

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Doktorské studijní programy v biomedicině

Studijní obor: Biochemie a patobiochemie



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

RNDr. Jan Novák

**Imunitní odpověď paratenického hostitele na infekci *Toxocara canis*,
možné ovlivnění průběhu experimentální autoimunitní encefalomyelitidy**

**Immune response of the paratenic host to *Toxocara canis* infection,
possible influence on the course of experimental autoimmune encephalomyelitis**

Abstrakt dizertační práce

Školitel: prof. RNDr. Petr Horák, Ph.D.

Konzultant: prof. RNDr. Libuše Kolářová, CSc.

Praha, 2022

ABSTRAKT

K nejsložitějším interakcím mezi hostitelem a infekčním agens dochází v průběhu infekcí vyvolaných helminty, kteří představují celosvětově významný zdroj závažných zdravotních problémů. Vzhledem k tomu, že řada helmintů po průniku do hostitele migruje, je pro tyto infekce typický postupný rozvoj různých klinických obtíží. Ty jsou způsobeny nejen poškozením různých orgánů, ale i odpovídající imunitní reakcí hostitele. Z literárních údajů vyplývá, že na jedné straně sice dochází ke stimulaci imunitní reakce s cílem zlikvidovat parazita, na druhé straně ale helminti disponují řadou mechanismů, které mohou vést k modulaci imunity, a zajistit tak jejich dlouhodobé přežívání v hostiteli. Nepřímým důsledkem takové situace pak může být zlepšení projevů autoimunitních onemocnění. S cílem přispět k objasnění průběhu imunitní odpovědi paratenického hostitele na jednu z nejčastějších infekcí vyvolanou *Toxocara canis* jsme se proto zabývali i vlivem infekce na experimentální autoimunitní encefalomyelitidu, která je modelem pro studium roztroušené sklerózy.

Přestože je *T. canis* parazitem psovitých šelem, infikuje často celou řadu paratenických hostitelů včetně člověka. V těchto hostitelích hlístice přežívají v různých tkáních ve stadiu L3 larev, přičemž velká část se nalézá v mozku. Patogeneze infekce je výsledkem mechanického poškození tkání a působením exkrečně-sekrecních produktů larev. Naše experimenty na imunokompetentních myších ukázaly, že již malé množství larev sice vede k sérologicky významné odpovědi, která však není doprovázena závažnými patologickými změnami. Po následném navození experimentální autoimunitní encefalomyelitidy jsme ale zaznamenali, že infekce larvami L3 *T. canis* zhoršila průběh tohoto modelového onemocnění. V porovnání s kontrolní neinfikovanou skupinou jsme u těchto myší zaznamenali horší skóre klinických příznaků a vyšší úbytek hmotnosti. Tyto negativní efekty byly spojeny s velkým zvýšením hladin sérových cytokinů, pravděpodobně jako důsledek nefunkční regulace imunitního systému. V centrální nervové soustavě jsme zjistili zvýšené procento CD4⁺ buněk non-Treg fenotypu, což naznačuje infiltraci dalších populací CD4⁺ buněk, pravděpodobně zodpovědných za zhoršení průběhu experimentální autoimunitní encefalomyelitidy infikovaných myší.

Larvální toxokaróza je řazena mezi globálně nejvýznamnější tkáňové parazitózy. Starší údaje z České republiky uvádějí, že zhruba každý pátý jedinec se s infekcí setkal. Tyto studie uvádějí hodnoty séroprevalence 18,4% (rok 1998) a 19% (rok 2006). V porovnání s nimi jsme zjistili snížení této hodnoty na 3,6% (2020). Domníváme se, že ke snížení séroprevalence došlo zřejmě v souvislosti se zvýšenou hygienou obyvatelstva a používáním antihelmintik u psů.

Většina současných testů k průkazu *T. canis*-specifických protilátek je zatížena nižší specificitou, protože jejím základem jsou exkrečně-sekreční antigeny, které vykazují křížovou reaktivitu se séry pacientů infikovaných jinými helminty. V této části práce byla naším cílem identifikace rekombinantních exkrečně-sekrečních antigenů pro detekci *T. canis*-specifických protilátek. Použití těchto alternativních rekombinantních antigenů ukázalo jejich možný diagnostický potenciál a zároveň i rozdíly v reaktivitě myších a lidských sér.