

ABSTRAKT

Helminární neuroinfekce představují závažný zdravotní problém, ale mechanismy hostitelovy imunitní odpovědi často zůstávají opomíjeny, i když se mohou účastnit patogeneze. To je zčásti způsobeno nedostupností klinických vzorků, ale také nedostatkem vhodných laboratorních modelů. V této práci jsem se proto zaměřil na studium vybraných aspektů imunitní odpovědi myši nakažených neuropatogenní ptačí schistosomou *Trichobilharzia regenti*.

Většina schistosomul je u těchto náhodných hostitelů zastavena a eliminována časně po perkutánní infekci ihned v kůži. Není však jasné, jaké parazitární antigeny protektivní imunitní reakci spouštějí. Naše *in vitro* experimenty odhalily, že katepsin B2, cysteinová peptidáza používaná parazitem k penetraci kůže, aktivuje dendritické buňky odvozené z kostní dřeně mnohem více než kompletní parazitární homogenát. To naznačuje její úlohu ve spouštění počáteční imunitní odpovědi, která je polarizována směrem k typu 1/2. Některá schistosomula jsou však schopna kůži opustit a migrují dále do míchy. S využitím 3D zobrazovacích technik, ultramikroskopie a mikro-CT, jsme prokázali jejich preferenční lokalizaci v bílé hmotě. Přítomnost schistosomul v míše vyvolává výraznou hypertrofii astrocytů a mikroglií. Živá schistosomula u astrocytů indukují produkci interleukinu 6, jejich homogenát či aktivní isoformy cysteinových peptidáz však u astrocytů a/nebo mikroglií zvyšují i sekreci tumor nekrotizujícího faktoru alfa a oxidu dusnatého. To naznačuje aktivní zapojení těchto gliových buněk do udržování neurozánětu indukovaného infekcí. V poslední části práce jsme studovali vliv oxidu dusnatého na průběh infekce. Naše data ukazují, že k produkci oxidu dusnatého dochází v časně fázi infekce v kůži, avšak oxid dusnatý u parazita nevyvolává akutní cytotoxicitu. Spíše se zdá, že narušuje jeho proteolytický aparát, což vede k postupnému oslabování parazita.

Tato práce výrazně rozšiřuje znalosti o imunitních interakcích mezi neuropatogenní schistosomou a jejím náhodným savčím hostitelem. Nově získané poznatky představují dobrý výchozí bod pro navazující studium neuropatogenního působení *T. regenti* a vlivu neurozánětu na hostitele. Tato zjištění jsou cenným příspěvkem nejen pro studium parazitárních neuroinfekcí, ale mohou najít uplatnění i při výzkumu (autoimunitních) neurodegenerativních onemocnění.

Klíčová slova: ptačí schistosomy, *Trichobilharzia regenti*, imunitní odpověď, kůže, mícha, astrocyty, mikroglie, oxid dusnatý, cysteinové peptidázy, 3D zobrazování.