.org/10.1093/icb/icl049>
- Lee, K. A., & Klasing, K. C. (2004). A role for immunology in invasion biology. *Trends in Ecology & Evolution*, 19(10), 523–529. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2004.07.012>
- Limonta, G., Mancina, A., Benkhalqui, A., Bertolucci, C., Abelli, L., Fossi, M. C., & Panti, C. (2019). Microplastics induce transcriptional changes, immune response and behavioral alterations in adult zebrafish. *Scientific Reports*, 9(1), 15775. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52292-5>
- Lindström, K. M., Foufopoulos, J., Pärn, H., & Wikelski, M. (2004). Immunological investments reflect parasite abundance in island populations of Darwin’s finches. *Proceedings. Biological Sciences*, 271(1547), 1513–1519. <https://doi.org/10.1098/rspb.2004.2752>
- Lochmiller, R. L., & Deerenberg, C. (2000). Trade-offs in evolutionary immunology: Just what is the cost of immunity? *Oikos*, 88(1), 87–98. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0706.2000.880110.x>
- Loker, E. S. (2012). Macroevolutionary immunology: A role for immunity in the diversification of animal life. *Frontiers in immunology*, 3, 25. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00025>
- Luigi-Sierra, M. G., Fernández, A., Martínez, A., Guan, D., Delgado, J. V., Álvarez, J. F., Landi, V., Such, F. X., Jordana, J., Saura, M., & Amills, M. (2022). Genomic patterns of homozygosity and inbreeding depression in Murciano-Granadina goats. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 13(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s40104-022-00684-5>
- Lutz, H. L., Gilbert, J. A., & Dick, C. W. (2022). Associations between Afrotropical bats, eukaryotic parasites, and microbial symbionts. *Molecular Ecology*, 31(7), 1939–1950. <https://doi.org/10.1111/mec.16044>
- Martin, L. B., Hopkins, W. A., Mydlarz, L. D., & Rohr, J. R. (2010). The effects of anthropogenic global changes on immune functions and disease resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1195(1), 129–148. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05454.x>
- Martin, L. B., Pless, M., Svoboda, J., & Wikelski, M. (2004). Immune activity in temperate and tropical house sparrows: A common-garden experiment. *Ecology*, 85(8), 2323–2331.
- Mascaux, C., Tomasini, P., Greillier, L., & Barlesi, F. (2017). Personalised medicine for nonsmall cell lung cancer. *European Respiratory Review*, 26(146). <https://doi.org/10.1183/16000617.0066-2017>
- McKeever, D. J. (2009). Bovine immunity—A driver for diversity in Theileria parasites? *Trends in Parasitology*, 25(6), 269–276. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2009.03.005>
- Medzhitov, R., Schneider, D. S., & Soares, M. P. (2012). Disease tolerance as a defense strategy. *Science*, 335(6071), 936–941. <https://doi.org/10.1126/science.1214935>

- Messina, S., Edwards, D. P., Eens, M., & Costantini, D. (2018). Physiological and immunological responses of birds and mammals to forest degradation: A meta-analysis. *Biological Conservation*, 224, 223–229. <https://doi.org/10.1016/j.biocon.2018.06.002>
- Miller, R. S., Sweeney, S. J., Sloomaker, C., Grear, D. A., Di Salvo, P. A., Kiser, D., & Shwiff, S. A. (2017). Cross-species transmission potential between wild pigs, livestock, poultry, wildlife, and humans: Implications for disease risk management in North America. *Scientific Reports*, 7(1), 7821. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07336-z>
- Møller, A. P., Garamszegi, L. Z., Peralta-Sánchez, J. M., & Soler, J. J. (2011). Migratory divides and their consequences for dispersal, population size and parasite–host interactions. *Journal of Evolutionary Biology*, 24(8), 1744–1755. <https://doi.org/10.1111/j.1420-9101.2011.02302.x>
- Morand, S., & Lajaunie, C. (2021). Outbreaks of vector-borne and zoonotic diseases are associated with changes in forest cover and oil palm expansion at global scale. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 661063. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.661063>
- Moret, Y. (2006). „Trans-generational immune priming”: Specific enhancement of the antimicrobial immune response in the mealworm beetle, *Tenebrio molitor*. *Proceedings. Biological Sciences*, 273(1592), 1399–1405. <https://doi.org/10.1098/rspb.2006.3465>
- Mukherjee, S., Stamatis, D., Li, C. T., Ovchinnikova, G., Kandimalla, M., Handke, V., Reddy, A., Ivanova, N., Woyke, T., Eloë-Fardosh, E. A., Chen, I.-M. A., Kyrpides, N. C., & Reddy, T. B. K. (2025). Genomes OnLine Database (GOLD) v.10: New features and updates. *Nucleic Acids Research*, 53(D1), D989–D997. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1000>
- Navarro, C., de Lope, F., Marzal, A., & Møller, A. P. (2004). Predation risk, host immune response, and parasitism. *Behavioral Ecology*, 15(4), 629–635. <https://doi.org/10.1093/beheco/arh054>
- Nelson, R. J. (2004). Seasonal immune function and sickness responses. *Trends in Immunology*, 25(4), 187–192. <https://doi.org/10.1016/j.it.2004.02.001>
- Niehaus, C., Spínola, M., Su, C., Rojas, N., Rico-Chávez, O., Ibarra-Cerdeña, C. N., Foley, J., Suzán, G., Gutiérrez-Espeleta, G. A., & Chaves, A. (2020). Environmental factors associated with *Toxoplasma gondii* exposure in neotropical primates of Costa Rica. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 583032. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.583032>
- Obbard, D. J., Welch, J. J., Kim, K.-W., & Jiggins, F. M. (2009). Quantifying adaptive evolution in the *Drosophila* immune system. *PLoS Genetics*, 5(10), e1000698. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000698>
- Omenn, G. S. (2010). Evolution and public health. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(suppl_1), 1702–1709. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906198106>
- Ovsyannikova, I. G., Kennedy, R. B., O’Byrne, M., Jacobson, R. M., Pankratz, V. S., & Poland, G. A. (2012). Genome-wide association study of antibody response to smallpox vaccine. *Vaccine*, 30(28), 4182–4189. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.055>
- Owen-Ashley, N. T., Hasselquist, D., Råberg, L., & Wingfield, J. C. (2008). Latitudinal variation of immune defense and sickness behavior in the white-crowned sparrow (*Zonotrichia leucophrys*). *Brain, Behavior, and Immunity*, 22(4), 614–625. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.12.005>
- Palti, Y. (2011). Toll-like receptors in bony fish: From genomics to function. *Developmental and Comparative Immunology*, 35(12), 1263–1272. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2011.03.006>
- Patra, S., Raney, M., Pareek, A., & Kaur, R. (2022). Epigenetic Regulation of Antifungal Drug Resistance. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 8(8), 875. <https://doi.org/10.3390/jof8080875>
- Paull, S. H., Song, S., McClure, K. M., Sackett, L. C., Kilpatrick, A. M., & Johnson, P. T. (2012). From superspreaders to disease hotspots: Linking transmission across hosts and space. *Frontiers in Ecology and the Environment*, 10(2), 75–82. <https://doi.org/10.1890/110111>
- Pedersen, A. B., & Babayan, S. A. (2011). Wild immunology. *Molecular Ecology*, 20(5), 872–880. <https://doi.org/10.1111/j.1365-294X.2010.04938.x>
- Penn, D. J., Damjanovich, K., & Potts, W. K. (2002). MHC heterozygosity confers a selective advantage against multiple-strain infections. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(17), 11260–11264. <https://doi.org/10.1073/pnas.162006499>
- Pimm, S. L., & Raven, P. (2000). Extinction by numbers. *Nature*, 403(6772), 843–845. <https://doi.org/10.1038/35002708>

- Plowright, R. K., Parrish, C. R., McCallum, H., Hudson, P. J., Ko, A. I., Graham, A. L., & Lloyd-Smith, J. O. (2017). Pathways to zoonotic spillover. *Nature Reviews Microbiology*, 15(8), 502–510. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.45>
- Pokorska-Bocci, A., Stewart, A., Sagoo, G. S., Hall, A., Kroese, M., & Burton, H. (2014). „Personalized medicine”: What’s in a name? *Personalized Medicine*, 11(2), 197–210. <https://doi.org/10.2217/pme.13.107>
- Preston, D. L., Mischler, J. A., Townsend, A. R., & Johnson, P. T. J. (2016). Disease ecology meets ecosystem science. *Ecosystems*, 19(4), 737–748. <https://doi.org/10.1007/s10021-016-9965-2>
- Råberg, L., Graham, A. L., & Read, A. F. (2008). Decomposing health: Tolerance and resistance to parasites in animals. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1513), 37–49. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0184>
- Reed, K. D., Meece, J. K., Henkel, J. S., & Shukla, S. K. (2003). Birds, migration and emerging zoonoses: West Nile virus, Lyme disease, influenza A and enteropathogens. *Clinical Medicine & Research*, 1(1), 5–12. <https://doi.org/10.3121/cmr.1.1.5>
- Restif, O., & Koella, J. C. (2004). Concurrent evolution of resistance and tolerance to pathogens. *The American Naturalist*, 164(4), E90–E102. <https://doi.org/10.1086/423713>
- Rook, G. A. W. (2012). Hygiene hypothesis and autoimmune diseases. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 42(1), 5–15. <https://doi.org/10.1007/s12016-011-8285-8>
- Rosengaus, R., Traniello, J., & Bakker, T. (2022). Sociality and disease: Behavioral perspectives in ecological and evolutionary immunology. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 76(7), 98. <https://doi.org/10.1007/s00265-022-03203-8>
- Ross-Gillespie, A., O’Riain, M. J., & Keller, L. F. (2007). Viral epizootic reveals inbreeding depression in a habitually inbreeding mammal. *Evolution; International Journal of Organic Evolution*, 61(9), 2268–2273. <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.2007.00177.x>
- Round, J. L., Lee, S. M., Li, J., Tran, G., Jabri, B., Chatila, T. A., & Mazmanian, S. K. (2011). The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science (New York, N.Y.)*, 332(6032), 974–977. <https://doi.org/10.1126/science.1206095>
- Roy, B. A., & Kirchner, J. W. (2000). Evolutionary dynamics of pathogen resistance and tolerance. *Evolution*, 54(1), 51–63. <https://doi.org/10.1111/j.0014-3820.2000.tb00007.x>
- Sachdeva, N., & Asthana, D. (2007). Cytokine quantitation: Technologies and applications. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library*, 12, 4682–4695. <https://doi.org/10.2741/2418>
- Sallaberry-Pincheira, N., González-Acuña, D., Padilla, P., Dantas, G. P. M., Luna-Jorquera, G., Frere, E., Valdés-Velásquez, A., & Vianna, J. A. (2016). Contrasting patterns of selection between MHC I and II across populations of Humboldt and Magellanic penguins. *Ecology and Evolution*, 6(20), 7498–7510. <https://doi.org/10.1002/ece3.2502>
- Servin, A. L. (2004). Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens. *FEMS Microbiology Reviews*, 28(4), 405–440. <https://doi.org/10.1016/j.femsre.2004.01.003>
- Sheldon, B. C., & Verhulst, S. (1996). Ecological immunology: Costly parasite defences and trade-offs in evolutionary ecology. *Trends in Ecology & Evolution*, 11(8), 317–321. [https://doi.org/10.1016/0169-5347\(96\)10039-2](https://doi.org/10.1016/0169-5347(96)10039-2)
- Schmid-Hempel, P. (2008). Immune defence, parasite evasion strategies and their relevance for ‘macroscopic phenomena’ such as virulence. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1513), 85–98. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0157>
- Schulenburg, H., Kurtz, J., Moret, Y., & Siva-Jothy, M. T. (2008). Introduction. Ecological immunology. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1513), 3–14. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0249>
- Schulte, R. D., Makus, C., Hasert, B., Michiels, N. K., & Schulenburg, H. (2011). Host–parasite local adaptation after experimental coevolution of *Caenorhabditis elegans* and its microparasite *Bacillus thuringiensis*. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 278(1719), 2832–2839. <https://doi.org/10.1098/rspb.2011.0019>
- Schultz, M. (2008). Rudolf Virchow. *Emerging Infectious Diseases*, 14(9), 1480–1481. <https://doi.org/10.3201/eid1409.086672>

- Schwensow, N., Fietz, J., Dausmann, K. H., & Sommer, S. (2007). Neutral versus adaptive genetic variation in parasite resistance: Importance of major histocompatibility complex supertypes in a free-ranging primate. *Heredity*, 99(3), 265–277. <https://doi.org/10.1038/sj.hdy.6800993>
- Siddiqui, S. H., Khan, M., Kang, D., Choi, H. W., & Shim, K. (2022). Meta-analysis and systematic review of the thermal stress response: *Gallus gallus domesticus* show low immune responses during heat stress. *Frontiers in Physiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.809648>
- Sjölund, M., Tano, E., Blaser, M. J., Andersson, D. I., & Engstrand, L. (2005). Persistence of resistant *Staphylococcus epidermidis* after single course of clarithromycin. *Emerging Infectious Diseases*, 11(9), 1389–1393. <https://doi.org/10.3201/eid1109.050124>
- Smith, K. F., Acevedo-Whitehouse, K., & Pedersen, A. B. (2009). The role of infectious diseases in biological conservation. *Animal Conservation*, 12(1), 1–12. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1795.2008.00228.x>
- Snell, G. D. (1981). Studies in histocompatibility. *Science*, 213(4504), 172–178. <https://doi.org/10.1126/science.7017931>
- Song, L., Wang, R., Yang, X., Zhang, A., & Liu, D. (2023). Molecular markers and their applications in Marker-assisted selection (MAS) in bread wheat (*Triticum aestivum* L.). *Agriculture*, 13(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/agriculture13030642>
- Stearns, S. C. (2012). Evolutionary medicine: Its scope, interest and potential. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 279(1746), 4305–4321. <https://doi.org/10.1098/rspb.2012.1326>
- Stephens, P. R., Altizer, S., Smith, K. F., Alonso Aguirre, A., Brown, J. H., Budischak, S. A., Byers, J. E., Dallas, T. A., Jonathan Davies, T., Drake, J. M., Ezenwa, V. O., Farrell, M. J., Gittleman, J. L., Han, B. A., Huang, S., Hutchinson, R. A., Johnson, P., Nunn, C. L., Onstad, D., ... Poulin, R. (2016). The macroecology of infectious diseases: A new perspective on global-scale drivers of pathogen distributions and impacts. *Ecology Letters*, 19(9), 1159–1171. <https://doi.org/10.1111/ele.12644>
- Taylor, L. H., Latham, S. M., & Woolhouse, M. E. (2001). Risk factors for human disease emergence. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 356(1411), 983–989. <https://doi.org/10.1098/rstb.2001.0888>
- Těšický, M., Velová, H., Novotný, M., Kreisinger, J., Beneš, V., & Vinkler, M. (2020). Positive selection and convergent evolution shape molecular phenotypic traits of innate immunity receptors in tits (*Paridae*). *Molecular Ecology*, 29(16), 3056–3070. <https://doi.org/10.1111/mec.15547>
- Thompson, J. N. (1999). Specific hypotheses on the geographic mosaic of coevolution. *The American Naturalist*, 153(S5), S1–S14. <https://doi.org/10.1086/303208>
- Thompson, J. N. (2009). The coevolving web of life. *The American Naturalist*, 173(2), 125–140. <https://doi.org/10.1086/595752>
- Tschirren, B., Andersson, M., Scherman, K., Westerdahl, H., & Råberg, L. (2012). Contrasting patterns of diversity and population differentiation at the innate immunity gene toll-like receptor 2 (TLR2) in two sympatric rodent species. *Evolution; International Journal of Organic Evolution*, 66(3), 720–731. <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.2011.01473.x>
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C. M., Knight, R., & Gordon, J. I. (2007). The human microbiome project. *Nature*, 449(7164), 804–810. <https://doi.org/10.1038/nature06244>
- Turner, A. K., Begon, M., Jackson, J. A., Bradley, J. E., & Paterson, S. (2011). Genetic diversity in cytokines associated with immune variation and resistance to multiple pathogens in a natural rodent population. *PLoS Genetics*, 7(10), e1002343. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002343>
- Urlacher, S. S., Ellison, P. T., Sugiyama, L. S., Pontzer, H., Eick, G., Liebert, M. A., Cepen-Robins, T. J., Gildner, T. E., & Snodgrass, J. J. (2018). Tradeoffs between immune function and childhood growth among Amazonian forager-horticulturalists. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(17), E3914–E3921. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717522115>
- Van der Hoorn, R. A. L., De Wit, P. J. G. M., & Joosten, M. H. A. J. (2002). Balancing selection favors guarding resistance proteins. *Trends in Plant Science*, 7(2), 67–71. [https://doi.org/10.1016/S1360-1385\(01\)02188-4](https://doi.org/10.1016/S1360-1385(01)02188-4)

- Velová, H., Gutowska-Ding, M. W., Burt, D. W., & Vinkler, M. (2018). Toll-like receptor evolution in birds: Gene duplication, pseudogenization, and diversifying selection. *Molecular Biology and Evolution*, 35(9), 2170–2184. <https://doi.org/10.1093/molbev/msy119>
- Vinkler, M., Fiddaman, S. R., Těšický, M., O'Connor, E. A., Savage, A. E., Lenz, T. L., Smith, A. L., Kaufman, J., Bolnick, D. I., Davies, C. S., Dedić, N., Flies, A. S., Samblás, M. M. G., Henschen, A. E., Novák, K., Palomar, G., Raven, N., Samaké, K., Slade, J., ... Westerdahl, H. (2023). Understanding the evolution of immune genes in jawed vertebrates. *Journal of Evolutionary Biology*, 36(6), 847–873. <https://doi.org/10.1111/jeb.14181>
- Waller, L. A. (2008). Statistics in disease ecology: Introduction to a special issue. *Environmental and Ecological Statistics*, 15(3), 259–263. <https://doi.org/10.1007/s10651-007-0058-4>
- Wang, S., Liu, W., Lu, D., Lu, Z., Wang, X., Xue, J., & He, X. (2020). Distribution of bacterial blight resistance genes in the main cultivars and application of *Xa23* in rice breeding. *Frontiers in Plant Science*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.555228>
- Warr, G. W., Chapman, R. W., & Smith, L. C. (2003). Evolutionary immunobiology: New approaches, new paradigms. *Developmental & Comparative Immunology*, 27(4), 257–262. [https://doi.org/10.1016/S0145-305X\(02\)00070-8](https://doi.org/10.1016/S0145-305X(02)00070-8)
- Weinshilboum, R. M., & Wang, L. (2006). Pharmacogenetics and pharmacogenomics: Development, science, and translation. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 7, 223–245. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.6.080604.162315>
- White, J. P. E., & Coates, L. C. (2021). The road to personalised medicine in psoriatic arthritis. *Expert Review of Clinical Immunology*, 17(8), 799–802. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1931125>
- WHO. (2017). Report of the sixth ministerial conference on environment and health. World Health Organization. <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2017-3008-42766-59662>
- WHO. (2023). One Health high-level expert panel annual report 2023. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/m/item/one-health-high-level-expert-panel-annual-report-2023>
- Woolhouse, M. E. J., Webster, J. P., Domingo, E., Charlesworth, B., & Levin, B. R. (2002). Biological and biomedical implications of the co-evolution of pathogens and their hosts. *Nature Genetics*, 32(4), 569–577. <https://doi.org/10.1038/ng1202-569>
- Workman, A. M., Heaton, M. P., Vander Ley, B. L., Webster, D. A., Sherry, L., Bostrom, J. R., Larson, S., Kalbfleisch, T. S., Harhay, G. P., Jobman, E. E., Carlson, D. F., & Sonstegard, T. S. (2023). First gene-edited calf with reduced susceptibility to a major viral pathogen. *PNAS Nexus*, 2(5). Scopus. <https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgad125>
- Wurfel, M. M., Gordon, A. C., Holden, T. D., Radella, F., Strout, J., Kajikawa, O., Ruzinski, J. T., Rona, G., Black, R. A., Stratton, S., Jarvik, G. P., Hajjar, A. M., Nickerson, D. A., Rieder, M., Sevransky, J., Maloney, J. P., Moss, M., Martin, G., Shanholtz, C., ... Martin, T. R. (2008). Toll-like receptor 1 polymorphisms affect innate immune responses and outcomes in sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 178(7), 710–720. <https://doi.org/10.1164/rccm.200803-462OC>
- Wyatt, K. B., Campos, P. F., Gilbert, M. T. P., Kolokotronis, S.-O., Hynes, W. H., DeSalle, R., Daszak, P., MacPhee, R. D. E., & Greenwood, A. D. (2008). Historical mammal extinction on Christmas Island (Indian Ocean) correlates with introduced infectious disease. *PLoS ONE*, 3(11), e3602. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003602>
- Yachida, S., Jones, S., Bozic, I., Antal, T., Leary, R., Fu, B., Kamiyama, M., Hruban, R. H., Eshleman, J. R., Nowak, M. A., Velculescu, V. E., Kinzler, K. W., Vogelstein, B., & Iacobuzio-Donahue, C. A. (2010). Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature*, 467(7319), 1114–1117. <https://doi.org/10.1038/nature09515>
- Yates, A., Antia, R., & Regoes, R. R. (2006). How do pathogen evolution and host heterogeneity interact in disease emergence? *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 273(1605), 3075–3083. <https://doi.org/10.1098/rspb.2006.3681>
- Zammit, N. W., Walters, S. N., Seeberger, K. L., O'Connell, P. J., Korbutt, G. S., & Grey, S. T. (2019). A20 as an immune tolerance factor can determine islet transplant outcomes. *JCI Insight*, 4(21), e131028, 131028. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.131028>

- Zhou, J., Liao, Z., Liu, Z., Guo, X., Zhang, W., & Chen, Y. (2023). Urbanization increases stochasticity and reduces the ecological stability of microbial communities in amphibian hosts. *Frontiers in Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1108662>
- Zilber-Rosenberg, I., & Rosenberg, E. (2008). Role of microorganisms in the evolution of animals and plants: The hologenome theory of evolution. *FEMS Microbiol Rev.*
- Zimmerman, L. M., Bowden, R. M., & Vogel, L. A. (2014). A vertebrate cytokine primer for eco-immunologists. *Functional Ecology*, 28(5), 1061–1073. <https://doi.org/10.1111/1365-2435.12273>
- Zivkovic, A. M., German, J. B., Lebrilla, C. B., & Mills, D. A. (2011). Human milk glycobiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(supplement_1), 4653–4658. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000083107>