

Univerzita Karlova

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Karolína Šůvová

Neovaskularizace/angiogeneze asociovaná s infekcí helminty

Neovascularization/angiogenesis associated with helminth infection

Bakalářská práce

Školitel:

Mgr. Lukáš Konečný M.Phil.

Praha, 2025

Poděkování

Chtěla bych především poděkovat mému školiteli Mgr. Lukáši Konečnému, M. Phil. za jeho velkou ochotu, rychlou komunikaci, užitečné rady, podporu a vtipný přístup, díky kterým byla tato práce dokončena. Dále bych chtěla poděkovat mé rodině za poskytnutý klid a podporu během vypracovávání této práce.

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 použita k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 27.4. 2025

Podpis

Abstrakt

Pro obratlovce je cévní systém nezbytný k zajištění životních funkcí. Prostřednictvím tohoto systému dochází k okysličení tkání a odvodu metabolitů, transportu krevních a imunitních buněk a ke komunikaci mezi jednotlivými částmi těla pomocí hormonů a dalších regulačních faktorů. Cévní systém vzniká při embryogenezi neovaskularizací, která zahrnuje vaskulogenezi (vznik cév *de novo*) a angiogenezi (vznik cév z již existujících). Tyto komplexní procesy jsou modulovány celou řadou signálních drah, tou nej důležitější je VEGF-A signalizace. Někteří parazitictí helminti mohou měnit stavbu cévního systému svých hostitelů ve svůj prospěch. Často vyvolávají v hostitelských buňkách zvýšenou expresi angiogenních molekul, případně sami produkují vlastní angiogenní faktory (např. EmPGI *Echinococcus multilocularis*). Výhody plynoucí z indukce angiogeneze mohou být obecné, jako je zvýšený přísun kyslíku a živin pro růst či efektivní odvod metabolitů, ale i specifické životnímu stylu daného druhu – např. u *S. mansoni* a *S. haematobium*, kde indukovaná angiogeneze napomáhá vytlačení vajíček do lumen střeva či močového měchýře. Cílem je vždy zvýšená fitness daného parazita, i přestože dlouhodobě vyvolávané angiogenní prostředí může hostiteli v jistých případech škodit (např. karcinogenní *Opisthorchis viverrini* podporující metastázování cholangiokarcinomu podpořením růstu cév).

Klíčová slova: neovaskularizace, angiogeneze, cévní systém, helmint, parazit, exkrementně-sekretční produkty, VEGF-A

Abstract

The cardiovascular system is essential for the survival of vertebrates. It provides tissues with a supply of oxygen and removal of metabolites, transports blood and immune cells and ensures the communication among all body parts via hormones and other factors. It originates during embryogenesis by neovascularization, which encompasses vasculogenesis (creation of blood vessels *de novo*) and angiogenesis (creation from pre-existing blood vessels). These processes are controlled by many signaling pathways, the most important one being the VEGF-A pathway. Some parasitic helminths are able to transform the host cardiovascular system for their benefit. Most of them accomplish this by upregulating the host's angiogenic molecules, while some produce their own angiogenic factors (e.g., EmPGI of *Echinococcus multilocularis*). The benefits regarding the induction of angiogenesis can be general, such as an increased supply of oxygen and nutrients or effective drainage of metabolites; they can also be specific for the particular species – e.g., in *S. mansoni* and *S. haematobium* infections the induced angiogenesis aids the eggs to translocate into gut lumen. Despite the potentially harmful effect of the prolonged angiogenic environment on the host's body (e.g., the risk of metastasis related to the angiogenic effects of the carcinogenic *Opisthorchis viverrini*), the reason behind this is always an increase in fitness of the parasite.

Key words: neovascularization, angiogenesis, helminth, parasite, excretory-secretory products, VEGF-A

Seznam zkratek

AE	alveolární echinokokóza
AMF	autokrinní faktor mobility
AMP	adenosinmonofosfát
BBB	hematoencefalitická bariéra
bFGF	bazický fibroblastový růstový faktor
BmAsnRS	asparaginyl-tRNA syntetáza <i>Brugia malayi</i>
CC	cholangiokarcinom
CE	cystická echinokokóza
CNS	centrální nervový systém
COX-2	cyklooxygenáza-2
GGRN	granulin <i>Clonorchis sinensis</i>
DIKT	aktin <i>Dirofilaria immitis</i>
DiFBAL	fruktóza-3-bisfosfát aldoláza <i>Dirofilaria immitis</i>
EC	epiteliální buňka
ECM	extracelulární matrix
EmPGI	fosfoglucoizomeráza <i>Echinococcus multilocularis</i>
EPC	endotelová progenitorová buňka
ESP	exkrečně sekreční produkty
GADPH	glyceraldehyd-3-fosfát dehydrogenáza
GAL	galektin
HAAE-1	endoteliální buňky z lidské abdominální aorty
HIF-1 α	hypoxia inducible factor-1 α
HMGB1	high-mobility group box 1
HO-1	hem oxygenáza-1
HUVEC	endoteliální buňky lidské pupečníkové žíly
IGF-1	insulin-like growth factor
IL	interleukin

mEndoglin	transmembránový endoglin
MFG-E8	milk fat globule EGF factor 8
miRNA	mikroRNA
MIP-1 β	macrophage inflammatory protein-1 β
M-MDSC	myeloid-derived mononuclear suppressor cell
MMP	matrixová metaloproteáza
NCC	neurocysticerkóza
NDMA	N-nitrosodimethylamin
Ov-ASP-1	<i>O. volvulus</i> activation-associated secreted protein-1
OvCALR	kalretikulin <i>Opisthorchis viverrini</i>
Ov-GRN-1	granulin-1 <i>Opisthorchis viverrini</i>
Ov-TSP-2	tetraspanin-2 <i>Opisthorchis viverrini</i>
PC	pericyt
PDGF	platelet derived growth factor
PGD2	prostaglandin 2
PGE ₂	prostaglandin E ₂
PKB	proteinkináza B
PIGF	placental growth factor
SDF-1	stromal cell-derived factor 1
SEA	rozpustný proteinový extrakt z vajíček <i>S. mansoni</i>
TNF- α	tumor necrosis factor- α
tPA	tkáňový aktivátor plasminogenu
uPA	aktivátor plasminogenu urokinázového typu
VEGF	vascular endothelial growth factor
vSMCs	vascular smooth muscle cells
rWSP	rekombinantní povrchový protein bakterie <i>Wolbachia</i>

Obsah

1.	Úvod.....	1
2.	Cévní systém	2
3.	Neovaskularizace a angiogeneze	2
3.1	Molekulární faktory řídící angiogenezi/neovaskularizaci.....	3
3.1.1	VEGF-A	3
3.1.2	Dll4/Notch signalizace	4
3.1.3	Angiopoietin/Tie-2 signalizace	5
4.	Parazitictí ploštěnci (Platyhelminthes) ovlivňující cévní systém	6
4.1	Cestoda (tasemnice)	6
4.1.1	<i>Taenia solium</i>	6
4.1.2	<i>Echinococcus multilocularis</i>	8
4.1.3	<i>Echinococcus granulosus</i>	9
5.1	Trematoda (motolice)	11
5.1.1	<i>Opisthorchis viverrini</i>	12
5.1.2	<i>Opisthorchis felinus</i>	14
5.1.3	<i>Clonorchis sinensis</i>	14
5.1.4	<i>Schistosoma mansoni</i>	15
5.1.5	<i>Schistosoma haematobium</i>	17
6.	Parazitické hlístice (Nematoda) ovlivňující cévní systém	18
6.1.1	<i>Trichinella spiralis</i>	18
6.1.2	<i>Dirofilaria immitis</i>	20
6.1.3	<i>Dirofilaria repens</i>	21
6.1.4	<i>Onchocerca volvulus</i>	21
6.1.5	<i>Brugia malayi</i>	23
7.	Závěr	25
8.	Seznam literatury	26

1. Úvod

Helminti jsou tradičně vnímáni jako parazitické červi náležící do kmenů Platyhelminthes (ploštěnci), Nematoda (hlístice) a Acanthocephala (vrtějši). Se svými hostiteli mají za sebou dlouhou historii koevoluce, během které si vyvinuli mnoho mechanismů skrze které s hostiteli manipulují, aby si zajistili co nejvyšší biologickou zdatnost (fitness). Tato manipulace na sebe může brát například podobu kastrace meziphostitele (zdroje investované do růstu místo rozmnožování zvyšují atraktivitu meziphostitele jako kořisti pro dalšího hostitele), únik před imunitním systémem hostitele (např. tvorbou granulomu okolo cyst) či přestavbou hostitelské tkáně (např. formací nurse cell). Někteří helminti z kmenů Platyhelminthes a Nematoda takto manipulují s cévním systémem hostitele, a to jeho přestavbou indukci angiogeneze (růstu cév). V mnoha případech jde pouze o vedlejší efekt samotné přítomnosti parazita, který mechanickým poškozením vyvolává zánět a spouští opravné procesy tkáně, ke kterým je potřeba zvýšené množství živin, kyslíku a růstových faktorů. Někdy je ale angiogeneze regulována parazitem specificky. Helminť může cévami manipulovat upregulací hostitelských faktorů nebo sekrecí vlastních molekul s přímým angiogenním účinkem. Mezi druhy, u kterých byl tento fenomén studován a prokázán, patří z kmene Platyhelminthes tasemnice *Taenia solium*, *Echinococcus multilocularis* a *Echinococcus granulosus* a motolice *Opisthorchis felinus*, *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*, *Schistosoma mansoni* a *Schistosoma haematobium*. V kmeni Nematoda jsou těmito druhy *Trichinella spiralis* a filárie *Dirofilaria immitis*, *Dirofilaria repens*, *Onchocerca volvulus* a *Brugia malayi*.

Většina z těchto druhů je schopna parazitovat i na člověku a pro mnohé je člověk přímo jejich definitivním hostitelem, tudíž představují značné nebezpečí – obzvláště pokud je bráno v potaz jejich geografické rozšíření. Některé z nich jsou rozšířeny po celém světě či v teplých oblastech a infekce bývá velmi snadná (kousnutí komárem nakaženým filárií, kontakt s vodou s cercáriemi schistosom, apod.). Ohroženy jsou tedy miliony lidí. Angiogenní působení může přímo souviset s patologiemi, které tyto parazitární nákazy způsobují (např. rozšiřování metastází cholangiokarcinomu angiogenním působením *O. viverrini* a *C. sinensis*).

Poslední review věnující se angiogenezi způsobené helminty pochází z roku 2011 (*Dennis et al., 2011). Od jeho publikace byl výzkum týkající se efektu těchto helmintů obohacen o významné objevy molekulárních mechanismů helminty iniciované angiogeneze, ale i druhů, u kterých toto chování dříve nebylo známo (*E. granulosus*, *O. felinus* a *D. repens*). Jmenované review navíc pouze okrajově shrnuje i dříve známé molekuly. Tato bakalářská práce si klade za cíl vysvětlit molekulární mechanismy spojené se specifickým angiogenním efektem u helmintů, u kterých byl tento fenomén pozorován a podrobněji zkoumán.

2. Cévní systém

Cévní systém je nezbytnou součástí všech složitých mnohobuněčných živočichů. Jeho vývoj přímo souvisí s velikostí těla – jednodušší organismy si vystačí s pouhou difuzí kyslíku, živin a metabolitů mezi jimi a prostředím, ta je ale pomalá a účinná jen do vzdáleností menších než pouhý milimetr. Růst organismu, ať už jednobuněčného či mnohobuněčného, je navíc spojen s nesouměrným zvětšováním poměru objemu vůči ploše – čím je organismus větší, tím má relativně menší plochu povrchu vůči objemu. Efektivita výměny látek s prostředím tedy představuje hlavní omezení, které je třeba překonat, pokud chce organismus dosáhnout větších rozměrů. Postupný vývoj velikosti a složitosti tělních plánů vyústil až ve vznik komplikovaných cévních systémů. První cévní systémy se začaly vyvíjet před cca 600 miliony let, byly tvořeny pouze vrstvou extracelulární matrix (ECM) oddělující tekutinu transportující potřebné a odpadní látky od buněk těla. Před zhruba 540–510 miliony let u prvních obratlovců došlo k obalení nebuněčné vrstvy endotelem (*Monahan-Earley et al., 2013).

Současný obratlovcův cévní systém se skládá z vnitřní vrstvy endoteliálních buněk (ECs) obalených pericyty (PCs) či vaskulárními buňkami hladkého svalstva (vSMCs). Cévy je možno rozdělit do několika kategorií: tepny, žíly a kapiláry. Tepny vedou krev od srdce, kromě plicních tepen jde o krev okysličenou. Skládají se z vnitřní endoteliální vrstvy obalené elastickou membránou (tunica intima), silné vrstvy hladkého svalstva obalené vnější elastickou membránou (tunica media) a vnějším kolagenním vazivovým obalem (tunica externa). Větší tepny musí být kvůli své tloušťce samy zásobovány kyslíkem, jsou proto obaleny malými tepénkami a žilkami. Žíly mají, co se týče typů vrstev, stejnou stavbu jako tepny. Krev je jimi vedena směrem k srdci, a kromě plicních žil jde o krev odkysličenou, její tlak je tedy značně nižší než tlak krve tepenné. Právě proto jsou také jejich tunica media a tunica externa tenčí, z tunica intima navíc do lumen žil vyčnívají chlopně, které brání zpětnému toku krve. Posledním typem cév jsou kapiláry, které jsou přechodem mezi tepnami a žilami. Skládají se pouze z vrstvy ECs, která je obalena PCs. Dochází tak k úzkému kontaktu krve a tkáně, a tím i k efektivní výměně kyslíku, živin, oxidu uhličitého a jiných odpadních látek.

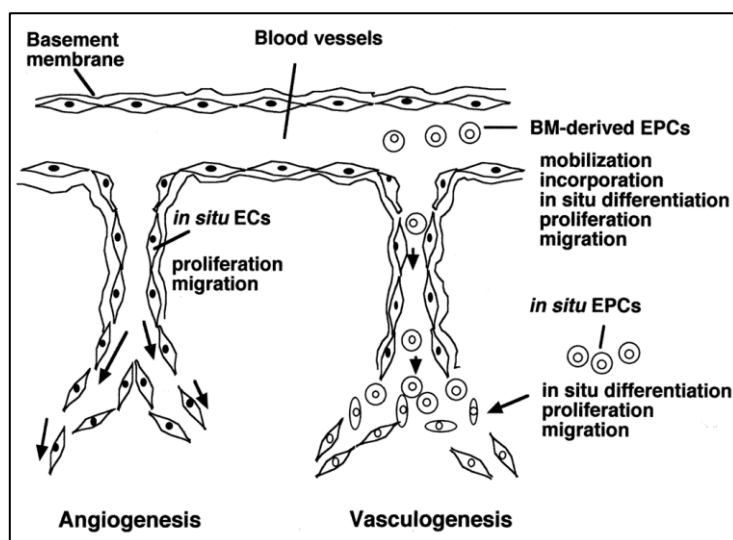
Kromě výměny látek zajišťuje cévní systém také homeostázi celého těla (skrze hormony), tepelnou regulaci, transport imunitních a jiných buněk a rozvod obranných molekul po celém těle (např. protilátky, molekuly komplementové kaskády).

3. Neovaskularizace a angiogeneze

Tato práce bude soustředěna na angiogenezi – pojmy „neovaskularizace“ a „angiogeneze“ jsou ale často zaměňovány, a pro účely této práce je tedy nutné je definovat. Neovaskularizace zahrnuje procesy vaskulogeneze a angiogeneze (Obr. 1). Vaskulogeneze je vznikem cév *de novo* – začíná diferenciací hematopoetických kmenových buněk v kostní dřeni do endotelové progenitorové buňky (EPCs) a pokračuje migrací EPCs do místa neovaskularizace. Zde je dokončena přeměnou těchto buněk na ECs a jejich inkorporací do vznikající cévy (Asahara et al., 1999; Shi et al., 1998). EPCs nemusí nutně pocházet z kostní dřene – bylo dokázáno, že se na přestavbě cévního systému při regeneraci výrazně podílí i residentní tkáňové EPCs (Aicher et al., 2007; Mao et al., 2015). Přeměna probíhá pod vlivem angiogenických faktorů (vaskulárního endotelového růstového faktoru A (VEGF-A), bazického fibroblastového růstového faktoru (bFGF) a insulinu podobnému růstovému faktoru (IGF-1)). VEGF-A je zásadním faktorem pro diferenciaci EPCs na ECs, bez něj k diferenciaci nedochází (Stone et al., 1995). K vaskulogenezi dochází především při embryogenezi, ale i při rozsáhlejší regeneraci tkání či při patologických procesech (např. při růstu nádorů) (Asahara et al., 1999).

Angiogeneze je oproti vaskulogenezi vznikem cév z již existujících cév. Dochází k ní také během embryogeneze, při patologických procesech či při opravách tkání. Je vyvolána hypoxií, ke které dochází v okamžiku, kdy cévní soustava nedokáže udržovat dostatečnou hladinu kyslíku v dané tkáni. Buňky v okolí cévy začnou v důsledku hypoxie sekretovat VEGF-A, jenž je vnímán buňkami endotelu cév (Stone et al., 1995). V endotelu dochází k selekci a diferenciaci buněk v tzv. „tip cells“, což jsou buňky

s filopodiemi, které migrují ve směru gradientu VEGF-A (Gerhardt et al., 2003). Cestu skrze ECM si vytváří pomocí matrixových proteáz, mezi kterými byly při pokusech s myší rohovkou identifikovány MMPs z ADAMTS rodiny a cysteinová peptidáza Katsapsin S (Del Toro et al., 2010). Nekontrolovatelnému vzniku více tip cells je zabráněno Dll4/Notch signalizací mezi selektovanou tip cell a buňkami v těsném okolí (Hellström et al., 2007; Suchting et al., 2007). Tyto okolní buňky se diferencují v tzv. „stalk cells“, jež v závislosti na koncentraci VEGF-A zahajují proliferaci (Gerhardt et al., 2003). Během prodlužování nově vznikající cévy začínají stalk cells vytvářet samotné lumen cévy – zpočátku pinocytózou vytváří vakuoly, ty následně spojí v jednu velkou vakuolu zaplňující značnou část buňky a na závěr dochází k propojení vakuol mezi sousedními buňkami, čímž vzniká cévní lumen (G. E. Davis & Camarillo, 1996). Prodlužování cévy je dokončeno anastomózou dvou protichůdných tip cells (*Adams & Ali-talo, 2007). Kromě vedení vznikající cévy zajišťují tip cells i povolání většiny PCs či vSMCs, a to sekrecí růstového faktoru z destiček (PDGF) a VEGF-A (Gerhardt et al., 2003; Hellström et al., 1999). PCs a vSMCs přímým kontaktem inhibují proliferaci aktivitu endotelu cév (Orlidge & D'Amore, 1987), dále cévu stabilizují inhibicí metaloproteáz (MMPs) a VEGFR-2 a stimulací tvorby bazální membrány buňkami endotelu (Saunders et al., 2006; Stratman et al., 2009).



Obrázek č. 1: Porovnání post-natální angiogeneze a vaskulogeneze – procesu angiogeneze se účastní in situ ECs, zatímco vaskulo-geneze je zprostředkována EPCs derivovanými z kostní dřeně či pocházejícími z jiných tkání (*Masuda & Asahara, 2003).

3.1 Molekulární faktory řídící angiogenezi/neovaskularizaci

Angiogeneze je komplexní proces, na jehož regulaci se podílí mnoho faktorů – ty nejdůležitější budou v následující části představeny.

3.1.1 VEGF-A

VEGF-A je jednoznačně nejdůležitějším a nejlépe dosud probádaným angiogenním faktorem. Jedná se o protein patřící do rodiny Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF), spolu s ním do této rodiny patří například i angiogenní faktory VEGF-B a placentální růstový faktor (PlGF) (Ferrara & Henzel, 1989; Maglione et al., 1991; Olofsson et al., 1996).

Angiogenní signalizace VEGF-A (a i ostatních zmíněných faktorů) je přenášena primárně skrze receptor VEGFR-2 (také Flk-1 nebo KDR) (Shalaby et al., 1995). Jedná se o transmembránovou tyrosin-kinázu exprimovanou mnoha typy buněk mezi které patří hlavně ECs, PCs a SMCs (Ishida et al., 2001; Shalaby et al., 1995). Tento receptor je stěžejní součástí angiogeneze, bez něj téměř nedochází k diferenciaci endotelu, tudíž ani ke vzniku cév (Shalaby et al., 1995). Hlavní projevy navázání VEGF-A na VEGFR-2 již byly nastíněny výše – patří mezi ně selekce tip cell, degradace ECM, diferenciaci a proliferaci stalk cells, migrace PCs či vSMCs a samotný růst cévy podél gradientu VEGF-A (Del Toro et al., 2010; Gerhardt et al., 2003; Hellström et al., 1999,

2007; Stone et al., 1995). Dalším důležitým projevem je zvýšení propustnosti cév (H. Mac Wu et al., 1996). Dosud bylo identifikováno 240 proteinů účastnících se VEGF-A/VEGFR-2 signalizace. Tento rozsah působnosti je zajištěn silnou tyrosin-kinázovou aktivitou. Po navázání VEGF-A dochází k autofosforylaci receptoru a následnému spuštění různých signalizačních kaskád. Mezi tyto kaskády patří: aktivace AKT a downstream indukce ERK, aktivace PI3K/Akt ústící v aktivaci c-myc (inhibující terminální diferenciace buněk), zajištění vzájemné komunikace mezi Wnt a Notch signalizací (upregulující expresi Dll4 pro inhibici vzniku více tip cells (Suchting et al., 2007), aktivace proteinkináz C a B (PKC, PKB), upregulace polymerace aktinu skrze p38 MAPK a upregulace fokální adheze skrze FAK. Kompletní mapa signalizačních kaskád souvisejících s VEGF-A je k dispozici na webové stránce: <http://wikipathways.org/index.php/Pathway:WP3888> (*Abhinand et al., 2016).

VEGF signalizace je závislá na kontextu vnějšího i vnitřního prostředí buněčného prostředí – především na dostatku či nedostatku kyslíku (přítomnosti hypoxií indukovaného faktoru-1 α (HIF-1 α)), metabolickém stavu buňky (hladině AMP), zánětlivosti prostředí a přítomnosti růstových faktorů (Kumar et al., 2014). Nejdůležitějším aktivátorem VEGF-A signalizace je HIF-1 α . HIF-1 α je při dostatku kyslíku určen k degradaci hydroxylací pomocí enzymů s prolyl hydroxylázovou doménou, která funguje jako senzor kyslíku. Při nedostatku kyslíku není enzym schopen HIF-1 α hydroxylovat, HIF-1 α dimerizuje s HIF-1 β a v jádře přímo aktivuje transkripci genů pro VEGF-A (Forsythe et al., 1996; Ivan et al., 2001; Jaakkola et al., 2001; Lando et al., 2002). Buňky si tak mohou angiogenezi zajistit dostatečný přísun kyslíku.

Druhým tyrosin-kinázovým receptorem přenášejícím signál angiogenních VEGFs (tentokrát jen VEGF-A a PlGF) je VEGFR-1 (také Flt-1). Je exprimován například ECs, PCs, SMCs, monocyty a makrofágy (Clauss et al., 1996; Ishida et al., 2001; H. Shen et al., 1993). Ve většině buněk působí jako negativní regulátor angiogeneze bez využití tyrosin-kinázové aktivity, a to vychytáváním volné izoformy VEGF-A₁₂₁ (Fong et al., 1995; Hiratsuka et al., 1998). Bez něj dochází k přebytku působení VEGF-A – vznikající cévní systém je excesivní a neorganizovaný, což ústí v prenatalní smrt myších embryí (Fong et al., 1995). Z těchto výsledků vyplývá, že VEGFR-1 není nezbytný pro samotný vznik cév, nýbrž že brání vazbě VEGF-A na VEGFR-2, čímž předchází přílišnému rozšíření a neorganizovanosti cév. V monocitech a makrofázích má ale VEGFR-1 jinou funkci – vyvolává chemotaxi k místu zdroje VEGF-A a PlGF a expresi tkáňových faktorů. Makrofágy blízko zdroje VEGF-A či PlGF sekretují Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1), díky čemuž je do dané oblasti povoláno více makrofágů a monocytů; ty samy produkují VEGF-A a MMP-9, a tím samy indukují angiogenezi (C. Li et al., 2011). Mimo produkci VEGF-A a MMP-9 se tyto buňky po stimulaci VEGF-A a PlGF podílí na produkci cytokinů (např. faktoru nádorové nekrózy- α (TNF- α) a interleukinu-1 β (IL-1 β) a chemokinů (např. MCP-1, IL-8 a makrofágového zánětlivého proteinu-1 β (MIP-1 β)) (Selvaraj et al., 2003).

I přestože je většina neovaskularizace zprostředkovávána právě skrze VEGF-A, existují i neovaskularizační mechanismy, které tento faktor nezahrnují (*Itatani et al., 2018).

3.1.2 Dll4/Notch signalizace

Dll4/Notch signalizační dráha je podobně jako VEGF-A/VEGFR-2 dráha jednou z nejdůležitějších během neovaskularizace – pouhé vyvolání haploinsuficience Dll4 je v drtivé většině případů prenatalně letální z důvodu malformací aorty (Gale et al., 2004).

DLL4 je transmembránový ligand s výraznou extracelulární doménou, která je u savců schopna vázat NOTCH1–NOTCH4 receptory na sousední buňce (Shutter et al., 2000). Během embryonálního vývoje se podílí na diferenciaci tepen – v tomto období je exprimován právě pouze v tepenných ECs (Benedito et al., 2008; Shutter et al., 2000) v dospělosti je ale exprimován i v kapilárách (Gale et al., 2004). Pro angiogenezi má tento ligand rozsáhlé účinky – jak bylo dříve nastíněno, figuruje například v selekci tip cells, a to laterální inhibicí vedoucí od tip cell k stalk cells zajišťuje, že nedojde k diferenciaci více tip cells, než je nutné (Hellström et al., 2007; Suchting et al., 2007). V případě, že je Dll4/Notch signalizace zcela inhibována, dochází k pučení přílišného množství

nových cév, které ale nejsou funkční – neprokrvují se (Noguera-Troise et al., 2006). Dále DLL4 iniciuje maturaci ECs – inhibuje jejich proliferaci a podporuje tvorbu bazální membrány (Benedito et al., 2008; Z. Liu et al., 2006; Sainson et al., 2005).

V roce 2007 byla Harringtonem *et al.* provedena analýza genů regulovaných Dll4/Notch drahou – hlavními geny spadajícími do angiogenicky relevantních byly geny související se signalizací, proliferací a buněčnou adhezí – downregulovány byly geny pro faktory podporující proliferaci (např. VEGFR-2 a PIGF) a upregulovány byly geny pro proteiny inhibující proliferaci (např. VEGFR-1) (Harrington et al., 2008). Prominentními kaskádami, skrze jejichž represí DLL4 působí, jsou dráhy MAPK a PI3K/AKT; právě tyto dráhy jsou naopak aktivovány VEGF-A (Z. Liu et al., 2006). Na závěr je nutno dodat, že i přes částečně protichůdné funkce VEGF-A a Dll4/Notch signalizace, je právě VEGF-A faktorem, který signalizaci skrze DLL4 aktivuje – tím je zajištěna správná posloupnost procesů nutných ke vzniku a maturaci cév (Harrington et al., 2008).

3.1.3 Angiopoietin/Tie-2 signalizace

Ang/Tie-2 signalizační systém je dalším nepostradatelným dílkem nutným pro stavbu nové cévy. Narozdíl od předešlé VEGF-A/VEGFR a Dll4/Notch signalizace neovlivňuje Ang/Tie-2 systém proliferaci cévních buněk, ale i přesto je pro vznik funkčních cév zásadní. Při homozygotické delecí *Ang-1* či *Tie-2* v myším modelu není počáteční vznik cév nijak ovlivněn, deficiencie se ale projeví při maturaci cév a je fatální (Dumont et al., 1994; Suri et al., 1996).

TIE-2 je transmembránová tyrosin-kináza exprimovaná primárně ECs, jejíž aktivací dochází k modulaci kontaktů ECs a ECM, k spuštění anti-apoptických drah a k umožnění remodelace cév (S. Davis et al., 1996; Gale et al., 2002; I. Kim, Kim, Moon, et al., 2000; I. Kim, Kim, So, et al., 2000; Schnürc & Risau, 1993; Suri et al., 1996; Yuan et al., 2009). Ligandem, který mnohé z těchto procesů spouští, je glykoprotein ANG-1 – ten je produkován buňkami asociovanými s cévami (např. VSMCs a mezenchymálními buňkami) (Baffert et al., 2006; G. E. Davis & Camarillo, 1996; Mandriota & Pepper, 1998; Suri et al., 1996). Druhým ligandem tohoto receptoru je ANG-2; jedná se také o glykoprotein, jeho vztah k TIE-2 je ale jiný. Může, dle kontextu, sloužit buď jako agonista (spouštěč) nebo jako antagonist (inhibitor) Tie-2 signalizace – u TIE-2 receptoru spouští velmi slabou tyrosin-kinázovou aktivitu. V nepřítomnosti ANG-1 (který naopak působí na TIE-2 mnohem intenzivněji) funguje jako agonista a udržuje bazální hladinu fosforylace – zajišťuje tím anti-apoptické pochody a přirozené fungování ECs; oproti tomu v přítomnosti ANG-1 brání svoji vlastní vazbou k TIE-2 navázání potentnějšího ligandu, a má tedy antagonistickou funkci. Na rozdíl od ANG-1 je ANG-2 produkován i ECs za účelem autokrinní signalizace (Yuan et al., 2009).

Ang-1/Tie-2 signalizace řídí interakci ECs s ECM a okolními buňkami, bez ní buňky neexprimují dostatek membránových molekul tvořících mezibuněčné spoje (např. PECAM-1) a spoje kotvící buňky k ECM. Vývoj embrya tak při absenci této signalizace ztroskotá ve fázi stavby srdce – endokard nemá dostatečný kontakt s myokardem a srdce zůstává nedovyvinuté. Nedostatek interakcí s okolními buňkami má za následek také problémy s povoláním pericelulárních buněk (pericytů/VSMCs), cévy jsou v důsledku toho krátké a neschopné maturace (Suri et al., 1996). Kromě modulace interakcí ECs a ECM zajišťuje Tie-2 signalizace při embryogenezi i v post-embryonálním období remodelaci již existující vaskulatury. Zde přichází na řadu funkce ANG-2 – Ang-1/Tie-2 signalizace, jak bylo výše popsáno, moduluje vznik mezibuněčných spojů, čímž pomáhá maturaci cévy – a právě tyto spoje je při remodelaci nutno porušit. ANG-2 v této situaci inhibuje fosforylaci TIE-2, čímž ECs převádí do stavu, ve kterém jsou schopné migrovat (Yuan et al., 2009). Dále ANG-2 při přestavbě tkáně působí na fenotyp cévy z hlediska diferenciací – podporuje venózní charakter (Fuxe et al., 2010; Tabruyn et al., 2010). Stavba a přestavba cévního systému nejsou však jediným polem působnosti Tie-2 systému. Signalizace Tie-2 má také vliv na udržení klidového stavu plně diferencovaných cév, a to anti-apoptickým vlivem skrze PI3K/Akt signalizaci (I. Kim, Kim, Moon, et al., 2000; I. Kim, Kim, So, et al., 2000; Yuan et al., 2009),

a na propustnost cév – ANG-1 ji negativně reguluje po působení VEGF-A či zánětlivých faktorů (ty naopak propustnost zvyšují) – moduluje tak zánětlivou odpověď a předchází přebytké angiogenezi (Baffert et al., 2006; Thurston et al., 2000).

Ang/Tie-2 systém samozřejmě nepůsobí samovolně – ANG-1 je upregulován pomocí VEGF-A, což je možné pozorovat v čase nástupu jeho signalizace během embryogeneze – Ang/Tie-2 následuje VEGF-A/VEGFR signalizaci (Hangai et al., 2001; Suri et al., 1996). ANG-2 je také upregulován VEGF-A signalizací, ale během působení VEGF-A není zvýšena jeho sekrece (je intracelulárně ukládán); dále je v buňkách upregulován působením bFGF, TNF- α a hypoxií, a naopak downregulován aktivací TGF- β 1 signalizace (I. Kim, Kim, Ryu, et al., 2000; Mandriota & Pepper, 1998).

4. Parazitičtí ploštěnci (Platyhelminthes) ovlivňující cévní systém

Zbytek práce se bude věnovat parazitickým helmintům – červovitým organismům patřícím do kmene Platyhelminthes (ploštěnci) či Nematoda (hlístice). Pro některé parazitické helminty je cévní systém lákavým prostředím – mají zde zajištěné relativně stálé teplotní podmínky, dostatečné okysličení, přísun živin i odvod metabolitů. Výhody cévního systému ale využívají i mnozí tkáňoví paraziti, kteří v něm nepřebývají – také potřebují provádět výměnu látek s hostitelským prostředím. Obě tyto skupiny proto mohou cévní systém hostitele různými způsoby měnit ve svůj prospěch. To mohou realizovat několika různými způsoby: 1) produkcí molekul(y), která přímo spustí angiogenezi, 2) produkcí molekul(y), která zvýší produkci hostitelových angiogenních faktorů, 3) produkcí molekul(y), která bude inhibovat anti-angiogenní molekuly. Nejčastěji pozorovatelný je druhý mechanismus (*Dennis et al., 2011). Helminti, u kterých je angiogenní působení málo prozkoumané, nejisté, či je zapříčiněno pouze nespecifickými mechanismy (např. fibrózou jater působením *Capillaria hepatica*), nebyli do této práce zařazeni.

4.1 Cestoda (tasemnice)

Cestoda jsou třídou kmene Platyhelminthes a největší skupinou podkmene Neodermata. Dospělci tasemnic parazitují výhradně v tenkém střevě obratlovců. Mívají životní cyklus zahrnující jednoho až dva meziphostitele – meziphostitelem může být jak bezobratlý živočich, tak obratlovec. Definitivním hostitelem je vždy obratlovec (nejčastěji paryba, ryba či savec). Tělo dospělců je podlouhlé, zploštělé, skládá se z hlavičky (skolexu) s přísavkami a z těla (strobily), které je tvořeno jedním článkem či jednotlivými články (proglotidy). Každá proglotida obsahuje svoji vlastní plnohodnotnou rozmnožovací, nervovou i vylučovací soustavu. Tasemnice jsou hermafrodité, rozmnožování probíhá mezi jednotlivými proglotidami jedince nebo mezi proglotidami různých jedinců. Trávicí soustavu nemají, skolex slouží pouze k přichycení k sliznici střeva, ve kterém skrze neodermis vstřebávají potravu natrávenou hostitelem. Velikostní rozpětí dospělých tasemnic je velmi široké – v řádu několika milimetrů, v případě rodu *Echinococcus*, až metrů – v případě rodu *Taenia*.

Tato kapitola se věnuje zástupci rodu *Taenia* – *T. solium* – a zástupcům rodu *Echinococcus* – *E. multilocularis* a *E. granulosus* – jejichž cysty mohou v meziphostiteli, či paratenickém („náhodném“) hostiteli, vyvolávat angiogenezi.

4.1.1 *Taenia solium*

Tasemnice *Taenia solium* je celosvětově rozšířeným parazitem lidí a prasat. Hlavním hostitelem je pro ni člověk, který se může infikovat cysticerkou v nakaženém vepřovém mase. Cysticerky se z masa v žaludku uvolňují a v tenkém střevě dospívají. Pomocí skolexu se přichycují k epitelu tenkého střeva, ve kterém po celý život přebývají a vstřebávají živiny z natráveniny. Tasemnicím během dospívání postupně rostou proglotidy, ve kterých vznikají vajíčka; zralé proglotidy plné vajíček se od těla tasemnice postupně odpojují a jsou společně s obsahem střev vyloučeny. Vajíčka zkonsumována prasaty, jakožto meziphostiteli *T. solium* se líhnou v onkosféry, ty skrze cévní systém migrují a invadují do různých tkání. Nedopatřením se meziphostitelem může stát i člověk,

a to konzumací vajíček s potravou či fekálně-orálním přenosem. Onemocnění tímto způsobené se nazývá cysticerkóza. Cysticerky se mohou usadit například ve svalovině, v očích a v nejzávažnějších případech v centrální nervové soustavě (CNS) (*García et al., 2003).

Usazení onkosfér v CNS – neurocysticerkóza (NCC) – je jednou z hlavních příčin epilepsie u dospělých (29% výskyt NCC u lidí s epilepsií v endemických oblastech). I přes celosvětové rozšíření má výrazně vyšší prevalenci v chudších zemích (Latinská Amerika, subsaharská Afrika, Asie), ve kterých jsou lidé v přímém kontaktu s prasaty a ve kterých zároveň obvykle panují zhoršené hygienické podmínky (*Ndimubanzi et al., 2010).

Cysty se v CNS mohou vyskytovat buď extraparenchymálně, nebo intraparenchymálně; jako extraparenchymální je označován výskyt cysty mimo tkáň CNS (např. v mozkových komorách či v subarachnoidálním prostoru), tato forma NCC obvykle bývá symptomatická (vysoký intrakraniální tlak, hydrocefalus) a je ji tedy nutno řešit chirurgickým odstraněním. Naproti tomu intraparenchymální výskyt znamená usazení onkosféry v bílé nebo šedé hmotě; ve většině případů je také asymptomatický, a to pokud je cysta živá a nevyvolává zánět. Symptomy (epileptické záchvaty a mnohé další neurologické problémy) nejběžněji nastávají v případě, že cysta začne vyvolávat zánět – tento proces je doprovázen angiogenezí, porušením hematoencefalické bariéry (BBB), tvorbou granulomu a infiltrací buněk imunitního systému (Alvarez, Londoo, et al., 2002; Carmen-Orozco et al., 2019; Sikasunge et al., 2009; *White et al., 1997). Tato práce se dále bude soustředit především na intraparenchymální cysty (v případě extraparenchymálních cyst byla zaznamenána pouze slabá angiogeneze).

Angiogeneze spojená cystami *T. solium* v tkáních hostitele může mít mnoho různých příčin. První příčinou je samotná přítomnost cysty, ta růstem narušuje strukturu tkáně ve svém okolí a spouští tím opravné procesy, jejichž součástí je právě i vznik nových cév. Druhou příčinou je již výše zmíněný zánět, jenž je vyvolán reakcí imunitních buněk na poškození a má za úkol přivolat více těchto buněk – toho hostitelův organismus dosahuje zvýšením permeability kapilár a růstem cév (Alvarez, Colegial, et al., 2002; Carmen-Orozco et al., 2019; Verastegui et al., 2015). V okolí cysty byla ale také prokázána zvýšená exprese pro-angiogenních faktorů VEGF-A (produkovan především astrocyty), FGF-2 a TGF- β (Alvarez, Colegial, et al., 2002; Carmen-Orozco et al., 2019). Kromě těchto dvou nespecifických mechanismů je ale angiogeneze v okolí cysty způsobována ještě třetím, specifickým, způsobem: exkrečně-sekrecními produkty (ESP) cysty samotné. ESP neurocysticerku *Taenia solium* samy o sobě vyvolávají angiogenezi u endoteliálních buněk lidské pupečnickové žíly (HUVECs), a to dokonce s podobnou účinností jako samotné VEGF-A (Carmen-Orozco et al., 2019). Konkrétní látka v ESP způsobující tvorbu cév zatím nebyla identifikována.

Díky objevu Carmen-Orozco *et al.* je téměř jisté, že angiogenní působení *T. solium* na tkáň obklopující cystu není náhodné – musí z něj vyplývat výhody, které parazitovi pomáhají přežít. Hlavní, a poměrně očividnou výhodou je přísun kyslíku a živin k rostoucímu cysticerku – jde o velký cizí útvar, který potřebuje větší množství látek, než se přirozeně volně v CNS vyskytuje. Kromě přísunu látek tasemnice pravděpodobně benefituje i z odvodu metabolitů. Mezi další výhody může patřit výše zmíněná infiltrace imunitních buněk, které se účastní tvorby kolagenní kapsule – sekretují faktory stimulující produkci kolagenu I fibroblasty a jinými buňkami. Tato kapsule slouží jako bariéra mezi parazitem a okolní tkání, ze které benefituje jak parazit, tak hostitel – omezuje vyvolání zánětu, který by parazita zlikvidoval a u hostitele způsobil rozsáhlejší poškození tkání, než vyvolává samotná tasemnice (takový efekt je pozorovatelný u cyst, které se hostiteli podařilo usmrtit).

4.1.2 *Echinococcus multilocularis*

Echinococcus multilocularis je velmi běžným parazitem divokých zvířat severní polokoule. Patří do stejné čeledi tasemnic jako *T. solium* – Taeniidae – a i přestože jejím přirozeným hostitelem není člověk, její životní cyklus je v principu podobný jako u *T. solium*. Mezihostitel (tentokrát malý savec – obvykle hlodavec) se pozřením kontaminované potravy nakazí vajíčky ze zralé proglotidy, vajíčka se v tenkém střevě vylíhnou v onkosféry, penetrují stěnu trávicí soustavy a dostanou se přes cévní systém do jater. Zde se začnou asexuálně množit a tvořit cysty, které invadují i do okolní tkáně. Definitivní hostitel (nejčastěji psovitá šelma) následně pozře nakaženého mezihostitele, parazit se v tenkém střevě šelmy evaginuje, přichytí se na stěnu tenkého střeva a vyvíjí se. Po dosažení dospělosti (cca měsíc od nakažení) dospělý parazit začne vylučovat zralé proglotidy s vajíčky. Ty jsou následně společně s trusem hostitele rozšířeny do okolí, čímž se cyklus uzavírá (*Craig, 2003).

V Evropě je nejběžnějším definitivním hostitelem liška obecná (*Vulpes vulpes*) a nejčastějším mezihostitelem jsou hrabošovití (*Arvicolinae*) (*Craig, 2003). Dle metaanalýzy Oksanen *et al.* je v mnoha evropských zemích nakaženo nad 10 % populace lišky obecné, v Litvě mezi lety 2002 a 2008 prevalence údajně dosahovala dokonce 58 % (Oksanen *et al.*, 2016).

Člověk se nedopatřením může stát mezihostitelem, a to kontaktem s psovitou šelmou či pozřením vajíček parazita s potravou (*Eckert *et al.*, 2001). Nemoc vyvolaná tasemnicí *E. multilocularis* se nazývá alveolární echinokokóza (AE) a v neléčených případech má až 100% smrtnost (Wilson & Rausch, 1982). Jelikož jsou zdrojem nákazy divoká zvířata, jedná se o zoonózu – nejohroženější jsou tedy venkované věnující se zemědělství, zahradničení, lovu či chovající domácí mazlíčky (především psy, ale i kočky) – domácí zvířata mohou totiž také představovat zdroj nákazy (*Zancanaro & van Houtum, 2024). Celosvětový nárůst osob infikovaných AE je Lundström-Stradelmannem *et al.* odhadován na 10 489 případů ročně, největší podíl na tom má Čína s 9643 případů ročně (*Lundström-Stradelmann *et al.*, 2025).

Onemocnění je obvykle po dobu 10-15 let asymptomatické, mezi citelné projevy patří bolest břicha v oblasti jater, hepatomegalie a v některých případech žloutenka (*Eckert *et al.*, 2001; Wilson *et al.*, 1995). Primárním ložiskem jsou v 99 % případů játra, někdy dochází k rozšíření na sekundární lokace, těmi mohou být např. plíce či slezina. Útvary *E. multilocularis* mohou dosahovat rozmanitých rozměrů – několika milimetrů až 20 cm v průměru (*Eckert *et al.*, 2001). Morfologie těchto útvarů je poněkud unikátní, bere podobu různě velkých vesikulů s tubulárními propojeními připomínající rakovinné bujení (viz. Obr. 2 b). Uprostřed tato masa často nekrotizuje, v jejím okolí je patrná fibróza a infiltrát buněk imunitního systému (Barth & Casulli, 2021; Reinehr *et al.*, 2020; Tappe *et al.*, 2010; Q. Zhou *et al.*, 2019). Z histologického hlediska lze rozpoznat dvě vrstvy těchto cyst – zárodečná a laminární (Barth & Casulli, 2021; Reinehr *et al.*, 2020). Zárodečná vrstva je buněčná a slouží k proliferaci a šíření AE do okolí, v některých případech jsou v ní patrné protoskolexy, ty ale z drtivé většiny nejsou životaschopné – na rozdíl od protoskolexů v přirozeném mezihostiteli (Reinehr *et al.*, 2020; Ritler *et al.*, 2017). Na tomto úkazu je patrné, že člověk není vhodným mezihostitelem pro *E. multilocularis*. Laminární vrstva je sekretována zárodečnou vrstvou, je nebuněčná a složena primárně z glykanů (Ingold *et al.*, 2000).

Aby mohl *E. multilocularis* dlouhodobě přežívat a prosperovat v mezihostiteli, moduluje jeho imunitní odpověď, která přirozeně přichází s reakcí na jakékoliv cizí těleso v těle. Tuto roli zastává laminární vrstva (Reinehr *et al.*, 2020). Hlavní složkou této vrstvy je glykoprotein Em2(G11), který u B-lymfocytů vyvolává produkci IgG bez stimulace pomocných T-lymfocytů – sekretované protilátky mají nízkou aviditu, jelikož neprošli stádiem maturace – na parazita se tak nevážou dostatečně silně a nemohou ho tedy efektivně označit za cizí objekt pro ostatní imunitní buňky (Dai *et al.*, 2001; Hülsmeier *et al.*, 2002). Zárodečné buňky *E. multilocularis* kromě laminární vrstvy syntetizují i různé ESP, kterými ovlivňují bezprostřední okolí cyst. Mezi vlivy ESP patří i vyvolání angiogeneze (C. Liu *et al.*, 2023), což je v současnosti hojně studováno. Bylo dokázáno, že exosomy, membránové váčky endocytického původu, sekretované zárodečnými buňkami parazita, vyvolávají v okolí cysty zvýšenou expresi VEGF-A a

VEGFR-2 (H. J. Jiang et al., 2020; C. Liu et al., 2023; Q. Zhou et al., 2019), čímž je skze AKT/mTOR dráhu spuštěna angiogeneze (W. Zhou et al., 2024). Kromě VEGF-A a VEGFR-2 byly v okolí cysty identifikovány i jiné látky asociované s angiogenezí jako např. MMP9, MCP-1, SDF-1 a serpin E1 (C. Liu et al., 2023). V roce 2020 byla Yimingjiang *et al.* provedena profilace exprese genů v asociaci s AE u lidí – mezi nejvýznamnější upregulované geny patřily geny upregulující VEGF-A (*Spp1*, *Rspo3*, *Twist1* a *Adam12*) a Ang-2 (*Foxo2*). ADAM12 kromě VEGF-A upreguluje i MMP9, jejíž exprese byla v okolí cyst zachycena (C. Liu et al., 2023; Yimingjiang et al., 2023). Mnoho ze zmíněných proteinů je zvýšeně exprimováno také v nádorech, ve kterých hrají roli při metastazování (Yimingjiang et al., 2023) – to by mohlo poukazovat na jejich dvojí roli v AE – rozšiřování parazita do okolních tkání a vyvolání angiogeneze.

Kromě upregulace hostitelských faktorů *E. multilocularis* exprimuje vlastní angiogenní molekulu – echinokokální fosfoglukozoméráza (EmPGI). V eukaryotických organismech se tento protein jako intracelulární enzym účastní metabolismu glukózy (Stadelmann et al., 2010). Jeho extracelulární verze má ale jiné funkce – je označována jako autokrinní faktor mobility (AMF) a působí při angiogenezi (upregulací VEGF-A), mobilizaci buněk a metastazování nádorů (*Yanagawa et al., 2004). EmPGI vykazuje 86% podobnost s lidským PGI a má roli při AE zprostředkované angiogenezi – specificky vyvolává proliferaci u zárodečných buněk *E. multilocularis* a u bovinních ECs (Stadelmann et al., 2010).

Posledním, tentokrát nespecifickým, původcem angiogeneze může být pak také samotný zánětlivý infiltrát (Barth & Casulli, 2021).

Konkrétní molekuly účastnící se přestavby cév při nákaze *E. multilocularis* zatím bohužel kromě EmPGI nejsou známy. V dnešní době je ale AE poměrně žhavým tématem a na základě relativně nových poznatků rozebraných v této kapitole, lze předpokládat, že výzkum není ani zdaleka u konce. V současnosti je tedy známo, že *E. multilocularis* využívá pro transformaci vaskulatury jak upregulaci exprese hostitelských faktorů (VEGF-A, VEGFR-2, Ang2, MMP9, ad.), tak vlastní angiogenní faktor (EmPGI). Existuje hned několik možných důvodů, kvůli kterým tento helmint vykazuje takové chování – jako všichni živočišné potřeby pro růst kyslík, živiny a odvod metabolitů. Je ale i něčím jedinečný, a to způsobem asexuálního rozmnožování a rozšiřování v napadeném orgánu i mimo něj – toto chování (včetně morfologického projevu) velmi nápadně připomíná postup růstu a metastazování nádoru. Lze teoretizovat, že angiogeneze parazitovi pomáhá právě k šíření v rámci hostitele, a tím pádem i ke zvyšování infekční dávky pro budoucího definitivního hostitele. Z pohledu *E. multilocularis* by metastazování do ostatních orgánů mohlo představovat i zvýšení proliferačního potenciálu obsazením nových „nik“ v hostiteli – jednotlivé cysty by se tak nemusely dělit o omezené zdroje jednoho orgánu.

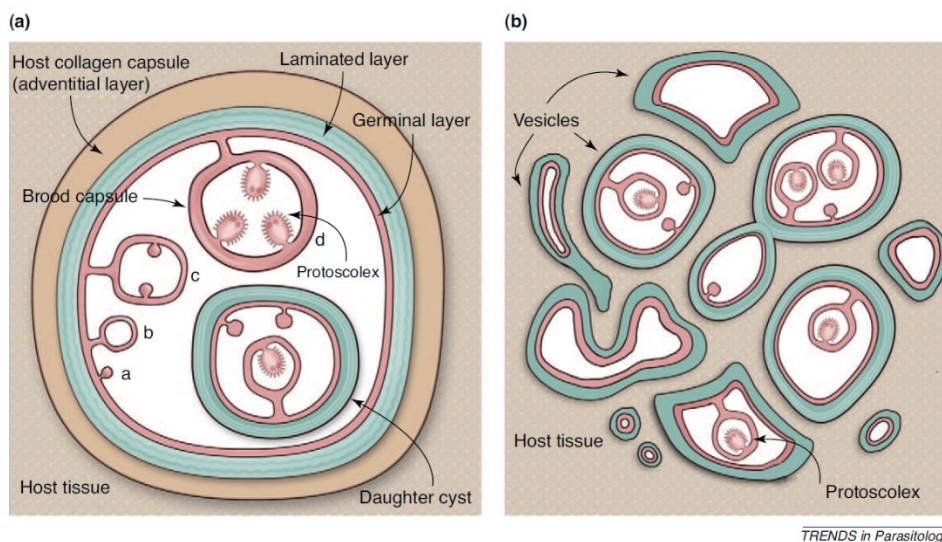
4.1.3 *Echinococcus granulosus*

Echinococcus granulosus je významným parazitem domácích zvířat a lidí. Je blízce příbuzný *E. multilocularis*, jejich životní cykly a podoba cyst jsou ale rozdílné. Životní cyklus *E. granulosus* se od *E. multilocularis* především liší v rezervoáru hostitelů – nejdůležitějším mezihostitelem je ovce (a jiní kopytníci) a definitivním hostitelem pes, ze kterého může snadno dojít k přenosu na člověka. V největším ohrožení jsou tedy lidé pracující v hospodářství. Nemoc způsobená přenosem *E. granulosus* na člověka se nazývá cystická echinokokóza (CE) (*Eckert et al., 2001). CE má oproti AE větší přírůstek nově nakažených – 43 076 případů ročně bylo odhadnuto v roce 2010 – nemá ale ani zdaleka takovou smrtnost jako AE (cca 1% smrtnost ve všech případech, data pro neléčené infekce nejsou k dispozici). Nejvíce zasaženým kontinentem je Jižní Amerika, kde může incidence v některých oblastech dosahovat až 40 nakažených na 100 000 obyvatel ročně (*Eckert et al., 2001; World Health Organisation, 2010).

Onemocnění se vyznačuje přítomností cyst/y v játrech, plicích či v jiných orgánech – u CE je výskyt v jiných orgánech než v játrech častější než u AE, a to zhruba ve čtvrtině případů (*Larrieu & Frider, 2001). CE má histologicky podobnou stavbu

jako AE – skládá se ze zárodečné vrstvy a laminární vrstvy. Zárodečná vrstva dává vznik protoskolexům, které v tomto případě bývají u člověka z velké části životaschopné (Reinehr et al., 2020). Morfologicky ale CE vypadá zcela jinak (viz. Obr. 2 a) – jde o celistvý kulovitý útvar, z velké části vyplněný tekutinou, který se s postupem času zvětšuje, ale na rozdíl od AE nevytváří výběžky dávající vznik dalším cystám prorůstajícím daný orgán. Také u něj dochází k asexuálnímu rozmnožování, to ale probíhá směrem dovnitř cysty – uvnitř vznikají dceřné cysty, které samy produkují laminární vrstvu (*Brunetti et al., 2010).

Stejně jako *E. multilocularis* i *E. granulosus* u hostitele vyvolává přestavbu cévního systému, prozatím byly ale objeveny rozdílné mechanismy, skrze které tak činí. Jedním z nich je exprese proteinů homologních myším MMP9 a HMGB1 (High-Mobility Group Box 1); oba tyto proteiny se podílí na VEGF-A zprostředkované angiogenezi (MMP9 napomáhá uvolnění VEGF-A z ECM a endocytóza HMGB1 endoteliální buňkou vyvolává sekreci VEGF-A) (Belotti et al., 2003; Lan et al., 2020; J.-H. Yin et al., 2017). Druhým mechanismem je regulací pro-angiogenních mikroRNA (miRNA) z Myeloid-derived mononuclear suppressor cells (M-MDSC) – M-MDSC izolované z tkáně okolo cyst myši infikovaných *E. granulosus* dokázaly u HUVECs zvýšit expresi VEGF-A a vyvolat angiogenezi. *E. granulosus* způsobuje downregulaci 26 těchto miRNA, které působí na 66 signálních drah – mezi tyto dráhy patří již dříve zmiňované MAPK, PI3K/Akt, mTOR a TGF- β signalizace. Kromě ovlivnění těchto klasických drah byla zjištěna například i downregulace miRNA miE-150-5p – která navázáním inhibuje expresi VEGF-A – či mi-17-3p, downregulující expresi VEGFR-2, a dalších (J. H. Yin et al., 2018). Další důležitý objev představuje role SPP1+ makrofágů v pozdní fázi infekce (od 6. měsíce po nákaze) – tyto makrofágy overexprimují geny účastnící se angiogeneze – *Celpe* (upregulující *Anxa1* a *Vegfa*), *Anxa1* (upregulující *Vegfa*), *Vegfa*, a *Arg1* (Jiang et al., 2022). Poměrně nedávným objevem je další mechanismus spuštění angiogeneze – tentokrát u páteřních cyst – a to skrze vyvolání exprese NRF2 v ECs. Autoři studie hypotetizují, že exprese NRF2 je v ECs zvýšena kvůli regulaci oxidačního stresu, kterým si buňky při infekci procházejí. Kromě toho CE také způsobuje lokální anoxii. Snížení hladiny reaktivních forem kyslíku spouští autofagii, která v kombinaci s anoxií aktivuje angiogenní pochody. Angiogeneze řízená NRF2 dále probíhá skrze VEGF-A, jehož hladina koresponduje s hladinou NRF2 při knock-down experimentu (Luo et al., 2023; Ren et al., 2024). Kromě popsanych mechanismů se nabízí další možný způsob regulace angiogeneze u *E. granulosus*. Část minulé podkapitoly byla věnována enzymu EmPGI, u kterého byl prokázán vliv na HUVEC – *E. granulosus* exprimuje do tekutiny vyplňující cystu téměř identický homolog (98% shoda aminokyselin a 99% strukturální podobnost) (Kathner et al., 2023; Stadelmann et al., 2010) – jeho funkce v CE bohužel nebyla prozkoumána, je ale velmi pravděpodobné, že má na ECs podobný vliv.



TRENDS in Parasitology

Obrázek č. 2: Porovnání cyst (a) *Echinococcus granulosus* a (b) *Echinococcus multilocularis*; na obrázku je patrné nekontrolovatelné šíření cysty *E. multilocularis* do okolní tkáně oproti cystě *E. granulosus* (*Díaz et al., 2011)

E. granulosus tedy spouští angiogenezi sekrecí vlastních molekul (homology myších MMP-9 a HMGB1) a ovlivněním exprese proteinů hostitelských buněk souvisejících především s VEGF-A/VEGFR-2 signalizací (skrze miRNA a ovlivnění různých drah u M-MDSC, vyvoláním overexpresce *Celpe*, *Anxa1*, *Vegfa* a *Arg1* u SPP1+ makrofágů a vyvoláním exprese NRF2 v ECs). Jako u jiných helmintů, může přístup k novým cévám *E. granulosus* sloužit k přívodu kyslíku a živin a odvodu odpadních látek. Nejdůležitějším aspektem se zdá být právě přísun živin a kyslíku – cysta s přibývajícím časem výrazně zvětšuje objem a protoskoexy uvnitř ní kontinuálně proliferují. Bez přídavných cév by pravděpodobně neměla šanci na přežití.

5.1 Trematoda (motolice)

Trematoda jsou třídou kmene Platyhelminthes a stejně jako Cestoda jsou součástí podkmene Neodermata. Naprostá většina zástupců Trematoda vede endoparazitický způsob života s často složitým životním cyklem. Ten zpravidla zahrnuje jednoho až tři meziphostitele – prvním meziphostitelem je pro většinu motolic plž. Motolice jsou známé manipulací s meziphostiteli – mnohdy snižují jejich fertilitu a mění jejich chování, aby zvýšily šanci svého přenosu do dalšího hostitele. Jejich definitivním hostitelem může být široká škála obratlovců – může jít o savce, plazy, obojživelníky, ryby i paryby. Kromě čeledi Schistosomatidae se jedná o hermafrodity, kteří se ale obvykle rozmnožují v páru v definitivním hostiteli. Většina zástupců se vyznačuje zploštělým tělem, jehož velikost je mezi druhy značně variabilní (v řádu milimetrů až centimetrů), avšak čeleď Schistosomatidae má tělo spíše válcovité. Na těle zástupců třídy Trematoda jsou nápadné (nejčastěji dvě) přísavky – ústní a břišní. Ústní přísavka slouží jednak k přichycení k vnitřnímu povrchu hostitele, a také obsahuje ústní otvor ústící do slepé trávicí soustavy – dospělec se živí tkání či tělními tekutinami hostitele. Břišní přísavka slouží pouze k přichycení a u některých zástupců může chybět.

Tato kapitola se bude týkat čeledí Opisthorchiidae a Schistosomatidae, u kterých bylo dokázán vliv na přestavbu cévního systému hostitele.

Opisthorchiidae

Z motolic čeledi Opisthorchiidae je doposud schopnost ovlivnit cévní systém hostitele známa u tří druhů – *Opisthorchis felinus*, *Opisthorchis viverrini* a *Clonorchis sinensis*. Jejich životní cykly jsou si velmi podobné, budou proto v následující části stručně shrnuty společně.

Dospělci motolic z čeledi *Opisthorchiidae* sídlí ve žlučovodech definitivního hostitele, odtud jejich oplodněná vajíčka odcházejí do střeva. Ta opouští tělo hostitele spolu s exkrementy a jsou zkonzumována sladkovodním plžem (v případě *O. felinus* a *O. viverrini* plžem rodu *Bithynia*, *C. sinensis* má širší repertoár meziphostitelů). V plži se z vajíček líhnou miracidia, která projdou stádiem sporocysty a dají vznik rediím. Redie produkují poslední stádium v meziphostitelském plži – cercárie. Pohyblivá cercárie se skrze tkáň plže aktivně dostává do vody, ve které nalezne svého druhého meziphostitele – kaprovitou rybu. Po přichycení pomocí přísavky cercárie penetruje skrze kůži ryby a migruje do svalstva, ve kterém se encystuje a vyvine v metacercánii infekční pro definitivního hostitele. Definitivní hostitel může být téměř jakýkoliv rybožravý savec včetně člověka. Po konzumaci infikované tkáně meziphostitele se v trávicí soustavě definitivního hostitele metacercárie excystuje a migruje do hostitelových žlučovodů, ve kterých se přichytí k epitelu a maturuje v dospělou motolici. Dospělý jedinec se primárně živí právě epitelem žlučovodů, tvořeným cholangiocyty. (*Liau et al., 2023; *Na et al., 2020; *Pakharukova & Mordvinov, 2016).

Se samotnou přítomností helminta a narušováním výstelky žlučovodů se pojí projevy těchto infekcí – akutní bakteriální infekce intrahepatálních žlučových cest, zánět žlučníku, tvorba žlučových kamenů, fibróza v okolí žlučovodů (a v důsledku toho jejich neprůchodnost). Těmito patologickými procesy je zvýšena propustnost výstelky žlučovodů, jež může vyústit v různé životohrožující infekce. Kromě těchto projevů paraziti vylučují ESP indukující proliferaci cholangiocytů a působící anti-apopticky.

Kombinace mechanického poškození a propouštění toxinů mimo žlučovody vede k oxidativnímu poškození DNA, které společně s nepřírozenou proliferací a inhibicí apoptózy cholangiocyty vede poměrně často k vývinu cholangiokarcinomu (CC) (*Liau et al., 2023; *Na et al., 2020; *Pakharukova & Mordvinov, 2016). Karcinogenní působení je prozatím oficiálně uznáváno pouze u *O. viverrini* a *C. sinensis* – jsou považováni za karcinogeny první skupiny (byl u nich prokázán karcinogenní účinek) (Haswell-Elkins et al., 1994; *IARC & WHO, 2012; Sriamporn et al., 2004). *O. felinus* oproti nim zatím není považován za karcinogen, i přes prokazatelnou souvislost (Fedorova et al., 2023; Gouveia et al., 2017; Pakharukova et al., 2019).

Za největší rozdíl mezi těmito helminty lze považovat oblasti jejich výskytu. *O. felinus* se vyskytuje převážně v Rusku, na Ukrajině, v Kazachstánu a západní Sibiři (*Pakharukova & Mordvinov, 2016); obzvláště v Sibiři dosahuje jeho prevalence v některých vesnicích 60,2 % (Fedorova et al., 2020). *O. viverrini* a *C. sinensis* jsou endemictí zemím povodí Mekongu – v případě *O. viverrini* se jedná o Thajsko, Laos, Kambodžu, jih Vietnamu a Myanmar s celkovým odhadem prevalence 25,33 % a v případě *C. sinensis* o severní Vietnam a Kuang-si v Číně s celkovým odhadem prevalence 21,11 % (Sota et al., 2024). Ve všech endemických oblastech souvisí vysoká prevalence s konzumací nedostatečně tepelně upravených ryb – v mnoha asijských zemích je konzumace syrových ryb součástí kultury a na Sibiři jsou častým zdrojem infekce například sušené ryby (*Liau et al., 2023; *Na et al., 2020; *Pakharukova & Mordvinov, 2016).

5.1.1 *Opisthorchis viverrini*

O. viverrini je doposud nejlépe prozkoumanou motolicí z rodu *Opisthorchis* v kontextu modulace hostitelského prostředí. Je u ní známo mnoho mechanismů, skrze které vyvolává u svého definitivního hostitele angiogenezi, mnohé z nich úzce souvisí s výše zmíněnou karcinogenitou.

Nejintenzivněji zkoumanou molekulou figurující v tomto působení je bez pochyby glykoprotein granulin – *Or-GRN-1*. Tento glykoprotein vykazuje vysokou míru homologie s jinými známými granuliny – konkrétně 85% s granulinem *C. sinensis* a 43,6% s lidským granulinem F (Smout et al., 2009). *Or-GRN-1* je exprimován v celém těle parazita, primárně ve střevě a tegumentu, kde plní roli růstového faktoru, je ale i součástí ESP (Papatpremsiri et al., 2015; Smout et al., 2009). Má mnoho efektů na hostitelské tkáně, mezi ty nejvýraznější patří podpora proliferace cholangiocyty, která je jak v křečím modelu, tak u člověka, spojena s vývojem CC (Arunsan et al., 2019, 2020; Chaiyadet, Tangkawattana, et al., 2022; Hembasat et al., 2023; Papatpremsiri et al., 2015; Smout et al., 2011; Young et al., 2014). Experimentální snížení genové exprese parazita *Or-grn-1* vede k výrazně nižší proliferaci cholangiocyty hostitele (experimentálně až 4,8x), méně výrazné fibróze tkáně v okolí parazita a snížení incidence pokročilého cholangiokarcinomu (Chaiyadet, Tangkawattana, et al., 2022). Kromě vlivu na cholangiocyty byl u rekombinantního *Or-GRN-1* prokázán pozitivní účinek na hojení ran a angiogenezi. V myším modelu došlo ke zvýšení exprese pro-angiogenních genů, jako jsou *cxcl1*, *cxcl2* a *cxcl8*. Z proteinů kódovaných těmito geny má CXCL1 významný vliv na regeneraci tkání a tumorigenezi, zatímco CXCL2 hraje roli i v metastazování (Smout et al., 2015). *Or-GRN-1* působí angiogenní i na HUVEC (Haugen et al., 2018).

Kromě proliferace cholangiocyty ovlivňuje *Or-GRN-1* také jimi sekretované látky – vyvolává u nich sekreci IL-6 a IL-8, čímž navozuje zánětlivé prostředí (Hembasat et al., 2023). IL-6 je známým pro-angiogenním faktorem, jež takto působí skrze STAT3 dráhu – ta je poněkud netradiční – nesouvisí s VEGF-A/VEGF-2 dráhou, která funguje skrze ERK signální kaskádu (Nilsen et al., 2005). IL-8 je také pro-angiogenním faktorem, oproti IL-6 ale funguje skrze ERK 1/2 signální kaskádu (Heidemann et al., 2003). *Or-GRN-1* má schopnost ovlivňovat cholangiocyty i nepřímo. Buňky kultivované s tímto glykoproteinem produkují exosomy, které v naivních cholangiocytech spouští MAPK kaskádu, ta v nich vyvolává výše zmíněnou sekreci IL-6 a IL-8 do

okolí (Arunsan et al., 2020). Mimo působení parazita na buňky hostitele je zde tedy patrný i vliv parakrinní signalizace na vývoj nádoru a s ním spojené angiogeneze.

Dalšími látkami figurujícími v angiogenezi modulované *O. viverrini* jsou tetraspaniny – konkrétně tetraspanin-2 (*Ov-TSP-2*) a tetraspanin-3 (*Ov-TSP-3*) – jedná se o proteiny, které parazitovi slouží primárně jako součást tegumentu a pro tvorbu extracelulárních váčků, jimiž ovlivňuje buňky hostitele (Chaiyadet et al., 2017; Chaiyadet, Sotillo, et al., 2022). Tetraspaniny jsou na rozdíl od granulinu esenciálními proteiny – to odráží již dříve probíraný experiment Chaiyadet *et al.*, ve kterém byl proveden knock-down *Ov-grn-1*, ale také *Ov-tp-2* – drtivá většina jedinců knock-down *Ov-tp-2* nepřežila; u křečků s částečným knock-down byl patrný výrazný pokles incidence CC (Chaiyadet, Tangkawattana, et al., 2022). Jejich pasivní účast při tvorbě tegumentu a extracelulárních váčků není ale jediným mechanismem působnosti – je známá jejich aktivní účast na tvorbě zánětlivého prostředí v lidských cholangiocytech – a to zvyšováním proliferace cholangiocytní, migratorním působením a indukcí exprese pro-angiogenních IL-6 a IL-8 (Ruangsawat et al., 2023).

Posledním proteinem exprimovaným samotným helmintem a majícím roli při angiogenezi je kalretikulín (OvCALR) – jedná se o velmi blízký ortolog kalretikulinu *C. sinensis* (96,6% identita) a o něco vzdálenější ortolog lidského kalretikulinu (50,9% identita) (Chaibangyang et al., 2017). Lidský kalretikulín má roli v patologické angiogenezi – např. při revmatoidní artritidě či v karcinomu žaludku (C. N. Chen et al., 2009; Ding et al., 2014), OvCALR se ale nejvíce podobá jeho NH₂-terminální doméně – vasostatinu, který má naopak anti-angiogenní účinky (Pike et al., 1998). Testování vlivu OvCALR na HUVECs odhalilo, že se povaha jeho funkce skutečně shoduje s tou vasostatinu – také působí anti-angiogenně; u HUVECs inhibuje proliferaci, motilitu a schopnost vytvářet tubuly. Kromě modulace angiogeneze interferuje s komplementovým systémem vazbou C1q, čímž předchází hemolýze erytrocytů. Vliv tohoto proteinu je ale rozporuplný – autoři hypotetizují, že hlavní funkcí sekretovaného OvCALR, je právě zábrana aktivace komplementového systému, která by parazitovi mohla uškodit; inhibice angiogeneze by ale naopak mohla přežít *O. viverrini* znesnadnit (Chaibangyang et al., 2018). Pro odhalení skutečného rozsahu funkce této molekuly bude třeba provést další výzkum.

O. viverrini může iniciovat angiogenezi i čistě skrze své karcinogenní působení. Jedním z genů upregulovaných v křečím modelu cholangiokarcinomu asociovaném s *O. viverrini* je *Mfge8*, kódující MFG-E8 (Z. Wu et al., 2011). Jeho exprese je od 3. měsíce infekce při současném umělém vyvolání CC několikanásobně vyšší než při působení *O. viverrini* či vyvolání CC samostatně; čímž je patrná jeho silná asociace s karcinogenezí v kontextu infekce tímto helmintem (Z. Wu et al., 2014). MFG-E8 je glykoprotein, jehož zvýšená exprese je běžná v mnoha agresivních typech rakoviny – např. v melanomech (Oba et al., 2011). Podporuje přestavbu cévního systému skrze VEGF-A/VEGFR-2 signalizaci, čímž často zhoršuje prognózu pacientů s rakovinou (Jinushi et al., 2008; Silvestre et al., 2005; Z. Wu et al., 2014).

Dalším upregulovaným faktorem figurujícím v CC indukovaném *O. viverrini* je endoteliální syntáza oxidu dusnatého (eNOS) – její exprese je zvýšena pouze v buňkách CC, ve zdravých cholangiocytech ne. Zvýšená hladina eNOS, její aktivované fosforylované verze P-eNOS a jejich upregulátorů (VEGF-C, VEGFR-3, ephrinu-A1 a Eph-A3) je spojena s metastázemi a angiogenezi v blízkosti CC. Upregulace eNOS probíhá buď pomocí VEGF-C skrze VEGFR-3 a fosforylaci Akt, která následně aktivuje eNOS; nebo ephrinem-A1 skrze jeho receptor EphA3 a stejnou aktivaci Akt a eNOS (Song et al., 2013; Suksawat et al., 2017).

Posledním ověřeným angiogenním faktorem, který má spojitost s *O. viverrini* asociovaným CC, je růstový faktor pocházející z destiček (PDGF), který působí skrze PI3K/Akt/Nrf2 signální kaskádu (Boonjaraspinyo et al., 2012; Duangdara et al., 2024).

O. viverrini specificky působí na cévní systém hostitele rovnou několika způsoby – expresí a sekrecí vlastních faktorů (*Ov-GRN-1*, *Ov-TSP-2*, *Ov-TSP-3* a *OvCALR*), indukcí sekrece faktorů hostitele (IL-6, IL-8) a karcinogenním působením

(upregulací exprese např. MFG-E8, eNOS a jeho upregulátorů a PDGF). Kromě upregulace různých faktorů navíc působí zá-
nětlivě, čímž vytváří prostředí vhodné pro iniciaci angiogeneze. Vyvolání angiogeneze parazitovi může přinášet určité výhody –
ve žlučovodech není mnoho dostupného kyslíku a parazit by bez zvýšeného množství cév mohl trpět jeho nedostatkem. Hlavní
příčina snahy vyvolat angiogenezi je pravděpodobně spojena se způsobem přijímání potravy – *O. viverrini* se živí epitelem žlučo-
vodů, který následně musí být znovu a znovu obnovován – a na to je potřeba značné množství živin. Existuje tedy teorie, že
O. viverrini cholangiocyty „pěstuje“, produkuje faktory, které velmi výrazně zvyšují jejich proliferaci a inhibují apoptózu, přivádí
k nim živiny a kyslík přestavbou cévního systému, a zároveň se jimi živí.

5.1.2 *Opisthorchis felineus*

Opisthorchis felineus není ani zdaleka tak prozkoumán jako *O. viverrini* a nejsou tedy známe konkrétní látky, kterými by vyvolával
v hostiteli angiogenezi. Existují ale důkazy, že ji skutečně vyvolává (Kovner, Kapushchak, Zaparina, Mordvinov, et al., 2024; Po-
nomarev et al., 2023; Uruzbaev et al., 2021). V současnosti jsou známe pouze některé upregulované hostitelské dráhy vyvolané
O. felineus související s angiogenezí – mezi ně patří dříve probírané TGF- β , IL-6/JAK/STAT3, PDGFB a VEGF-A signalizace,
ale také působení cyklooxygenázy-2 (COX-2) skrze prostaglandin E₂ (PGE₂) (Chang et al., 2004a; Pakharukova et al., 2019b, 2022;
Ponomarev et al., 2023).

O. felineus sekretuje exosomy, které jsou internalizovány cholangiocyty a v experimentálním modelu HUVECs upregulují
VEGF-A/VEGFR-2 a VEGFR-1, TGF- β a PDGFB signalizaci (Pakharukova et al., 2023; Ponomarev et al., 2023). V modelu
křečka, a i u člověka, bylo navíc pozorováno ukládání amyloidních depozitů v cévách blízkých periduktální fibróze způsobené
O. felineus, vedoucí k oslabení a praskání cév, čímž dochází k uvolnění Damage Associated Molecule Patterns (DAMPs) – DAMPs
následně aktivují tvorbu pro-angiogenních faktorů stelárními buňkami jater, čímž vyvolají přestavbu cév v okolí parazita (Pono-
marev et al., 2023).

Kromě dospělce angiogenní působí i vajíčka a jejich ESP, v myším modelu diabetes mellitus 2. typu signifikantně urychlují
hojení, podporují protizánětlivé prostředí a upregulují angiogenezi a přestavbu ECM (Kovner, Kapushchak, Zaparina, Ponom-
arev, et al., 2024). Vzhledem k takřka identickému stylu života se lze domnívat, že *O. felineus* bude mít stejnou motivaci pro vyvolání
angiogeneze jako *O. viverrini* – obnovu poškozené epitelální vrstvy žlučových a přísun kyslíku.

5.1.3 *Clonorchis sinensis*

Angiogenní působení *C. sinensis* nebylo až do nedávna systematicky zkoumáno. Ze studií na myším či potkaním modelu vyšlo
najevo, že tento helmint upreguluje dráhy, které mohou souviset (či souvisejí) s angiogenezí, a to například VEGF-A, PI3K/Akt
a MAPK signalizaci a expresi IL-6 (E. M. Kim et al., 2017; Qi et al., 2022; Y. Wu et al., 2023; Zhan et al., 2023). V buňkách lidského
CC upreguluje expresi COX-2, jež také může souviset s růstem cév (Chang et al., 2003; H. J. Kim et al., 2004). Teprve v roce 2024
byla odhalena přímá souvislost postupu CC vyvolaného *C. sinensis* se zvýšenou angiogenezí (Wei et al., 2024). Až v roce 2025 byl
Chen *et al.* potvrzen přímý vliv ESP tohoto helminta na HUVEC – upregulují proliferaci a vytváření tubulů endoteliálních buněk
– jinak řečeno: vyvolávají angiogenezi (J. Chen et al., 2025).

Konkrétní látky v ESPs modulující angiogenní působení prozatím nejsou známe. Teoreticky by ale mohl určitou roli hrát
granulin *C. sinensis* (CsGRN), který sdílí 85% identitu s *Or*-GRN-1, u kterého je tento vliv ověřen (Haugen et al., 2018; Smout et
al., 2009, 2015). O CsGRN je známo, že výrazně přispívá maligní transformaci cholangiocyty (skrze IL-6 vyvolanou STAT3 a
MEK/ERK signalizaci) a hepatocyty (skrze PI3K/Akt a EGFR zprostředkovanou RAS/MAPK/ERK signalizaci) (He et al.,
2023; Wang et al., 2021); dráhy vyvolávající tento fenotyp v ECs souvisí s angiogenezí. I přes možnou souvislost funkcí *Or*-GRN-
1 a CsGRN jde pouze o hypotézu, kterou je nutné ověřit. Druhou molekulou, která by mohla ovlivnit angiogenezi, je kalretikulin

C. sinensis – funkce tohoto proteinu nebyla u *C. sinensis* prozatím prověřena, sdílí ale 96,6% identitu s OvCALR *O. viverrini*, jenž má anti-angiogenní účinky (Chaibangyang et al., 2017, 2018).

Důvody indukce angiogeneze u *Clonorchis sinensis* jsou nejspíše identické těm u *O. viverrini* a *O. felinus* – přísun kyslíku a urychlení opravných procesů hostitele.

Schistosoma spp.

Zástupci rodu *Schistosoma* infikující člověka představují celosvětový problém. Jsou endemictí ve více než 50 zemích světa – především v oblastech subsaharské Afriky a jižní Ameriky (*World Health Organization, 2023). Prozatím byla u dvou zástupců tohoto rodu zjištěna schopnost ovlivňovat cévní systém svých hostitelů – u druhů *Schistosoma mansoni* a *Schistosoma haematobium*. Člověk je jejich hlavním definitivním hostitelem, sám tedy tvoří rezervoár parazita. Životní cykly těchto helmintů jsou si velmi podobné, budou tudíž v následující části stručně shrnuty společně.

Dospělí jedinci žijí v páru v cévní soustavě člověka – *S. mansoni* v mesenterických žilách a *S. haematobium* v žilním pletenci močového měchýře. Zde samice kladou oplodněná vajíčka, která se přichycují na stěnu cévy a prochází skrze tkáň střeva či močového měchýře až do lumen jednoho z těchto orgánů. Odtud vajíčka opouští tělo hostitele s exkrementy či močí do venkovního prostředí. Vejce opouští hostitele s plně vyvinutým miracidiem, které se z vajec líhne ihned po kontaktu s vodou. Tyto larvy aktivně vyhledají vodního plže (rodu *Biomphalaria* u *S. mansoni* a rodu *Bulinus* u *S. haematobium*), do kterého penetrují a přemění se v mateřskou sporocystu. V plži probíhá asexuální reprodukce parazita – mateřská sporocysta dává vznik dceřným sporocystám, které mohou buď také tvořit dceřné sporocysty, nebo velké množství cercárií. Cercárie jsou infekčním stádiem pro definitivního hostitele, po úniku ze šneka aktivně vyhledávají definitivního hostitele, skrze jehož kůži se, po odhození ocásku, dostávají do krevního oběhu. Stádia bez ocásku se nazývají schistosomuly; skrze cévní systém putují do portální žíly, kde dosáhnou pohlavní dospělosti, najdou si partnera opačného pohlaví a společně s ním migrují do mesenterických žil či žil pletence močového měchýře (*Nelwan, 2019; *Schwartz & Fallon, 2018).

Odhad celkové prevalence lidské schistosomiázy, na základě dat dostupných do roku 2021, činí 151 376 744 infikovaných osob, z toho je odhadováno 12 858 úmrtí ročně (Z. Shen & Luo, 2025). Tato čísla jsou velmi pravděpodobně podhodnocená kvůli nízkému socioekonomickému statusu ohrožených oblastí – těmi jsou především, dříve zmíněná, subsaharská Afrika, jižní Amerika a oblast východního Středomoří. Prevalence *S. mansoni* dosahuje v endemických oblastech cca 15 % populace (Tavakoli Pirzaman et al., 2024), prevalence *S. haematobium* je obdobná (Chipeta et al., 2013; Onzo-Aboki et al., 2019). K prevalenci *S. haematobium* bohužel neexistují žádné relevantní metaanalýzy, je tedy těžké určit skutečný rozsah jejího působení. Jelikož je zdrojem infekce voda s nakaženými plži, jsou v největším ohrožení lidé pracující v zemědělství a děti.

5.1.4 Schistosoma mansoni

Angiogenní vliv *S. mansoni* je znám přes šedesát let (Bogliolo, 1957). Tento přímý efekt je jedinečný pro vajíčka, dospělí jedinci ho specificky nevyvolávají (Freedman & Ottesen, 1988; Kanse et al., 2005; *Shariati et al., 2011). Vajíčka jsou metabolicky velmi aktivní a sekretují mnoho látek, kterými ovlivňují buňky hostitele – v mezenterických žilách se přichycují k ECs, které je obemknou filopodiemi a mechanickou silou zatlačí do tunica media (File, 1995; Lejoly-Boisseau et al., 1999; Ngaiza et al., 1993; Yeh et al., 2022). V tkáni vajíčka vyvolávají zánět, který vede k tvorbě granulomu, tvořeného primárně imunitními buňkami a tímto mechanismem jsou postupně vytlačena až do lumen střeva. Část nakladených vajec je ale krevním oběhem odnesena do nespecifických tkání, ve kterých tvorba granulomu působí patologické změny tkáně, vedoucí k fibróze. Vajíčka trvale uvězněná v tkáni tak způsobují patologie spojené s chronickou schistosomózou (*Schwartz & Fallon, 2018). Jelikož je patologie spojená s infekcí *S. mansoni* způsobena především vajíčky hromadícími se v játrech, je na nich také prováděna naprostá většina výzkumů. To může

představovat problém – vlastnosti těchto vajíček nemusí odrážet přirozený stav 100% funkčních vajíček, která se do lumen střeva dostanou (Peterková et al., 2024).

Konkrétní molekuly vajíček *S. mansoni* vyvolávající angiogenezi nejsou doposud známy, je ale pravděpodobné, že existuje více než jedna (Freedman & Ottesen, 1988; Kanse et al., 2005). Živá vajíčka a rozpustný proteinový extrakt z nich získaný (SEA) vyvolávají proliferaci, migraci a tubulogenezi HUVECs, zabírají apoptózu a zároveň upregulují jejich expresi VEGF-A (Freedman & Ottesen, 1988; Kifle et al., 2020; Loeffler et al., 2002). Kromě HUVECs mají SEA vliv na ECs různého typu z různých zvířecích modelů – je tedy možné, že jde o růstový faktor/růstové faktory působící obecně na ECs (Andrade et al., 2006; Araújo et al., 2010; Freedman & Ottesen, 1988; Huwait et al., 2021; Kanse et al., 2005; Pereira et al., 2013; Silva et al., 2006; Van de Vijver et al., 2006; Wyler et al., 1987). Mimo ECs SEA ovlivňují expresi pro-angiogenních genů i v jaterních makrofázích a hepatocytech. Lidské jaterní makrofágy stimulované SEA exprimují zvýšené množství Hedgehog ligandu, který vyvolává angiogenezi jaterních sinusoidálních cév (Pereira et al., 2013). Hepatocyty izolované z granulomů po stimulaci TGF- β (které je v okolí granulomů vždy přítomno, stimuluje fibrózu) overexprimují COX-2 a prostaglandin-2 (PGD2) – PGD2 upreguluje VEGF-A, zatímco COX-2 stimuluje angiogenezi skrze PGE₂ (Chang et al., 2003; Paiva et al., 2015).

Pro-angiogennímu prostředí přispívá také polarizace Th-lymfocytů – z počátku infekce odpovídají jimi sekretované cytokiny Th₁ zánětlivému profilu, který je zároveň pro-angiogenní. S postupem času – od počátku kladení vajíček – se tato dynamika postupně mění v Th₂ protizánětlivou polarizaci; i přes pozdější Th₂ cytokinový profil prostředí granulomu se hladina VEGF-A v séru s časem zvyšuje (Pearce et al., 1991; Mansoni et al., 1994; Tawfeek, Alafifi and Azmy, 2003). To je z velké části způsobeno (kromě působení vaječných proteinů) hypoxií v okolí granulomu jak v játrech, tak ve střevě – hypoxie způsobuje zvýšení hladiny HIF-1- α , který je upregulátorem VEGF-A (Araújo et al., 2010).

Výše bylo zmíněno, že vajíčka zaseklá v tkáni vedou k fibróze granulomů. Ta samotná je spojena s angiogenezí, a to jak ve stádiu vzniku, tak i ve stádiu vstřebání v případě smrti vajíček při léčbě infekce (Abdel Fattah & Ahmed, 2012; Andrade et al., 2006; Silva et al., 2006).

Nepřímý pro-angiogenní dopad má i přítomnost dospělého v mezenterických cévách. *S. mansoni* potřebuje ke svému vývoji a k produkci vajíček železo, které pravděpodobně získává vazbou přímo z krve (jako bylo dokázáno u *S. japonicum*) či metabolizací hemu z erytrocytů (Glanfield et al., 2010; Toh et al., 2015). Destrukce erytrocytů zvyšuje hladinu hemu v krvi, jež v kombinaci se stresem způsobeným přítomností parazita vede k zvýšené produkci hem oxygenázy-1 (HO-1), enzymu účastnícího se degradace hemu (Huwait et al., 2021). Navzdory zvýšené aktivitě HO-1 nepřijímají buňky v okolí parazita dostatek železa, což se projevuje nedostatečnou aktivitou enzymů oxidativního metabolismu a ústí v oxidační stres, který jen umocňuje expresi HO-1 (Abdallahi et al., 1999; Abdel Aziz et al., 2005; *Maines & Senft, 1981; McCormick et al., 1996); ta následně vyvolává angiogenezi skrze upregulaci VEGF-A (Abdel-Aziz et al., 2003; Malaguarnera et al., 2002). Závěrem, angiogenezi pravděpodobně vyvolávají i cercárie, jejichž antigeny stimulují v modelu potkana expresi VEGF-A alveolárními makrofágy (*Shariati et al., 2011).

Schistosoma mansoni tedy vyvolává angiogenezi především ve stádiu vajíčka, a to přímým působením na ECs, upregulací VEGF-A, působením na produkci Hedgehog ligandu makrofágy, stimulací produkce COX-2 a PGD2 hepatocyty, vyvoláním zánětu, hypoxií v okolí granulomu a fibrózou v případě usazení v necílové tkáni. Dospělci přispívají k upregulaci VEGF-A svým metabolismem železa, který vede k zvýšené produkci HO-1 hostitelem a k oxidačnímu stresu. Angiogeneze zřejmě *S. mansoni* slouží především k podpoře tvorby granulomu a podpoře zánětu před nástupem protizánětlivého Th₂ profilu pro transport vajíčka skrze stěnu cévy a střeva; dále pravděpodobně slouží k přísunu kyslíku, živin a odvodu metabolitů.

5.1.5 *Schistosoma haematobium*

Schistosoma haematobium je, dle IARC, jedním ze tří helmintů patřících do karcinogenů první skupiny (*IARC & WHO, 2012). Způsobuje především skvamocelulární karcinom (SCC) močového měchýře – v zemích endemickým *S. haematobium* díky tomu jde o nejčastější typ karcinomu (Al-Saleem et al., 1990; El-Bolkainy et al., 1981).

S. haematobium je studována o poznání méně než *S. mansoni*, i přesto je znám angiogenní účinek jejích vajíček, který se velmi podobá efektu vajíček *S. mansoni*. Infekce *S. haematobium* zvyšuje hladinu VEGF-A v krvi infikovaných osob stejně jako *S. mansoni* (*Shariati et al., 2011). Její angiogenní efekt je patrný ve zvýšeném počtu kapilár v cervikovaginální sliznici nakažených žen (Holmen et al., 2016; Jourdan et al., 2011). Angiogenní, a i karcinogenní vliv vajíček je pravděpodobně zprostředkován primárně skrze SEA – iniciují proliferaci endoteliálních a uroteliálních buněk, navíc inhibují apoptózu (M. C. Botelho et al., 2013; El-Awady et al., 2001).

S. haematobium není sice z hlediska schopnosti transformace hostitelského cévního systému příliš studována, navzdory tomu u ní byla identifikována jedna konkrétní molekula angiogenního účinku – IPSE. IPSE je protein obsažený pouze ve stadiu vajíčka u *S. haematobium* a *S. mansoni*, společně s Omega-1 je hlavním imunomodulátorem účastnícím se tvorby granulomu, (Fahel et al., 2010; Hagen et al., 2014; Schramm et al., 2006). V myším modelu dokáže IPSE *S. haematobium* iniciovat angiogenezi ECs a proliferaci urotelu – je tedy i jednou z příčin karcinogenního působení tohoto parazita (Mbanefo et al., 2020). Naproti tomu IPSE *S. mansoni* pro-angiogenní účinek nevykazuje (Kanse et al., 2005). Mechanismus jeho působení je známý jen částečně – je jisté, že obsahuje jadernou lokalizační sekvenci a působí jako transkripční faktor v hostitelských buňkách (Mbanefo et al., 2020; Pennington et al., 2017). Prozatím není známo, zda je IPSE jedinou angiogenní molekulou vajíček *S. haematobium*, pro osvětlení této otázky by bylo vhodné v budoucnu provést knock-out či knock-down experimenty odstraňující expresi tohoto proteinu.

Karcinogenní působení *S. haematobium* může obvykle samo o sobě vyvolávat vznik nových cév. Působení kompletního souboru antigenů *S. haematobium* vyvolává proliferaci myšího urotelu a změnu morfologie, proliferaci a zvýšení invazivity buněk křeččí epitelální linie (M. Botelho et al., 2009; M. C. Botelho et al., 2011). Nevýhody předchozích modelů jsou patrné – nejde o lidské buňky a místo relevantnějších SEA nebo ESP byl pro experimenty využit lyzát dospělců *S. haematobium*, který se při přirozené infekci do kontaktu s urotelem nedostane. I přes tyto nedostatky je pravděpodobné, že lyzované samice již obsahovaly vajíčka, jejichž antigeny se tím pádem účastnily působení na uroteliální a epitelální buňky a mohly se podílet na vyvolaném projevu – karcinogenní působení SEA v podobě zvýšené proliferace a inhibice urotelu již bylo výše popsáno (El-Awady et al., 2001; Botelho et al., 2013; Mbanefo et al., 2020).

Kromě vlivu vaječných proteinů existují i jiné důvody karcinogenního působení tohoto helminta. Vajíčka uvězněná v tkáni močového měchýře, či jeho okolí, způsobují zánět, který přivolává buňky imunitního systému účastnící se tvorby granulomu. Tyto buňky produkují ROS, které mohou poškozovat DNA okolních buněk. Mimo působení samotných buněk je jistý karcinogenní vliv N-nitrosaminů, jejichž hladina je výrazně zvýšena v moči pacientů infikovaných *S. haematobium*. N-nitrosaminy mohou být výsledkem činnosti makrofágů účastnících se tvorby granulomu či bakterií v močovém měchýři, které mohou přeměňovat dusičnany a dusitany pocházejících z potravy. (*Mostafa et al., 1999). Vzniklý karcinom asociovaný s *S. haematobium* pak často vykazuje expresi COX-2 – pro-angiogenní molekuly (Chang et al., 2003; Hammam et al., 2008; Thanan et al., 2012).

Nespecifickým mechanismem angiogenního působení mohou teoreticky, podobně jako u *S. mansoni*, také být anoxie v okolí vajíček, vznik a zánik fibrózy granulomu neúspěšných vajíček a nepřímý vliv dospělého skrze metabolismus železa. Možné důvody modulace vzniku nových cév jsou v případě *S. haematobium* nejspíše stejné jako u *S. mansoni* – podpora průchodu vajíček skrze tkáň, přísunu kyslíku a živin a odvodu odpadních látek.

6. Parazitické hlístice (Nematoda) ovlivňující cévní systém

Nematoda jsou kmenem patřícím do skupiny Ecdysozoa. Hlavním znakem této skupiny je přítomnost kutikuly, nebuněčné kolagenní vrstvy vylučované pokožkou. Během larválního vývoje musí být několikrát svlékána, což se děje obvykle čtyřikrát (v larválních stádiích L1-L4).

Nematoda jsou velmi rozmanití, je známo více než 30 000 zástupců. Ti mohou vést diametrálně odlišné způsoby života – vyskytují se mezi nimi paraziti, predátoři, herbivoři a mnozí další. Ani v rámci parazitů nemají jednotný životní styl, figurují jako paraziti rostlin, bezobratlých i obratlovců. První tři larvální stadia parazitických zástupců mohou dokonce v závislosti na druhu buď mít meziphostitele, nebo mohou žít volně. I přes značné rozdíly v životních cyklech je však infekce definitivního hostitele téměř vždy realizována L3 infekční larvou. Většina zástupců Nematoda jsou gonochoristé; častý je i pohlavní dimorfismus, který se obvykle projevuje velikostním rozdílem (samice bývá větší než samec). Velikostní rozpětí dospělců, i v rámci parazitických Nematoda, je ohromné – pohybuje se v řádu desítek mikrometrů (u některých fytopatogenních druhů) až metrů (u některých parazitů větších obratlovců). Potravu přijímají ústním otvorem, na který navazuje průchozí trávicí soustava – dle morfologie ústního ústrojí lze určit adaptace pro daný styl života.

Následující část této kapitoly se bude týkat zástupců, kteří jsou schopni modulovat cévní systém svého definitivního hostitele – *Trichinella spiralis*, *Dirofilaria immitans*, *Dirofilaria repens* a *Onchocerca volvulus*.

6.1.1 *Trichinella spiralis*

Trichinella spiralis je celosvětově rozšířeným parazitem především divokých masožravých zvířat, oproti ostatním druhům rodu *Trichinella* je její prevalence poměrně nízká (Deksne et al., 2016). K infekci člověka dochází pouze zřídka, obvykle konzumací nedostatečně tepelně upraveného vepřového masa či masa divokých prasat. Nákaza nebývá smrtelná. Prevalence je vyšší především v oblastech intenzivního chovu prasat – ve východní Evropě (2 % v Rumunsku, 3,1 % v Estonsku), Číně (3,19 %) a Rusku (v oblasti centrálního Jakutska 2,2 %) (*Cui et al., 2011; Lassen et al., 2016; Nakhodkin et al., 2019; Pavel et al., 2022). Dle nařízení Evropské komise musí být maso všech živočichů náchylných k nákaze *T. spiralis* (především domácích a divokých prasat) povinně testováno (EU, 2015).

Životní cyklus *T. spiralis* zahrnuje pouze jednoho hostitele, jímž může být téměř jakýkoli savec, který se nakazí požitím tepelně neupraveného masa obsahujícího tkáňovou cystu s larvou. V žaludku hostitele dochází působením chlorovodíkové kyseliny a pepsinu k rozpuštění kolagenního obalu cysty, díky čemuž je larva uvolněna. Larva putuje až do tenkého střeva, kde invaduje epitel a postupně dospívá. Dospělí jedinci se v tenkém střevě spáří a samička zde produkuje larvy, sameček po oplodnění samičky umírá. Larvy putují skrze stěnu střeva a lymfatický systém do krevního oběhu – ten následně v kapilárách opouští a usazuje se v kosterním svalstvu hostitelova těla, preferenčně v bohatě prokrvených svalectech: bránici, jazyku, žvýkacích svalectech a velkých, hojně využívaných, svalectech (Pozio et al., 1999; Ribicich et al., 2001; Stewart & Charniga, 1980). Ve svalu larva radikálně mění své prostředí – z hostitelského myocyty formuje tzv. „nurse cell“, zcela mění jeho morfologii, přiměje jej k endomitóze (duplikaci DNA bez rozdělení jader) a moduluje expresi proteinů ve svůj prospěch. Transformace myocyty je zakončena tvorbou intracelulární kolagenní kapsule okolo larvy (*Mitrova & Jasmer, 2006).

Larva *T. spiralis* indukuje angiogenezi v okolí vznikající nurse cell. Bohužel nejsou objasněny přesné molekuly sekretované parazitem, kterými tak činí. Jednou z hostitelských molekul, které jsou parazitem upregulovány, je thymosin-β 4 (Kang et al., 2011). Thymosin-β 4 je aktin-vazebný protein účastnící se mnoha biologických procesů, mezi které patří i angiogeneze – indukuje přestavbu cytoskeletu, proliferaci a má anti-apoptický efekt skrze posílení upevnění k ECM v HUVECs (Grant et al., 1999; Niu & Nachmias, 2000). Jedním z mechanismů, kterými thymosin-β 4 moduluje angiogenezi, je stabilizace HIF-1-α, upregulátoru

transkripce VEGF-A v modelu buněk myšího melanomu (Capó et al., 1998; Jo et al., 2010). Tímto mechanismem pravděpodobně upreguluje angiogenezi i v případě nurse cell, experimenty testující vliv knock-outu nebo knock-downu dosud ale nebyly provedeny. Přítomnost parazita navíc podrobuje buňku značnému oxidačnímu stresu, na který odpovídá zvýšením produkce antioxidantních enzymů, jako je například, již dříve probíraná, HO-1, která také upreguluje VEGF-A (Dabrowska et al., 2022; Malaguarnera et al., 2002). Kromě VEGF-A jsou v nurse cell exprimovány i další pro-angiogenní faktory – FGF-1, Ang2, IL-1 β , MMP2, PDGF-D (Dabrowska et al., 2025; Kang et al., 2011).

Mimo samotnou nurse cell parazit ovlivňuje i její okolí – poškozením myocytu způsobuje zánětlivou reakci, kterou přivolává eozinofily, mastocyty, makrofágy a další buňky imunitního systému. Imunitní buňky pod vlivem hypoxie sekretují VEGF-A (EL-Dardiry et al., 2021; Kang et al., 2011). Okolí nurse cell je sice zánětlivé, tento zánět je však kontrolován eozinofily. Ty pomocí protizánětlivého IL-10 přivolávají dendritické buňky a T-lymfocyty inhibující produkci oxidu dusnatého, který je sice pro-angiogenní, ale pro vyvíjející se larvy smrtelný (Gebreselassie et al., 2012; Huang et al., 2014, 2015). Okolí nurse cell je tedy výsledkem souhry prozánětlivých a protizánětlivých stimulů modulujících prostředí v prospěch larvy.

T. spiralis může vyvolávat angiogenezi z několika důvodů. Vývoj larvy a formace nurse cell probíhá v řádu cca tři týdnů, parazit tedy potřebuje v poměrně nízkém časovém rámci získat značné množství zdrojů. Zvýšený přísun živin a odvodu metabolitů je samozřejmou potřebou spojenou s růstem všech živých organismů; potřeba zvýšeného množství kyslíku ale v tomto případě zcela zřejmá není. Pro formaci nurse cell je zcela jistě nutná, ale pro samotného parazita by tomu tak nemuselo být – nově vzniklé cévy jsou v některých místech rozšířené, čímž je průtok krve zpomalen, tlak krve snížen a efektivita výměny plynů tím pádem nižší (Baruch & Despommier, 1991). Je tedy možné, že parazit kyslík ke svému vlastnímu růstu, na rozdíl od tkáňových stádií předchozích helmintů, nepotřebuje. Tato hypotéza je podpořena hned několika fakty, a to metabolismem larválního stádia *T. spiralis*, který je anaerobní, a redukcí v počtu cév při dlouhodobé přítomnosti ve svalu (Ferguson & Castro, 1973; Humes & Akers, 1952). Anaerobní metabolismus parazitovi poskytuje značnou výhodu v případě hostitelova úmrtí – v mříně dokáže bez újmy přežít několik dní (Ferguson & Castro, 1973; *Mitrevu & Jasmer, 2006).

***Dirofilaria* spp.**

Helminti rodu *Dirofilaria* jsou celosvětově rozšířenými parazity psovitých a kočkovitých šelem. Vyskytují se především v oblastech tropického a subtropického pásu, postupně se ale v důsledku globálního oteplování rozšiřují i do oblastí pásu mírného (Anvari et al., 2020; *Genchi & Kramer, 2020). *Dirofilaria* spp. se řadí mezi filárie – tenké helminty parazitující v cévním systému (krevním nebo lymfatickém) či podkoží obratlovce. Angiogenické působení je zatím prokázáno a zkoumáno u dvou druhů – *Dirofilaria immitis* a *Dirofilaria repens*.

Životní cyklus *D. immitis* zahrnuje dva hostitele – definitivními hostiteli jsou především psovité šelmy. I přesto, že může parazit napadat i šelmy kočkovité, obvykle není schopen se v nich udržet. Mezihostiteli jsou komáři rodů *Culex*, *Aedes*, *Anopheles*, *Armigeres*, *Myzorchynus* a *Taeniorhynchus*. Dospělci přebývají v plicní tepně či pravé srdeční komoře psovité šelmy, zde se páří a samice do krevního oběhu vypouští mikrofilárie. Mikrofilárie jsou prvním larválním stádiem, cirkulují v cévním systému, dokud nejsou komárem nasáty s krví. Po svléknutí do třetího larválního stádia migrují do sacího ústrojí komára a jsou přeneseny na definitivního hostitele při saní krve. V řádu několika týdnů larva migruje do hrudní dutiny a do srdce definitivního hostitele – není zcela jasné, kde dochází k svléknutí do čtvrtého stádia a následně juvenilního jedince, nicméně v srdci je juvenilní jedinec krví odveden do plicních tepen, kde dospívá a migruje blíže k srdeční komoře, čímž se cyklus uzavírá. Dospělci v definitivním hostiteli žijí 5-7 let a samice dosahují velikosti 25-30 cm. Mikrofilárie v krevním oběhu přežijí cca 2 roky (*McCall et al., 2008; *Saari et al., 2019).

Životní cyklus *D. repens* je v principu velmi podobný. Mezihostiteli jsou komáři rodů *Aedes*, *Anopheles*, *Culex* a *Mansonia* – vývoj v mezihostiteli probíhá stejně jako v případě *D. immitis*. Nejodlišnější je parazitův vývoj v definitivním hostiteli – třetí larvální stádium také vstupuje do kůže, ale v tomto případě zůstává v podkoží a zde se vyvíjí až v dospělé. Samice opět vypouští mikrofilárie do krevního oběhu, ve kterém kolují až do nasátí mezihostitelem. Dospělci žijí v definitivním hostiteli 5-10 let a samice dosahují velikosti 10-17 cm (*McCall et al., 2008; *Saari et al., 2019).

D. immitis i *D. repens* jsou kosmopolitní druhy, jejichž rozšíření je limitováno teplotou při larválním vývoji v komáři (pro *D. immitis* 14 °C) (*Saari et al., 2019). Odhad celosvětové prevalence *D. immitis* v psích hostitelích je 10,91 % (Anvari et al., 2020); prevalence v jednotlivých oblastech jsou ale extrémně variabilní – v některých oblastech i více než 50 % (především u toulavých psů) (*Genchi & Kramer, 2020). Na rozdíl od *D. immitis* se *D. repens* nevyskytuje v severní ani jižní Americe. Odhad celosvětové prevalence *D. repens* není k dispozici, v jednotlivých oblastech ale taktéž vykazuje značnou variabilitu (*Genchi & Kramer, 2020).

Člověk může být skrze infikovaného komára nakažen oběma druhy, není ale jejich přirozeným hostitelem, parazit se v něm nedokáže vyvíjet a je ve většině případů usmrcen imunitním systémem – výsledkem je inkorporace parazita do tkáně a obalení granulomem. K infekci *D. repens* dochází mnohem častěji (v cca 72 % případů lidské dirofilariózy) (*Simón et al., 2022).

6.1.2 *Dirofilaria immitis*

D. immitis vykazuje různé angiogenní mechanismy. Během života dospělec ovlivňuje endotel srdce a okolních cév, a to mechanicky, hypoxickým působením, povrchovými molekulami a sekrecí různých ESP. Poškození vede k expresi zánětlivých molekul, což samo o sobě ve spojení s hypoxií působí pro-angiogenně (*McCall et al., 2008). V kutikule dospělce se nachází molekuly, které pomáhají aktivovat fibrinolýzu (rozpuštění krevních sraženin) – těmito molekulami jsou glyceraldehyd-3-fosfát dehydrogenáza (GADPH) a galektin (GAL). Ty vazbou plasminogenu a upregulací exprese aktivátoru plasminogenu urokinázového typu (uPA) na modelu psích ECs zvyšují vznik plasminu, který sám štěpí fibrin, a tím odstraňuje krevní sraženiny (González-Miguel et al., 2015; *Syrovets et al., 2012). Plasmin může mít pro- i anti-angiogenní účinky. Štěpí ECM, čímž z ní může uvolnit pro-angiogenní molekuly (např. VEGF-A) a jeho dlouhodobé působení vede k pro-angiogennímu chronickému zánětu. Na druhou stranu ale dokáže VEGF-A štěpením také inaktivovat (*Syrovets et al., 2012). Kutikulární proteiny kromě vazby plasminogenu v kontextu hypoxického prostředí (simulovaného přidávkem VEGF-A) v HUVECs výrazně upregulují expresi VEGF-A, VEGFR-1 a solubilní formy VEGFR-2 (sVEGFR-2); VEGFR-1 a sVEGFR-2 mají anti-angiogenní vliv (H. Li et al., 2013; Machado et al., 2023).

ESP dospělce mají na rozdíl od kutikulárních molekul spíše pro-angiogenní vliv. Samy o sobě upregulují expresi COX-2, která může skrze PGE₂ upregulovat vznik nových cév (Chang et al., 2003; Morchón et al., 2010). Při simulaci hypoxického prostředí (přidávkem VEGF-A) na modelu HUVECs upregulují expresi VEGF-A a sVEGFR-2, jejich celkový vliv je pro-angiogenní – zvyšují migraci a formaci pseudokapilár (Machado et al., 2023). Konkrétními proteiny obsaženými v ESP vykazujícími tyto účinky jsou fruktóza-bisfosfát aldoláza (DiFBAL) a aktin (DiACTI); jejich účinek byl velmi podobný účinkům celkových ESP, navíc u nich byla pozorována upregulace transmembránového endoglinu (mEndoglinu), který má angiogenní účinky (Barnett et al., 2014; Collado-Cuadrado, Alarcón-Torreillas, Balmoni-de la Puente, et al., 2024). ESP, podobně jako kutikulární proteiny, také váží plasminogen a upregulují tkáňový aktivátor plasminogenu (tPA) (González-Miguel et al., 2012).

Při smrti dospělce se spolu s látkami ze samotného těla parazita dochází k uvolnění bakterií *Wolbachia pipientis*, obligátního intercelulárního endosymbionta většiny filariálních zástupců Nematoda (*Taylor et al., 2013). Tyto bakterie značně ovlivňují celkový vliv smrti parazita na hostitele. Lyzát dospělců obsahující bakterie vyvolává v HUVECs a Human Abdominal Aorta

Endothelial-1 Cells (HAAE-1) zvýšenou expresi zánětlivých látek – COX-2, PGE₂, iNOS a VEGF-A – je tedy pro-angiogenní (Morchón et al., 2008; Zueva et al., 2019). Lyzát dospělců po léčbě, která snížila počet bakterií o 60 %, má negativní vliv na formaci cév – snižuje expresi mEndoglinu, zvyšuje expresi sEndoglinu (anti-angiogenní), navíc downreguluje formaci pseudokapilár (Zueva et al., 2019). Vliv samotné bakterie byl částečně otestován pomocí rekombinantního povrchového proteinu (rWSP); rWSP váže plasminogen, čímž zvyšuje generaci plasminu, v psích plicních mikrovaskulárních ECs a HUVECs upreguluje expresi VEGF-A, VEGFR-1 a sEndoglinu, má negativní vliv na formaci pseudokapilár (Collado-Cuadrado, Alarcón-Torrecillas, Rodríguez-Escobar, et al., 2024; Diosdado et al., 2017; Zueva et al., 2020). Celkový vliv *Wolbachia* na angiogenezi je rozporuplný – lyzát dospělců *D. immitis* obsahující tyto bakterie má oproti lyzátu s razantně sníženým množstvím pro-angiogenní účinky, ale abundanční protein na bakteriálním povrchu WSP má jasně anti-angiogenní účinky (i přestože upreguluje VEGF-A). Je ale nutné mít na paměti, že WSP není jediným proteinem na povrchu *Wolbachia* a může existovat mnoho molekul, které by mohly mít opačné účinky.

Dirofilaria immitis má tedy různé účinky na proměnu cévního systému hostitele – živý helmint může vyvolávat angiogenezi. Způsobuje hypoxii, zánět a fibrinolyzi; dále kutikulárními proteiny upreguluje VEGF-A, ale i VEGFR-1 a sVEGFR-2. Jeho ESP (v nich obsažené DiFBAL a DiACT) upregulují fibrinolyzi, PGE₂, VEGF-A, sVEGFR-2, mEndoglin a vznik pseudokapilár. Po smrti vliv parazita na hostitelovo tělo nezáleží pouze na molekulách helminta, ale i na molekulách *Wolbachia pipientis*, které společně s těmi hostitelovými podporují růst cév (vznikem PGE₂); ale samostatný WSP vede k expresi primárně anti-angiogenních faktorů (VEGFR-1, sVEGFR-2, sEndoglinu) a na vliv pseudokapilár má také negativní účinky. Lyzát dospělců s menším množstvím bakterií navíc podporuje růst cév.

Pokud bude brán v potaz pouze vliv dospělců, pak lze říci, že spíše podporují angiogenezi. Angiogenní účinek by mohl vést ke vzniku kapilár v plicích (jež jsou prvním místem, se kterým parazitovny faktory interagují), čímž by mohl být kompenzován jeho hypoxický vliv. Také lze hypotetizovat, že tento účinek by díky lokalizaci parazita v srdci mohl také působit na celé tělo, čímž by mohla být zvýšena atraktivita hostitele pro krev-sajícího mezhohostitele.

6.1.3 *Dirofilaria repens*

D. repens není příliš z angiogenního hlediska prozkoumána. V lidských infekcích byly v okolí granulomů pozorovány cévy, z článku ale není jasné, zda jejich vznik souvisel s infekcí (Ilyasov et al., 2015). Není znám vliv ESP či povrchových molekul *D. immitis* na cévní systém; prozatím je pouze ověřen pro-angiogenní vliv jejího lyzátu na HUVECs – v kontextu hypoxie (opět simulované přidavkem VEGF-A) upreguluje expresi VEGF-A, VEGFR-2 a mEndoglinu a stimuluje proliferaci, migraci a formaci pseudokapilár (Pérez Rodríguez et al., 2023). Podobně jako *D. immitis* i *D. repens* obsahuje bakterie rodu *Wolbachia* (Grandi et al., 2008). Zda je za pro-angiogenní vliv lyzátu zodpovědný samotný parazit a jakou roli hraje *Wolbachia* bude nutno zjistit budoucím výzkumem.

6.1.4 *Onchocerca volvulus*

O. volvulus patří, stejně jako *Dirofilaria* spp., mezi filárie. Hlavním hostitelem *O. volvulus* je člověk; dospělci se obvykle nachází v kůži či podkoží. Samice zde přebývá obalena granulomem, a po oplození do okolí vypouští stovky mikrofilárií denně. Ty mizíními cévami granulom opouštějí a cirkulují kůží a lymfatickými cévami hostitele, dokud nejsou společně s krví nasáty mezhohostitelem – muchničkou *Simulium damnosum*. V muchničce parazit prochází několika larválními stádii až do L3 infekčního stádia, které migruje do slinných žláz. Odtud při sání krve muchničkou opět infikuje člověka. V podkoží člověka se svléká do čtvrtého larválního stádia a dospívá, čímž se životní cyklus uzavírá. Dospělec v člověku žije 10-15 let, mikrofilárie 1-2 roky (*Gyasi et al., 2023).

Onemocnění způsobené *O. volvulus* se nazývá onchocerkíáza. Obvykle se projevuje kožními lézemi, atrofií kůže a její depigmentací; tyto symptomy jsou způsobené dospělci, a to především samicemi, které mohou dosahovat délky cca 50 cm. V některých případech mohou patologické projevy vyvolávat i mikrofilarie – migraci lymfatickým systémem mohou skončit až v oku, ve kterém při silných infekcích vyvolávají zánět ústí v poruchu zraku či slepotu (*Brattig, 2004). Tento projev onchocerkíázy se díky oblastem rozšíření nazývá „říční slepota“.

Onchocerkíáza je endemická v subsaharské Africe, Arabském poloostrovu a jižní Americe; 90 % infikovaných se ale nachází právě subsaharské Africe (*Gyasi et al., 2023). Odhad prevalence mnoha afrických zemí k roku 2018 přesahoval 10 % obyvatel, v nejintenzivněji infikovaných státech dokonce 25 % (Schmidt et al., 2022). V těchto oblastech je onchocerkíáza jednou z hlavních příčin slepoty. Jelikož muchničky kladou vajíčka do rychle tekoucích řek a jsou poměrně zdatnými letci, jsou v největším ohrožení lidé zabývající se zemědělstvím a lidé žijící ve vzdálenosti do dvou kilometrů od řeky (*Gyasi et al., 2023).

Angiogenní působení *O. volvulus* je patrné uvnitř a v okolí granulomů s dospělci – cévy procházejí skrze granulom a jsou v přímém kontaktu s parazity (Attout et al., 2009; Gatrill et al., 1987; Mackenzie et al., 2010). Angiogeneze je také pozorovatelná v očích lidí trpících okulární onchocerkíázou (Garner, 1976). Prozatím byly identifikovány dva proteiny, které by se na tomto působení mohly podílet – *On-ASP-1* (*O. volvulus* activation-associated secreted protein-1) a *On-ASP-2*. *On-asp-1* je abundančně transkribován L2 a L3 larvami, zatímco *On-asp-2* je transkribován všemi stádii. Oba tyto proteiny vyvolávají v modelu myši rohovky růst cév (Higazi et al., 2003; Tawe et al., 2000). Mechanismus jejich působení není znám – je ale téměř jisté, že *On-ASP-2* nepůsobí na růst cév přímo. Angiogenezi indukuje pouze *in vivo* v myši rohovce, *in vitro* nebyl na HUVECs pozorován žádný vliv na proliferaci, ani na expresi VEGF-A. Je možné, že tento protein buď upreguluje angiogenezi některou z alternativních cest nezahrnujících VEGF-A, nebo že naopak inhibuje působení anti-angiogenních molekul v rohovce (Higazi et al., 2003). *On-ASP-1* by se, soudě dle transkripce v L3 infekčním stádiu, mohl podílet na tvorbě granulomu okolo parazita; *On-ASP-2* by mohl působit obdobně, navíc ale pravděpodobně umocňuje patologické působení mikrofilarie v oku. Expresí těchto proteinů a jejich skutečná funkce v jednotlivých stádiích bohužel doposud ověřeny nebyly.

Růst cév v přítomnosti *O. volvulus* může být také způsoben chronicky zánětlivým působením granulomu. Je infiltrován imunitními buňkami – především makrofágy – které mohou do okolí sekretovat pro-angiogenní molekuly (Attout et al., 2009; Edgeworth et al., 2008; Gatrill et al., 1987; Parkhouse et al., 1985). V případě vstupu mikrofilarie do oční komory dochází k intenzivnímu zánětu a infiltraci imunitních buněk podporujících pro-angiogenní prostředí. Lyzát *O. volvulus* a některé samostatné proteiny indukují v imunizovaných morčatech či myších právě tuto silnou zánětlivou odpověď spojenou s intenzivní angiogenezí, která je pozorovatelná i u lidí trpících okulární onchocerkíázou (Garner, 1976; Lass et al., 1988; Pearlman et al., 1997).

Dalším faktorem přispívajícím k angiogennímu působení mohou být, podobně jako v případě *D. immitis*, bakterie rodu *Wolbachia* (*Brattig, 2004). Jejich účinek na cévní systém nebyl v případě *O. volvulus* testován, vyvolávají ale zánětlivou odpověď, která je sama o sobě pro-angiogenní.

O. volvulus může tedy ovlivňovat vznik cév nepřímo, a to proteiny, které ho indukují (*On-ASP-1* a *On-ASP-2*), nebo vyvoláním zánětu. Infekční larva a dospělec pravděpodobně nové cévy využívají k přísunu živin pro vývoj, růst a tvorbu vajíček a pro odvod odpadních látek. Další výhodu představuje také přísun buněk pro tvorbu granulomu, který chrání jak parazita, tak hostitele před přehnanou reakcí hostitelova imunitního systému. Pro mikrofilarie může vyvolání angiogeneze teoreticky zvýšit šanci na přenos do mezihostitele – to je ale vzhledem k jejich tendenci migrovat skrze podkoží a lymfatické cévy poměrně nepravděpodobné.

6.1.5 *Brugia malayi*

B. malayi je druhým nejčastějším původcem lymfatické filariózy. Mezi její definitivní hostitele patří především opice, psi a kočky, výjimkou ale nejsou ani lidé. Dospělci *B. malayi* se nachází v lymfatických cévách hostitele, zde samice uvolňuje mikrofilárie, které migrují do krevního oběhu. Zde cirkulují, dokud nejsou při krmení nasáty meziphostitelem – komárem z rodu *Mansonia*, *Anopheles*, *Aedes* či *Culex*. V něm, stejně jako v případě *O. volvulus*, prochází larválními stádii. Třetí larvální stádium migruje do ústního ústrojí komára, odkud při sání krve opět infikuje definitivního hostitele. Z kůže se larva přesouvá do lymfatického systému, kde prochází posledním larválním stádiem a dospívá (*Evans et al., 2024).

B. malayi je rozšířena na území jihovýchodní Asie a Indie (*Evans et al., 2024). Její rezervoár *B. malayi* představují především opice, psi a kočky, jedná se tedy o zoonózu. Celkový odhad prevalence nakažených koček v endemických zemích je cca 12 %, v případě psů 13 % (*Edeson & Wilson, 1964; Naing et al., 2024). Celkovou prevalenci u lidí v endemických oblastech je těžké odhadnout; na mnoha takových územích ale proběhla masová distribuce léčiv, díky které byla prevalence razantně snížena. Je však patrné, že s postupujícím časem opět vzrůstá. V několika indonéských vesnicích se v roce 2024 (11 let po masové distribuci léčiv) prevalence pohybovala v rozmezí 1,7-5,9 % (v průměru 2,1 % obyvatel) (Supali et al., 2024).

Lymfatická filarióza způsobená *B. malayi* se projevuje otokem, ucpáním a nefunkčností mízních cév. Příčinou ucpání není jen samotná přítomnost helminta, ale i s ním spojený zánět, proliferace lymfatického endotelu, fibróza v okolí cév a možné sekundární infekce bakteriemi. Tato patologie může vyústit až v elefantíazu – extrémní hromadění tekutin v končetinách (Case et al., 1991; *Evans et al., 2024).

Přestože je na něj kladen největší důraz, *B. malayi* nemoduluje pouze lymfatický systém, má vliv také na krevní řečiště. Cévy v blízkosti lymfatických cév s dospělci *B. malayi* jsou výrazně pozměněny – je v nich patrná hyperplázie ECs a infiltrace imunitními buňkami (Case et al., 1991). ESP samic s mikrofiláriemi neindukují proliferaci ECs přímo, na modelu HUVECs se naopak ukázalo, že proliferaci ovlivňují negativně (Rao et al., 1996; Weinkopff & Lammie, 2011). *In vivo* tomu ale tak není – ESP dospělců vyvolávají v monocitech sekreci pro-angiogenních faktorů VEGF-A, IL-6 a IL-8. Supernatant od takto stimulovaných monocytů v myším modelu indukuje angiogenezi a lymfangiogenezi (Weinkopff et al., 2014).

Konkrétní molekulou *B. malayi* s přímým angiogenním účinkem je asparaginyl-tRNA syntetáza (BmAsnRS). Její primární funkcí v těle parazita je vazba asparaginu na jeho příslušnou tRNA, oproti některým jiným aminoacyl-tRNA syntetázám je ale exprimována jedenáctkrát víc, což naznačuje její sekundární funkci. Nejintenzivněji je exprimována v pokožce dospělců, ale také v mikrofiláriích. V modelech lidských cévních ECs a chorioalantoické membrány vyvolává silnou angiogenní odpověď – v případě ECs proliferaci a formaci kroužků a tubulů; v chorioalantoické membráně prodlužování cév a vasodilaci. Mechanismus působení BmAsnRS je znám – aktivací receptorů pro IL-8 tento pro-angiogenní chemokin mimikuje (Chandrasekar et al., 2021; D et al., 2016; Kron et al., 1995; Nilsen et al., 1988).

Mikrofilárie cirkulující krevním oběhem také mohou mít angiogenní účinek – produkují PGE₂ (L. X. Liu et al., 1990; Schroeder et al., 2012). PGE₂ jim ale nejspíš slouží jen jako vasodilátor – jejich migratorní tendence snižují dobu, kterou mohou působit na konkrétní úsek cév. Zdržují se pouze v plicních cévách během dne, kdy je snížena šance přenosu do komára (Schroeder et al., 2017).

Brugia malayi upreguluje produkci hostitelských faktorů podporujících angiogenezi (IL-6, IL-8, VEGF-A, PGE₂) a sama exprimuje molekulu imitující pro-angiogenní chemokin IL-8 (BmAsnRS). Je možné, že iniciací růstu cév podporuje hojení lymfatického endotelu a zvyšuje okysličenost tkání, čímž redukuje další možné poškození oxidačním stresem. Další motivací by mohlo být usnadnění přesunu mikrofilárií do krevního oběhu.

Druh	Mechanismus	Zdroje
<i>Taenia solium</i>	ESP → ↑angiogeneze, ↑VEGF-A	(Carmen-Orozco et al., 2019)
<i>Echinococcus multilocularis</i>	ESP → ↑VEGF-A, ↑VEGFR-2, ↑MMP9, ↑Ang-2, ad.	(H. J. Jiang et al., 2020; C. Liu et al., 2023; Yimingjiang et al., 2023; Q. Zhou et al., 2019; W. Zhou et al., 2024)
	EmPGI → angiogeneze	(Stadelmann et al., 2010)
<i>Echinococcus granulosus</i>	MMP9 a HMGB-1 → VEGF-A angiogeneze	(J.-H. Yin et al., 2017)
	ESP → ↑VEGF-A/VEGFR-2 skrze ↓miRNA v M-MDSC; ↑VEGF-A SPP1+ makrofágy; ↑VEGF-A skrze ↑NRF2 v ECs	(X. Jiang et al., 2022; Ren et al., 2024; J. H. Yin et al., 2018)
<i>Opisthorchis viverrini</i>	Ov-GRN → ↑ <i>cxcl1</i> , ↑ <i>cxcl2</i> a ↑ <i>cxcl8</i> <i>in vivo</i> ; ↑IL-6, ↑IL8 v makrofázích	(Arunsan et al., 2020; Haugen et al., 2018; Hembasat et al., 2023; Smout et al., 2015)
	Ov-TSP-2, Ov-TSP-3 → ↑IL-6 a ↑IL-8 v cholangio-cytech	(Ruangsuwast et al., 2023)
	OvCALR → ↓angiogeneze	(Chaibangyang et al., 2018)
<i>Opisthorchis felineus</i>	↑VEGF-A, ↑TGF-β, ↑IL-6/JAK/STAT3, ↑PDGFB	(Pakharukova et al., 2019, 2022; Ponomarev et al., 2023)
	ESP → ↑angiogeneze <i>in vivo</i>	(Kovner, Kapushchak, Zaparina, Ponomarev, et al., 2024)
<i>Clonorchis sinensis</i>	ESP → ↑angiogeneze, CsGRN → ↑IL-6	(J. Chen et al., 2025; He et al., 2023)
<i>Schistosoma mansoni</i>	SEA, živá vajíčka → ↑VEGF-A angiogeneze; SEA → ↑Hedgehog ligand jaterních makrofágů	(Freedman & Ottesen, 1988; Kifle et al., 2020; Loeffler et al., 2002; Pereira et al., 2013)
	Vajíčka → ↑COX-2, ↑PGD2	(Paiva et al., 2015)
<i>Schistosoma haematobium</i>	SEA → ↑proliferace ECs	(M. C. Botelho et al., 2013; El-Awady et al., 2001)
	IPSE → ↑angiogeneze	(Mbanefo et al., 2020; Pennington et al., 2017)
<i>Trichinella spiralis</i>	↑thymosin-β 4 → ↑VEGF-A; ↑FGF-1, ↑Ang2, ↑IL-1β, ↑MMP2, ↑PDGF-D	(Dabrowska et al., 2025; Kang et al., 2011)
<i>Dirofilaria immitis</i>	Kutikula → ↑VEGF-A, ↑VEGFR-1, ↑sVEGFR-2; GADPH, GAL v kutikule → ↑fibrinolýza	(González-Miguel et al., 2015; Machado et al., 2023)
	ESP → ↑COX-2 → ↑PGE2; ↑VEGF-A, ↑sVEGFR-2;	(Machado et al., 2023; Morchón et al., 2010)
	DiFBAL, DiAKT z ESP → ↑angiogeneze, ↑VEGF-A, ↑sVEGFR-2 ↑mEndoglin	(Collado-Cuadrado, Alarcón-Torrecillas, Balmori-de la Puente, et al., 2024)
	Lyzát → ↑COX-2, ↑PGE2, ↑iNOS, ↑VEGF-A	(Morchón et al., 2008; Zueva et al., 2019)
	Lyzát (60% ↓ <i>Wolbachia</i>) → ↓angiogeneze	(Zueva et al., 2019)
<i>Dirofilaria repens</i>	Lyzát → ↑VEGF-A, ↑VEGFR-2, ↑mEndoglin	(Pérez Rodríguez et al., 2023)
<i>Onchocerca volvulus</i>	Ov-ASP-1, Ov-ASP-2 → ↑angiogeneze <i>in vivo</i>	(Higazi et al., 2003; Tawe et al., 2000)
<i>Brugia malayi</i>	ESP samic s mikrofiláriemi → ↑VEGF-A, ↑IL-6, ↑IL-8, ↑angiogeneze <i>in vivo</i>	(Weinkopff et al., 2014)
	BmAsnRS → ↑angiogeneze imitací IL-8	(Chandrasekar et al., 2021; D et al., 2016; Kron et al., 1995; Nilsen et al., 1988)
	↑PGE2	(L. X. Liu et al., 1990; Schroeder et al., 2012)

Tabulka č. 1: Shrnutí hlavních mechanismů angiogenního působení probíraných helmintů, neobsahuje mechanické poškození, fibrózu a karcinogenezi – tyto příčiny nevypovídají o záměru parazita a jsou spíše vedlejším efektem jeho působení na tkáň.

7. Závěr

Cílem této bakalářské práce bylo sřhnout a přehledně prezentovat dosavadně známé molekulární mechanismy, kterými někteří parazitičtí helminti spouštějí v hostitelském organismu angiogenezi. Soustředila se na ty nejlépe prozkoumané druhy, které vyvolávají angiogenezi specificky – do rešerše nebyli zařazeni například *Unitubulotestis sardae* kvůli nedostatku výzkumu a *Capillaria hepatica* kvůli angiogennímu působení čistě skrze vyvolání fibrózy. Stručný přehled takto vybraných helmintů a jimi vyvolaných mechanismů je k dispozici v tabulce č. 1.

Napříč druhy je patrný trend upregulace hostitelských angiogenních molekul, který se ve většině případech projevuje zvýšenou expresí VEGF-A. Mechanismus regulace exprese VEGF-A většinou ale není znám. Určení konkrétního upregulátoru VEGF-A totiž není snadné, VEGF-A/VEGFR-2 signalizační kaskáda je takřka středobodem neovaskularizace a angiogeneze a jeho exprese je tím pádem závislá na mnoha různých faktorech, ať už se jedná o spouštěče či represory. Prozatím není patrný mechanismus upregulace VEGF-A, jenž by byl všem helmintům společný. Mezi známé parazitární molekuly účastnící se VEGF-A signalizace patří EmPGI *E. multilocularis*, HMGB-1 *E. granulosus* a DiFBAL a DiAKT *D. immitis*. Detekce zvýšené exprese VEGF-A ve většině výzkumů je také výsledkem jejich zaujatosti – mnohdy jde o jedinou testovanou angiogenní látku a není tedy často ani možné detekovat jinou. Lze teoretizovat, že kdyby byla podrobena analýze exprese i jiných angiogenních drah či drah nadřazených VEGF-A/VEGFR-2 signalizaci, tak by vyšly najevo i možné spojitosti v angiogenním působení různých, zdánlivě nesouvisejících, helmintů. Druhou mezidruhově upregulovanou molekulou je IL-6 – její vliv je nejvýraznější v čeledi Opisthorchiidae – všechny probrané druhy (*O. viverrini*, *O. felineus* a *C. sinensis*) zvyšují expresi tohoto angiogenního interleukinu, u *O. viverrini* a *C. sinensis* má alespoň část tohoto efektu na svědomí granulin – C₁GRN a O₁GRN. IL-6 je upregulován také *B. malayi*, nezdá se ale, že by mezi čeledí Opisthorchiidae a *B. malayi* v tomto ohledu existovala nějaká spojitost – je zde opět patrná určitá zaujatost v testovaných molekulách.

Jedinou konkrétní molekulou, jejíž přesný mechanismus účinku byl odhalen, je BmAsnRS *B. malayi* – její angiogenní působení spočívá v imitaci hostitelského IL-8 a aktivaci jeho příslušného receptoru. Jediným jistým pojitkem mezi angiogenezi vyvolanou Platyhelminthes a Nematoda je tedy spuštění VEGF-A/VEGFR-2 signalizační kaskády. Ta je ale spíše obecným znakem většiny angiogenních pochodů a bez znalosti přesných parazitárních molekul a jimi ovlivněných hostitelských pochodů, vedoucích k spuštění této kaskády, nejsme schopni určit ani možnou příbuznost angiogenního působení těchto parazitů.

Budoucí výzkum by mohl osvětlit nejen evoluční vývoj těchto mechanismů, také by mohl vést k vývoji nových léčiv. Léky blokující angiogenezi skrze inhibici konkrétních molekul parazitů by, na rozdíl od blokace hostitelských drah (často VEGF-A/VEGFR-2), mohly inhibovat růst parazita či alespoň zmírnit příznaky jeho infekce a zároveň by jejich vliv na tělo hostitele měl být minimální.

Většina zásadních poznatků o angiogenních helmintech byla získána v posledních několika letech, některé dokonce nejsou starší než dva roky – je tedy jisté, že výzkum není ani zdaleka u konce a budoucnost jistě odhalí nové konkrétní mechanismy, molekuly a třeba i nové helminty modulující cévní systém obratlovců.

8. Seznam literatury

- Abdallahi, O. M. S., Hanna, S., De Reggi, M., & Gharib, B. (1999). Visualization of oxygen radical production in mouse liver in response to infection with *Schistosoma mansoni*. *Liver*, 19(6), 495–500. <https://doi.org/10.1111/J.1478-3231.1999.TB00082.X>
- Abdel Aziz, M. T., El-Asmar, M. F., Atta, H. M., Nassar, Y. H., Shaker, O. G., Abd El-Fattah, M. M., El-Ansary, A. K., Fouad, H. H., Roshdy, N. K., Hosni, H. A., Rashed, L. A., & Sabry, D. A. (2005). Gene expression of heme oxygenase-1: Relationship to fibrogenic and apoptotic factors in murine schistosomiasis. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 36(3), 67–78. <https://doi.org/10.3164/JCBN.36.67>
- Abdel Fattah, N. S., & Ahmed, N. S. (2012). Evidence of intra-hepatic vascular proliferation remodeling early after cure in experimental schistosomiasis mansoni: An immunohistochemical descriptive study. *Experimental Parasitology*, 130(1), 58–62. <https://doi.org/10.1016/J.EXPPARA.2011.09.014>
- Abdel-Aziz, M. T., El-Asmar, M. F., El-Miligy, D., Atta, H., Shaker, O., Ghattas, M. H., Hosni, H., & Kamal, N. (2003). Retrovirus-mediated human heme oxygenase-1 (HO-1) gene transfer into rat endothelial cells: the effect of HO-1 inducers on the expression of cytokines. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 35(3), 324–332. [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(02\)00172-3](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(02)00172-3)
- *Abhinand, C. S., Raju, R., Soumya, S. J., Arya, P. S., & Sudhakaran, P. R. (2016). VEGF-A/VEGFR2 signaling network in endothelial cells relevant to angiogenesis. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 10(4), 347–354. <https://doi.org/10.1007/S12079-016-0352-8>
- *Adams, R. H., & Alitalo, K. (2007). Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2007 8:6, 8(6), 464–478. <https://doi.org/10.1038/nrm2183>
- Aicher, A., Rentsch, M., Sasaki, K. I., Ellwart, J. W., Fändrich, F., Siebert, R., Cooke, J. P., Dimmeler, S., & Heeschen, C. (2007). Nonbone marrow-derived circulating progenitor cells contribute to postnatal neovascularization following tissue ischemia. *Circulation Research*, 100(4), 581–589. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000259562.63718.35>
- Al-Saleem, T., Alsh, N., & Tawfik, L. E. (1990). Bladder cancer in Iraq: The histological subtypes and their relationship to schistosomiasis. *Annals of Saudi Medicine*, 10(2), 161–164. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.1990.161>
- Alvarez, J. I., Colegial, C. H., Castao, C. A., Trujillo, J., Teale, J. M., & Restrepo, B. I. (2002). The human nervous tissue in proximity to granulomatous lesions induced by *Taenia solium* metacestodes displays an active response. *Journal of Neuro-immunology*, 127(1–2), 139–144. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(02\)00101-7](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(02)00101-7)
- Alvarez, J. I., Londoo, D. P., Alvarez, A. L., Trujillo, J., Jaramillo, M. M., & Restrepo, B. I. (2002). Granuloma formation and parasite disintegration in porcine cysticercosis: Comparison with human neurocysticercosis. *Journal of Comparative Pathology*, 127(2–3), 186–193. <https://doi.org/10.1053/JCPA.2002.0579>
- Andrade, Z. A., Baptista, A. P., & Santana, T. S. (2006). Remodeling of hepatic vascular changes after specific chemotherapy of schistosomal periportal fibrosis. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 101(SUPPL. 1), 267–272. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762006000900041>
- Anvari, D., Narouei, E., Daryani, A., Sarvi, S., Moosazadeh, M., Ziaei Hezarjaribi, H., Narouei, M. R., & Gholami, S. (2020). The global status of *Dirofilaria immitis* in dogs: a systematic review and meta-analysis based on published articles. *Research in Veterinary Science*, 131, 104–116. <https://doi.org/10.1016/J.RVSC.2020.04.002>
- Araújo, A. P., Frezza, T. F., Allegratti, S. M., & Giorgio, S. (2010). Hypoxia, hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor in a murine model of *Schistosoma mansoni* infection. *Experimental and Molecular Pathology*, 89(3), 327–333. <https://doi.org/10.1016/J.YEXMP.2010.09.003>
- Arunsan, P., Chaidee, A., Cochran, C. J., Mann, V. H., Tanno, T., Kumkhaek, C., Smout, M. J., Karinshak, S. E., Rodpai, R., Sotillo, J., Loukas, A., Laha, T., Brindley, P. J., & Ittiprasert, W. (2020). Liver fluke granulin promotes extracellular vesicle-mediated crosstalk and cellular microenvironment conducive to cholangiocarcinoma. *Neoplasia*, 22(5), 203–216. <https://doi.org/10.1016/J.NEO.2020.02.004>
- Arunsan, P., Ittiprasert, W., Smout, M. J., Cochran, C. J., Mann, V. H., Chaipayet, S., Karinshak, S. E., Sripa, B., Young, N. D., Sotillo, J., Loukas, A., Brindley, P. J., & Laha, T. (2019). Programmed knockout mutation of liver fluke granulin attenuates virulence of infection-induced hepatobiliary morbidity. *ELife*, 8. <https://doi.org/10.7554/ELIFE.41463>
- Asahara, T., Masuda, H., Takahashi, T., Kalka, C., Pastore, C., Silver, M., Kearne, M., Wagner, M., & Isner, J. M. (1999). Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circulation Research*, 85(3), 221–228. <https://doi.org/10.1161/01.RES.85.3.221>
- Attout, T., Hoerauf, A., Dénécé, G., Debrah, A. Y., Marfo-Debrekyei, Y., Boussinesq, M., Wanji, S., Martinez, V., Mand, S., Adjei, O., Bain, O., Specht, S., & Martin, C. (2009). Lymphatic vascularisation and involvement of Lyve-1+ macrophages in the human onchocerca nodule. *PLOS ONE*, 4(12), e8234. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0008234>
- Baffert, F., Le, T., Thurston, G., & McDonald, D. M. (2006). Angiopoietin-1 decreases plasma leakage by reducing number and size of endothelial gaps in venules. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 290(1), 107–118. <https://doi.org/10.1152/AJPHEART.00542.2005>
- Barnett, J. M., Suarez, S., McCollum, G. W., & Penn, J. S. (2014). Endoglin promotes angiogenesis in cell- and animal-based models of retinal neovascularization. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 55(10), 6490–6498. <https://doi.org/10.1167/IOVS.14-14945>
- Barth, T. F. E., & Casulli, A. (2021). Morphological characteristics of alveolar and cystic echinococcosis lesions in human liver and bone. *Pathogens* 2021, Vol. 10, Page 1326, 10(10), 1326. <https://doi.org/10.3390/PATHOGENS10101326>

- Baruch, A. M., & Despommier, D. D. (1991). Blood vessels in *Trichinella spiralis* infections: A study using vascular casts. *Journal of Parasitology*, 77(1), 99–103. <https://doi.org/10.2307/3282565>
- Belotti, D., Paganoni, P., Manenti, L., Garofalo, A., Marchini, S., Taraboletti, G., & Giavazzi, R. (2003). Matrix metalloproteinases (MMP9 and MMP2) induce the release of vascular endothelial growth factor (VEGF) by ovarian carcinoma cells: Implications for ascites formation 1. In *Cancer Research* (Vol. 63). <http://aacrjournals.org/cancerres/article-pdf/63/17/5224/2507692/ch1703005224.pdf>
- Benedito, R., Trindade, A., Hirashima, M., Henrique, D., Da Costa, L. L., Rossant, J., Gill, P. S., & Duarte, A. (2008). Loss of Notch signalling induced by Dll4 causes arterial calibre reduction by increasing endothelial cell response to angiogenic stimuli. *BMC Developmental Biology*, 8(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/1471-213X-8-117>
- Bogliolo, L. (1957). The anatomical picture of the liver in hepato-splenic schistosomiasis mansoni. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 51(1), 1–14. <https://doi.org/10.1080/00034983.1957.11685789>
- Boonjaraspinyo, S., Wu, Z., Boonmars, T., Kaewkes, S., Loilome, W., Sithithaworn, P., Nagano, I., Takahashi, Y., Yongvanit, P., & Bhudhisawasdi, V. (2012). Overexpression of PDGFA and its receptor during carcinogenesis of *Opisthorchis viverrini*-associated cholangiocarcinoma. *Parasitology International*, 61(1), 145–150. <https://doi.org/10.1016/J.PARINT.2011.07.008>
- Botelho, M. C., Oliveira, P. A., Lopes, C., Correia da Costa, J. M., & Machado, J. C. (2011). Urothelial dysplasia and inflammation induced by *Schistosoma haematobium* total antigen instillation in mice normal urothelium. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 29(6), 809–814. <https://doi.org/10.1016/J.UROLONC.2009.09.017>
- Botelho, M. C., Vale, N., Gouveia, M. J., Rinaldi, G., Santos, J., Santos, L. L., Gomes, P., Brindley, P. J., & Correia da Costa, J. M. (2013). Tumour-like phenotypes in urothelial cells after exposure to antigens from eggs of *Schistosoma haematobium*: An oestrogen–DNA adducts mediated pathway? *International Journal for Parasitology*, 43(1), 17–26. <https://doi.org/10.1016/J.IJPARA.2012.10.023>
- Botelho, M., Ferreira, A. C., Oliveira, M. J., Domingues, A., Machado, J. C., & da Costa, J. M. C. (2009). *Schistosoma haematobium* total antigen induces increased proliferation, migration and invasion, and decreases apoptosis of normal epithelial cells. *International Journal for Parasitology*, 39(10), 1083–1091. <https://doi.org/10.1016/J.IJPARA.2009.02.016>
- *Brattig, N. W. (2004). Pathogenesis and host responses in human onchocerciasis: impact of *Onchocerca filariae* and *Wolbachia* endobacteria. *Microbes and Infection*, 6(1), 113–128. <https://doi.org/10.1016/J.MICINF.2003.11.003>
- *Brunetti, E., Kern, P., & Vuitton, D. A. (2010). Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Tropica*, 114(1), 1–16. <https://doi.org/10.1016/J.ACTATROPICA.2009.11.001>
- Capó, V. A., Despommier, D. D., & Polvere, R. I. (1998). *Trichinella spiralis*: Vascular endothelial growth factor is up-regulated within the nurse cell during the early phase of its formation. *Journal of Parasitology*, 84(2), 209–214. <https://doi.org/10.2307/3284472>
- Carmen-Orozco, R. P., Dávila-Villacorta, D. G., Cauna, Y., Bernal-Teran, E. G., Bitterfeld, L., Sutherland, G. L., Chile, N., Céliz, R. H., Ferrufino-Schmidt, M. C., Gavidia, C. M., Sterling, C. R., García, H. H., Gilman, R. H., & Verástegui, M. R. (2019). Blood–brain barrier disruption and angiogenesis in a rat model for neurocysticercosis. *Journal of Neuroscience Research*, 97(2), 137–148. <https://doi.org/10.1002/JNR.24335>
- Case, T., Leis, B., Witte, M., Way, D., Bernas, M., Borgs, P., Crandall, C., Crandall, R., Nagle, R., Jamal, S., Nayar, J., & Witte, C. (1991). Vascular abnormalities in experimental and human lymphatic filariasis. *Lymphology*, 24(4), 174–183. <https://journals.uaair.arizona.edu/index.php/lymph/article/view/17680>
- Chaibangyang, W., Geadkaew-Krenc, A., Smooker, P. M., Tesana, S., & Grams, R. (2018). Evaluation of *Opisthorchis viverrini* calreticulin for potential host modulation. *Acta Tropica*, 187, 175–181. <https://doi.org/10.1016/J.ACTATROPICA.2018.08.009>
- Chaibangyang, W., Geadkaew-Krenc, A., Vichasri-Grams, S., Tesana, S., & Grams, R. (2017). Molecular and biochemical characterization of *Opisthorchis viverrini* calreticulin. *The Korean Journal of Parasitology*, 55(6), 643–652. <https://doi.org/10.3347/KJP.2017.55.6.643>
- Chaiyadet, S., Krueajampa, W., Hipkaeo, W., Plosan, Y., Piratae, S., Sotillo, J., Smout, M., Sripa, B., Brindley, P. J., Loukas, A., & Laha, T. (2017). Suppression of mRNAs encoding CD63 family tetraspanins from the carcinogenic liver fluke *Opisthorchis viverrini* results in distinct tegument phenotypes. *Scientific Reports*, 7(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/S41598-017-13527-5>
- Chaiyadet, S., Sotillo, J., Krueajampa, W., Thongsan, S., Smout, M., Brindley, P. J., Laha, T., & Loukas, A. (2022). Silencing of *Opisthorchis viverrini* tetraspanin gene expression results in reduced secretion of extracellular vesicles. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 827521. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2022.827521>
- Chaiyadet, S., Tangkawattana, S., Smout, M. J., Ittiprasert, W., Mann, V. H., Deenonpoe, R., Arunsan, P., Loukas, A., Brindley, P. J., & Laha, T. (2022). Knockout of liver fluke granulin, *Ov-grn-1*, impedes malignant transformation during chronic infection with *Opisthorchis viverrini*. *PLOS Pathogens*, 18(9), e1010839. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1010839>
- Chandrasekar, R., Sivanesan, S., Natarajan, M., Naveena, K., Preetha, N., Karthika, S., Vimalraj, S., Kron, M., & Dhanasekaran, A. (2021). Evaluation of the angiogenic properties of *Brugia malayi* asparaginyl-tRNA synthetase and its mutants: A study on the molecular target for antifilarial drug development. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 246, 111426. <https://doi.org/10.1016/J.MOLBIOPARA.2021.111426>
- Chang, S. H., Liu, C. H., Conway, R., Han, D. K., Nithipatikom, K., Trifan, O. C., Lane, T. F., & Hla, T. (2003). Role of prostaglandin E2-dependent angiogenic switch in cyclooxygenase 2-induced breast cancer progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(2), 591–596. <https://doi.org/10.1073/PNAS.2535911100>

- Chen, C. N., Chang, C. C., Su, T. E., Hsu, W. M., Jeng, Y. M., Ho, M. C., Hsieh, F. J., Lee, P. H., Kuo, M. L., Lee, H., & Chang, K. J. (2009). Identification of calreticulin as a prognosis marker and angiogenic regulator in human gastric cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 16(2), 524–533. <https://doi.org/10.1245/S10434-008-0243-1>
- Chen, J., Wei, C., Huang, W., Huang, T., Zhou, L., Xu, Y., Qin, Y., Lin, Q., Liu, F., Pan, X., Tang, Z., Yang, W., & Fang, M. (2025). *Clonorchis sinensis*-infected hepatocellular carcinoma exhibits distinct tumor microenvironment and molecular features. *Frontiers in Immunology*, 16, 1526699. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2025.1526699>
- Chipeta, M. G., Ngwira, B., & Kazembe, L. N. (2013). Analysis of *Schistosomiasis haematobium* infection prevalence and intensity in Chikhwawa, Malawi: An application of a two part model. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 7(3), e2131. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0002131>
- Clauss, M., Weich, H., Breier, G., Knies, U., Röckl, W., Waltenberger, J., & Risau, W. (1996). The vascular endothelial growth factor receptor Flt-1 mediates biological activities. Implications for a functional role of placenta growth factor in monocyte activation and chemotaxis. *Journal of Biological Chemistry*, 271(30), 17629–17634. <https://doi.org/10.1074/JBC.271.30.17629>
- Collado-Cuadrado, M., Alarcón-Torrecillas, C., Balmori-de la Puente, A., Rodríguez-Escolar, I., Infante González-Mohino, E., Pericacho, M., & Morchón, R. (2024). Angiogenesis as a survival mechanism in heartworm disease: The role of fructose-bisphosphate aldolase and actin from *Dirofilaria immitis* in an in vitro endothelial model. *Animals* 2024, Vol. 14, Page 3371, 14(23), 3371. <https://doi.org/10.3390/ANI14233371>
- Collado-Cuadrado, M., Alarcón-Torrecillas, C., Rodríguez-Escolar, I., Balmori-de la Puente, A., Infante González-Mohino, E., Pericacho, M., & Morchón, R. (2024). *Wolbachia* promotes an anti-angiogenic response using an in vitro model of vascular endothelial cells in relation to heartworm disease. *Pathogens* 2024, Vol. 13, Page 603, 13(7), 603. <https://doi.org/10.3390/PATHOGENS13070603>
- *Craig, P. (2003). *Echinococcus multilocularis*. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 16(5), 437–444. <https://doi.org/10.1097/00001432-200310000-00010>
- *Cui, J., Wang, Z. Q., & Xu, B. L. (2011). The epidemiology of human trichinellosis in China during 2004–2009. *Acta Tropica*, 118(1), 1–5. <https://doi.org/10.1016/J.ACTATROPICA.2011.02.005>
- D, J. J., Dhanraj, M., Solaiappan, S., Sivanesan, S., Kron, M., & Dhanasekaran, A. (2016). *Brugia malayi* asparaginyl - tRNA synthetase stimulates endothelial cell proliferation, vasodilation and angiogenesis. *PLOS ONE*, 11(1), e0146132. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0146132>
- Dabrowska, M., Kępczyńska, A., Goździk, K., Calka-Kresa, M., Skoneczny, M., Zieliński, Z., Doligalska, M., & Sikora, E. (2022). Novel role of mammalian cell senescence-sustenance of muscle larvae of *Trichinella* spp. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022(1), 1799839. <https://doi.org/10.1155/2022/1799839>
- Dabrowska, M., Kępczyńska, A., Goździk, K., Nowak, N., Uram, L., Skoneczny, M., Doligalska, M., & Sikora, E. (2025). Expression of angiogenic factors in the mammalian senescent cell sustaining *Trichinella* spp. muscle larvae. *Histochemistry and Cell Biology*, 163(1), 1–10. <https://doi.org/10.1007/S00418-025-02363-8>
- Dai, W. J., Hemphill, A., Waldvogel, A., Ingold, K., Deplazes, P., Mossmann, H., & Gottstein, B. (2001). Major carbohydrate antigen of *Echinococcus multilocularis* induces an immunoglobulin G response independent of $\alpha\beta$ + CD4+ T cells. *Infection and Immunity*, 69(10), 6074–6083. <https://doi.org/10.1128/IAI.69.10.6074-6083.2001>
- Davis, G. E., & Camarillo, C. W. (1996). An $\alpha2\beta1$ integrin-dependent pinocytic mechanism involving intracellular vacuole formation and coalescence regulates capillary lumen and tube formation in three-dimensional collagen matrix. *Experimental Cell Research*, 224(1), 39–51. <https://doi.org/10.1006/EXCR.1996.0109>
- Davis, S., Aldrich, T. H., Jones, P. F., Acheson, A., Compton, D. L., Jain, V., Ryan, T. E., Bruno, J., Radziejewski, C., Maissonpierre, P. C., & Yancopoulos, G. D. (1996). Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning. *Cell*, 87(7), 1161–1169. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81812-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81812-7)
- Deksne, G., Segliņa, Z., Jahundoviča, I., Esīte, Z., Bakasejevs, E., Bagrade, G., Keidāne, D., Interisano, M., Marucci, G., Tonanzi, D., Pozio, E., & Kirušina, M. (2016). High prevalence of *Trichinella* spp. in sylvatic carnivore mammals of Latvia. *Veterinary Parasitology*, 231, 118–123. <https://doi.org/10.1016/J.VETPAR.2016.04.012>
- Del Toro, R., Prahst, C., Mathivet, T., Siegfried, G., Kaminker, J. S., Larrivee, B., Breant, C., Duarte, A., Takakura, N., Fukamizu, A., Penninger, J., & Eichmann, A. (2010). Identification and functional analysis of endothelial tip cell-enriched genes. *Blood*, 116(19), 4025–4033. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2010-02-270819>
- *Dennis, R. D., Schubert, U., & Bauer, C. (2011). Angiogenesis and parasitic helminth-associated neovascularization. In *Parasitology* (Vol. 138, Issue 4, pp. 426–439). <https://doi.org/10.1017/S0031182010001642>
- *Díaz, A., Casaravilla, C., Irigoín, F., Lin, G., Previato, J. O., & Ferreira, F. (2011). Understanding the laminated layer of larval *Echinococcus* I: Structure. *Trends in Parasitology*, 27(5), 204–213. <https://doi.org/10.1016/J.PT.2010.12.012>
- Ding, H., Hong, C., Wang, Y., Liu, J., Zhang, N., Shen, C., Wei, W., & Zheng, F. (2014). Calreticulin promotes angiogenesis via activating nitric oxide signalling pathway in rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Immunology*, 178(2), 236–244. <https://doi.org/10.1111/CEI.12411>
- Diosdado, A., Gómez, P. J., Morchón, R., Simón, F., & González-Miguel, J. (2017). Interaction between *Wolbachia* and the fibrinolytic system as a possible pathological mechanism in cardiopulmonary dirofilariasis. *Veterinary Parasitology*, 247, 64–69. <https://doi.org/10.1016/J.VETPAR.2017.10.001>
- Duangdara, J., Boonsri, B., Sayinta, A., Supradit, K., Thintharua, P., Kumkate, S., Suriyonplengsaeng, C., Larbcharoensub, N., Mingphruehdi, S., Rungsakulkij, N., Muangkaew, P., Tangtawee, P., Vassanasiri, W., Suragul, W., Janvilisri, T., Tohtong, R., Bates, D. O., & Wongprasert, K. (2024). CP-673451, a selective platelet-derived growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, induces apoptosis in *Opisthorchis viverrini*-associated cholangiocarcinoma via Nrf2 suppression and enhanced ROS. *Pharmaceuticals*, 17(1), 9. <https://doi.org/10.3390/PH17010009/S1>

- Dumont, D. J., Gradwohl, G., Fong, G. H., Puri, M. C., Gertsenstein, M., Auerbach, A., & Breitman, M. L. (1994). Dominant-negative and targeted null mutations in the endothelial receptor tyrosine kinase, tek, reveal a critical role in vasculogenesis of the embryo. *Genes and Development*, 8(16), 1897–1909. <https://doi.org/10.1101/GAD.8.16.1897>
- *Eckert, J., Gemmell, M. A., Meslin, F.-X., Pawlowski, Z. S., & WHO. (2001). *WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern / edited by J. Eckert ... [et al.]*. <https://iris.who.int/handle/10665/42427>
- *Edeson, J. F. B., & Wilson, T. (1964). The Epidemiology of Filariasis Due to *Wuchereria Bancrofti* and *Brugia Malayi*. *Annual Review of Entomology*, 9(Volume 9, 1964), 245–268. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.EN.09.010164.001333>
- Edgeworth, J. D., Abiose, A., & Jones, B. R. (2008). An immunohistochemical analysis of onchocercal nodules: evidence for an interaction between macrophage MRP8/MRP14 and adult *Onchocerca volvulus*. *Clinical and Experimental Immunology*, 92(1), 84–92. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2249.1993.TB05952.X>
- El-Awady, M. K., Gad, Y. Z., Wen, Y., Eassawi, M., Effat, L., Amr, K. S., Ismail, S., & Christ, G. J. (2001). *Schistosoma hematobium* soluble egg antigens induce proliferation of urothelial and endothelial cells. *World Journal of Urology*, 19(4), 263–266. <https://doi.org/10.1007/S003450100217>
- El-Bolkainy, M. N., Mokhtar, N. M., Ghoneim, M. A., & Hussein, M. H. (1981). The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. *Cancer*, 48(12), 2643–2648. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19811215\)48:12<2643::AID-CNCR2820481216>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19811215)48:12<2643::AID-CNCR2820481216>3.0.CO;2-C)
- EL-Dardiry, M. A., Abdel-Aal, A. A., Abdeltawab, M. S. A., El-Sherbini, M., Hassan, M. A., Abdel-Aal, A. A., Badawi, M., Anis, S. E., Khaled, B. E. A., & Al-Antably, A. S. (2021). Effect of mast cell stabilization on angiogenesis in primary and secondary experimental *Trichinella spiralis* infection. *Parasites and Vectors*, 14(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/S13071-021-05075-9>
- EU. (2015). Consolidated text: Commission implementing regulation (EU) 2015/1375 of 10 August 2015 laying down specific rules on official controls for *Trichinella* in meat (Codification) (Text with EEA relevance) http://Data.Eu-ropa.Eu/Eli/Reg_impl/2015/1375/2023-11-07
- *Evans, C. C., Pilotte, N., & Moorhead, A. R. (2024). Current status of the diagnosis of *Brugia* spp. Infections. *Pathogens* 2024, Vol. 13, Page 714, 13(9), 714. <https://doi.org/10.3390/PATHOGENS13090714>
- Fahel, J. S., MacEdo, G. C., Pinheiro, C. S., Caliar, M. V., & Oliveira, S. C. (2010). IPSE/alpha-1 of *Schistosoma mansoni* egg induces enlargement of granuloma but does not alter Th2 balance after infection. *Parasite Immunology*, 32(5), 345–353. <https://doi.org/10.1111/J.1365-3024.2009.01192.X>
- Fedorova, O. S., Fedotova, M. M., Zvonareva, O. I., Mazeina, S. V., Kovshirina, Y. V., Sokolova, T. S., Golovach, E. A., Kovshirina, A. E., Konovalova, U. V., Kolomeets, I. L., Gutor, S. S., Petrov, V. A., Hattendorf, J., Ogorodova, L. M., & Odermatt, P. (2020). *Opisthorchis felinus* infection, risks, and morbidity in rural western Siberia, Russian Federation. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 14(6), e0008421. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0008421>
- Fedorova, O. S., Kovshirina, A. E., Kovshirina, Y. V., Hattendorf, J., Onishchenko, S. V., Katanakhova, L. L., Taslicki, S. S., Chizhikov, A. V., Tataurov, I. A., Vtorushin, S. V., Sripa, B., Ogorodova, L. M., & Odermatt, P. (2023). *Opisthorchis felinus* infection is a risk factor for cholangiocarcinoma in western Siberia: A hospital-based case-control study. *Clinical Infectious Diseases*, 76(3), e1392–e1398. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAC497>
- Ferguson, J. D., & Castro, G. A. (1973). Metabolism of intestinal stages of *Trichinella spiralis*. 225(1), 85–89. <https://doi.org/10.1152/AJPLEGACY.1973.225.1.85>
- Ferrara, N., & Henzel, W. J. (1989). Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 161(2), 851–858. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(89\)92678-8](https://doi.org/10.1016/0006-291X(89)92678-8)
- File, S. (1995). Interaction of schistosome eggs with vascular endothelium. *Journal of Parasitology*, 81(2), 234–238. <https://doi.org/10.2307/3283925>
- Fong, G. H., Rossant, J., Gertsenstein, M., & Breitman, M. L. (1995). Role of the Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium. *Nature*, 376(6535), 66–70. <https://doi.org/10.1038/376066A0>
- Forsythe, J. A., Jiang, B.-H., Iyer, N. V., Agani, F., Leung, S. W., Koos, R. D., & Semenza, G. L. (1996). Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Molecular and Cellular Biology*, 16(9), 4604–4613. <https://doi.org/10.1128/MCB.16.9.4604>
- Freedman, D. O., & Ottesen, E. A. (1988). Eggs of *Schistosoma mansoni* stimulate endothelial cell proliferation *in vitro*. *The Journal of Infectious Diseases*, 158(3), 556–562. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/158.3.556>
- Fuxe, J., Lashnits, E., O'Brien, S., Baluk, P., Tabruyn, S. P., Kuhnert, F., Kuo, C., Thurston, G., & McDonald, D. M. (2010). Angiopoietin/Tie2 signaling transforms capillaries into venules primed for leukocyte trafficking in airway inflammation. *American Journal of Pathology*, 176(4), 2009–2018. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090976>
- Gale, N. W., Dominguez, M. G., Noguera, I., Pan, L., Hughes, V., Valenzuela, D. M., Murphy, A. J., Adams, N. C., Lin, H. C., Holash, J., Thurston, G., & Yancopoulos, G. D. (2004). Haploinsufficiency of delta-like 4 ligand results in embryonic lethality due to major defects in arterial and vascular development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(45), 15949–15954. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0407290101>
- Gale, N. W., Thurston, G., Hackett, S. F., Renard, R., Wang, Q., McClain, J., Martin, C., Witte, C., Witte, M. H., Jackson, D., Suri, C., Campochiaro, P. A., Wiegand, S. J., & Yancopoulos, G. D. (2002). Angiopoietin-2 is required for postnatal angiogenesis and lymphatic patterning, and only the latter role is rescued by angiopoietin-1. *Developmental Cell*, 3(3), 411–423. [https://doi.org/10.1016/S1534-5807\(02\)00217-4](https://doi.org/10.1016/S1534-5807(02)00217-4)
- *García, H. H., Gonzalez, A. E., Evans, C. A. W., & Gilman, R. H. (2003). *Taenia solium* cysticercosis. *Lancet*, 362(9383), 547–556. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14117-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14117-7)

- Garner, A. (1976). Pathology of ocular onchocerciasis: human and experimental. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 70(5–6), 374–377. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(76\)90113-9](https://doi.org/10.1016/0035-9203(76)90113-9)
- Gatrill, A. J., Mackenzie, C. D., McMahon, J. E., Williams, J. F., & Guderian, R. H. (1987). A histocytochemical study of the macrophages present in tissue responses to adult *Onchocerca volvulus*. *The Histochemical Journal*, 19(9), 509–519. <https://doi.org/10.1007/BF01675422>
- Gebreselassie, N. G., Moorhead, A. R., Fabre, V., Gagliardo, L. F., Lee, N. A., Lee, J. J., & Appleton, J. A. (2012). Eosinophils preserve parasitic nematode larvae by regulating local immunity. *The Journal of Immunology*, 188(1), 417–425. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.1101980>
- *Genchi, C., & Kramer, L. H. (2020). The prevalence of *Dirofilaria immitis* and *D. repens* in the Old World. *Veterinary Parasitology*, 280, 108995. <https://doi.org/10.1016/J.VETPAR.2019.108995>
- Gerhardt, H., Golding, M., Fruttiger, M., Ruhrberg, C., Lundkvist, A., Abramsson, A., Jeltsch, M., Mitchell, C., Alitalo, K., Shima, D., & Betsholtz, C. (2003). VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia. *Journal of Cell Biology*, 161(6), 1163–1177. <https://doi.org/10.1083/JCB.200302047>
- Glanfield, A., Mcmanus, D. P., Smyth, D. J., Lovas, E. M., Loukas, A., Gobert, G. N., & Jones, M. K. (2010). A cytochrome b561 with ferric reductase activity from the parasitic blood fluke, *Schistosoma japonicum*. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 4(11), e884. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0000884>
- González-Miguel, J., Morchón, R., Mellado, I., Carretón, E., Montoya-Alonso, J. A., & Simón, F. (2012). Excretory/secretory antigens from *Dirofilaria immitis* adult worms interact with the host fibrinolytic system involving the vascular endothelium. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 181(2), 134–140. <https://doi.org/10.1016/J.MOLBIOPARA.2011.10.010>
- González-Miguel, J., Morchón, R., Siles-Lucas, M., Oleaga, A., & Simón, F. (2015). Surface-displayed glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase and galectin from *Dirofilaria immitis* enhance the activation of the fibrinolytic system of the host. *Acta Tropica*, 145, 8–16. <https://doi.org/10.1016/J.ACTATROPICA.2015.01.010>
- Gouveia, M. J., Pakharukova, M. Y., Laha, T., Sripa, B., Maksimova, G. A., Rinaldi, G., Brindley, P. J., Mordvinov, V. A., Amaro, T., Santos, L. L., da Costa, J. M. C., & Vale, N. (2017). Infection with *Opisthorchis felinus* induces intraepithelial neoplasia of the biliary tract in a rodent model. *Carcinogenesis*, 38(9), 929–937. <https://doi.org/10.1093/CARCIN/BGX042>
- Grandi, G., Morchon, R., Kramer, L., Kartashev, V., & Simon, F. (2008). *Wolbachia* in *Dirofilaria repens*, an agent causing human subcutaneous dirofilariasis. *Journal of Parasitology*, 94(6), 1421–1423. <https://doi.org/10.1645/GE-1575.1>
- Grant, D. S., Rose, W., Yaen, C., Goldstein, A., Martinez, J., & Kleinman, H. (1999). Thymosin β 4 enhances endothelial cell differentiation and angiogenesis. *Angiogenesis*, 3(2), 125–135. <https://doi.org/10.1023/A:1009041911493>
- *Gyasi, M. E., Okonkwo, O. N., & Koushik, T. (2023). Onchocerciasis - StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559027/>
- Hagen, J., Young, N. D., Every, A. L., Pagel, C. N., Schnoeller, C., Scheerlinck, J. P. Y., Gasser, R. B., & Kalinna, B. H. (2014). Omega-1 knockdown in *Schistosoma mansoni* eggs by lentivirus transduction reduces granuloma size in vivo. *Nature Communications*, 5(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/NCOMMS6375>
- Hammam, O. A., Aziz, A. A., Roshdy, M. S., & Abdel Hadi, A. M. (2008). Possible role of cyclooxygenase-2 in schistosomal and non-schistosomal-associated bladder cancer. *The Medscape Journal of Medicine*, 10(3), 60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2329780/>
- Hangai, M., Murata, T., Miyawaki, N., Spee, C., Lim, J. I., He, S., Hinton, D., & Ryan, S. (2001). Angiopoietin-1 upregulation by vascular endothelial growth factor in human retinal pigment epithelial cells. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*.
- Harrington, L. S., Sainson, R. C. A., Williams, C. K., Taylor, J. M., Shi, W., Li, J. L., & Harris, A. L. (2008). Regulation of multiple angiogenic pathways by Dll4 and Notch in human umbilical vein endothelial cells. *Microvascular Research*, 75(2), 144–154. <https://doi.org/10.1016/J.MVR.2007.06.006>
- Haswell-Elkins, M. R., Mairiang, E., Mairiang, P., Chaiyakum, J., Chamadol, N., Loapaiboon, V., Sithithaworn, P., & Elkins, D. B. (1994). Cross-sectional study of *Opisthorchis viverrini* infection and cholangiocarcinoma in communities within a high-risk area in northeast thailand. *International Journal of Cancer*, 59(4), 505–509. <https://doi.org/10.1002/IJC.2910590412>
- Haugen, B., Karinshak, S. E., Mann, V. H., Popratiloff, A., Loukas, A., Brindley, P. J., & Smout, M. J. (2018). Granulin secreted by the food-borne liver fluke *Opisthorchis viverrini* promotes angiogenesis in human endothelial cells. *Frontiers in Medicine*, 5(FEB), 332508. <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2018.00030>
- He, Q., Pan, X., Yin, Y., Xu, A., Yi, X., Wu, Y., & Li, X. (2023). *Clonorchis sinensis* granulin promotes malignant transformation of human intrahepatic biliary epithelial cells through interaction with M2 macrophages via regulation of STAT3 phosphorylation and the MEK/ERK pathway. *Parasites and Vectors*, 16(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/S13071-023-05765-6>
- Heidemann, J., Ogawa, H., Dwinell, M. B., Rafiee, P., Maaser, C., Gockel, H. R., Otterson, M. F., Ota, D. M., Lügering, N., Domschke, W., & Binion, D. G. (2003). Angiogenic effects of interleukin 8 (CXCL8) in human intestinal microvascular endothelial cells are mediated by CXCR2. *Journal of Biological Chemistry*, 278(10), 8508–8515. <https://doi.org/10.1074/JBC.M208231200>
- Hellström, M., Kalén, M., Lindahl, P., Abramsson, A., & Betsholtz, C. (1999). Role of PDGF-B and PDGFR- β in recruitment of vascular smooth muscle cells and pericytes during embryonic blood vessel formation in the mouse. *Development*, 126(14), 3047–3055. <https://doi.org/10.1242/DEV.126.14.3047>
- Hellström, M., Phng, L. K., Hofmann, J. J., Wallgard, E., Coultas, L., Lindblom, P., Alva, J., Nilsson, A. K., Karlsson, L., Gaiano, N., Yoon, K., Rossant, J., Iruela-Arispe, M. L., Kalén, M., Gerhardt, H., & Betsholtz, C. (2007). Dll4 signalling

- through Notch1 regulates formation of tip cells during angiogenesis. *Nature*, 445(7129), 776–780. <https://doi.org/10.1038/NATURE05571>
- Hembasat, T., Chaiyadet, S., Ittiprasert, W., Smout, M. J., Young, N. D., Loukas, A., Brindley, P. J., & LAHA, T. (2023). Peptide derived from progranulin of the carcinogenic liver fluke, *Opisthorchis viverrini* stimulates cell hyperproliferation and proinflammatory cytokine production. <https://doi.org/10.21203/RS.3.RS-2586058/V1>
- Higazi, T. B., Pearlman, E., Whikehart, D. R., & Unnasch, T. R. (2003). Angiogenic activity of an *Onchocerca volvulus* Ancylostoma secreted protein homologue. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 129(1), 61–68. [https://doi.org/10.1016/S0166-6851\(03\)00094-X](https://doi.org/10.1016/S0166-6851(03)00094-X)
- Hiratsuka, S., Minowa, O., Kuno, J., Noda, T., & Shibuya, M. (1998). Flt-1 lacking the tyrosine kinase domain is sufficient for normal development and angiogenesis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(16), 9349–9354. <https://doi.org/10.1073/PNAS.95.16.9349>
- Holmen, S., Galappaththi-Arachchige, H. N., Kleppa, E., Pillay, P., Naicker, T., Taylor, M., Onsrud, M., Kjetland, E. F., & Albregtsen, F. (2016). Characteristics of blood vessels in female genital schistosomiasis: paving the way for objective diagnostics at the point of care. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 10(4), e0004628. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0004628>
- Huang, L., Beiting, D. P., Gebreselassie, N. G., Gagliardo, L. F., Ruyechan, M. C., Lee, N. A., Lee, J. J., & Appleton, J. A. (2015). Eosinophils and IL-4 support nematode growth coincident with an innate response to tissue injury. *PLOS Pathogens*, 11(12), e1005347. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1005347>
- Huang, L., Gebreselassie, N. G., Gagliardo, L. F., Ruyechan, M. C., Lee, N. A., Lee, J. J., & Appleton, J. A. (2014). Eosinophil-derived IL-10 supports chronic nematode infection. *The Journal of Immunology*, 193(8), 4178–4187. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.1400852>
- Hülsmeier, A. J., Gehrig, P. M., Geyer, R., Sack, R., Gottstein, B., Deplazes, P., & Köhler, P. (2002). A major *Echinococcus multilocularis* antigen is a mucin-type glycoprotein. *Journal of Biological Chemistry*, 277(8), 5742–5748. <https://doi.org/10.1074/jbc.M107161200>
- Humes, A. G., & Akers, R. P. (1952). Vascular changes in the cheek pouch of the golden hamster during infection with *Trichinella spiralis* larvae. *The Anatomical Record*, 114(1), 103–113. <https://doi.org/10.1002/AR.1091140108>
- Huwait, E. A., AL-Ghamdi, M. A., Ghattas, M. H., Hinnis, A. R., El-Maaty, D. A. A., Abo-Elmatty, D. M., & Abdel-Hamed, A. R. (2021). Role of heme oxygenase-1, cytokines, and vascular endothelial growth factor in murine *Schistosoma mansoni*. *International Journal of Health Sciences*, 15(1), 22. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7786444/>
- *IARC, & WHO. (2012). Volume 100 B. A review of human carcinogens. *Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 100, 1–144.
- Ilyasov, B., Kartashev, V., Bastrikov, N., Madjugina, L., González-Miguel, J., Morchón, R., & Simón, F. (2015). Thirty cases of human subcutaneous dirofilariasis reported in Rostov-on-Don (Southwestern Russian Federation). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 33(4), 233–237. <https://doi.org/10.1016/J.EIMC.2014.04.002>
- Ingold, K., Gottstein, B., & Hemphill, A. (2000). High molecular mass glycans are major structural elements associated with the laminated layer of in vitro cultivated *Echinococcus multilocularis* metacystodes. *International Journal for Parasitology*, 30(2), 207–214. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(99\)00177-0](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(99)00177-0)
- Ishida, A., Murray, J., Saito, Y., Kanthou, C., Benzakour, O., Shibuya, M., & Wijelath, E. S. (2001). Expression of vascular endothelial growth factor receptors in smooth muscle cells. *Journal of Cellular Physiology*, 188(3), 359–368. <https://doi.org/10.1002/JCP.1121>
- *Itatani, Y., Kawada, K., Yamamoto, T., & Sakai, Y. (2018). Resistance to anti-angiogenic therapy in cancer – Alterations to anti-VEGF Pathway. *International Journal of Molecular Sciences* 2018, Vol. 19, Page 1232, 19(4), 1232. <https://doi.org/10.3390/IJMS19041232>
- Ivan, M., Kondo, K., Yang, H., Kim, W., Valiando, J., Ohh, M., Salic, A., Asara, J. M., Lane, W. S., & Kaelin, J. (2001). HIF α targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: Implications for O₂ sensing. *Science*, 292(5516), 464–468. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1059817>
- Jaakkola, P., Mole, D. R., Tian, Y. M., Wilson, M. I., Gielbert, J., Gaskell, S. J., Von Kriegsheim, A., Hebestreit, H. F., Mukherji, M., Schofield, C. J., Maxwell, P. H., Pugh, C. W., & Ratcliffe, P. J. (2001). Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation. *Science*, 292(5516), 468–472. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1059796>
- Jiang, H. J., Gui, X. W., Guo, L. J., Yang, X. F., Wang, X. Y., Chen, X. L., & Wu, X. W. (2020). Expression and angiogenic effect of VEGFA/VEGFR2 in mice hepatic metacystode tissue of *Echinococcus multilocularis*. *Chinese Journal of Parasitology and Parasitic Diseases*, 38(6), 673–681. <https://doi.org/10.12140/J.ISSN.1000-7423.2020.06.001>
- Jiang, X., Zhang, X., Jiang, N., Sun, Y., Li, T., Zhang, J., Shen, Y., & Cao, J. (2022). The single-cell landscape of cystic echinococcosis in different stages provided insights into endothelial and immune cell heterogeneity. *Frontiers in Immunology*, 13, 1067338. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.1067338>
- Jinushi, M., Nakazaki, Y., Carrasco, D. R., Draganov, D., Souders, N., Johnson, M., Mihm, M. C., & Dranoff, G. (2008). Milk fat globule EGF-8 promotes melanoma progression through coordinated Akt and Twist signaling in the tumor micro-environment. *Cancer Research*, 68(21), 8889–8898. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-2147>
- Jo, J. O., Kim, S. R., Bae, M. K., Kang, Y. J., Ock, M. S., Kleinman, H. K., & Cha, H. J. (2010). Thymosin β 4 induces the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in a hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α -dependent manner. *Biobchimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1803(11), 1244–1251. <https://doi.org/10.1016/J.BBAMCR.2010.07.005>

- Jourdan, P. M., Roald, B., Poggensee, G., Gundersen, S. G., & Kjetland, E. F. (2011). Increased vascularity in cervicovaginal mucosa with *Schistosoma haematobium* infection. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 5(6), e1170. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0001170>
- Kaethner, M., Preza, M., Kaempfer, T., Zumstein, P., Tamponi, C., Varcasia, A., Hemphill, A., Brehm, K., & Lundström-Stadelmann, B. (2023). Establishment and application of unbiased in vitro drug screening assays for the identification of compounds against *Echinococcus granulosus* sensu stricto. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 17(8), e0011343. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0011343>
- Kang, Y. J., Jo, J. O., Cho, M. K., Yu, H. S., Ock, M. S., & Cha, H. J. (2011). *Trichinella spiralis* infection induces angiogenic factor thymosin $\beta 4$ expression. *Veterinary Parasitology*, 181(2–4), 222–228. <https://doi.org/10.1016/J.VET-PAR.2011.03.058>
- Kanse, S. M., Liang, O., Schubert, U., Haas, H., Preissner, K. T., Doenhoff, M. J., & Dennis, R. D. (2005). Characterisation and partial purification of *Schistosoma mansoni* egg-derived pro-angiogenic factor. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 144(1), 76–85. <https://doi.org/10.1016/J.MOLBIOPARA.2005.08.001>
- Kifle, D. W., Chaiyadet, S., Waardenberg, A. J., Wise, I., Cooper, M., Becker, L., Doolan, D. L., Laha, T., Sotillo, J., Pearson, M. S., & Loukas, A. (2020). Uptake of *Schistosoma mansoni* extracellular vesicles by human endothelial and monocytic cell lines and impact on vascular endothelial cell gene expression. *International Journal for Parasitology*, 50(9), 685–696. <https://doi.org/10.1016/J.IJPARA.2020.05.005>
- Kim, E. M., Kwak, Y. S., Yi, M. H., Kim, J. Y., Sohn, W. M., & Yong, T. S. (2017). *Clonorchis sinensis* antigens alter hepatic macrophage polarization in vitro and in vivo. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 11(5), e0005614. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0005614>
- Kim, H. J., Lee, K. T., Kim, E. K., Sohn, T. S., Heo, J. S., Choi, S. H., Choi, D. Il, Lee, J. K., Paik, S. W., & Rhee, J. C. (2004). Expression of cyclooxygenase-2 in cholangiocarcinoma: Correlation with clinicopathological features and prognosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 19(5), 582–588. <https://doi.org/10.1111/J.1440-1746.2003.03299.X>
- Kim, I., Kim, H. G., So, J. N., Kim, J. H., Kwak, H. J., & Koh, G. Y. (2000). Angiopoietin-1 regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signal transduction pathway. *Circulation Research*, 86(1), 24–29. <https://doi.org/10.1161/01.RES.86.1.24>
- Kim, I., Kim, J. H., Moon, S. O., Kwak, H. J., Kim, N. G., & Koh, G. Y. (2000). Angiopoietin-2 at high concentration can enhance endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signal transduction pathway. *Oncogene*, 19(39), 4549–4552. <https://doi.org/10.1038/SJ.ONC.1203800>
- Kim, I., Kim, J. H., Ryu, Y. S., Liu, M., & Koh, G. Y. (2000). Tumor necrosis factor- α upregulates angiopoietin-2 in human umbilical vein endothelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 269(2), 361–365. <https://doi.org/10.1006/BBRC.2000.2296>
- Kovner, A., Kapushchak, Y., Zapparina, O., Ponomarev, D., & Pakharukova, M. (2024). Liver fluke-derived molecules accelerate skin repair processes in a mouse model of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(22), 12002. <https://doi.org/10.3390/IJMS252212002>
- Kovner, A. V., Kapushchak, Y. K., Zapparina, O., Mordvinov, V. A., & Pakharukova, M. Y. (2024). Hepatic vascular changes associated with *Opisthorchis felinus* infection in Syrian hamsters and humans. *Acta Tropica*, 250, 107100. <https://doi.org/10.1016/J.ACTATROPICA.2023.107100>
- Kron, M., Marquard, K., Härtle, M., Price, S., & Leberman, R. (1995). An immunodominant antigen of *Brugia malayi* is an asparaginyl-tRNA synthetase. *FEBS Letters*, 374(1), 122–124. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(95\)01092-S](https://doi.org/10.1016/0014-5793(95)01092-S)
- Kumar, V. B. S., Binu, S., Soumya, S. J., Haritha, K., & Sudhakaran, P. R. (2014). Regulation of vascular endothelial growth factor by metabolic context of the cell. *Glycoconjugate Journal*, 31(6), 427–434. <https://doi.org/10.1007/S10719-014-9547-5>
- Lan, J., Luo, H., Wu, R., Wang, J., Zhou, B., Zhang, Y., Jiang, Y., & Xu, J. (2020). Internalization of HMGB1 (High mobility group box 1) promotes angiogenesis in endothelial cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 40(12), 2922–2940. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315151>
- Lando, D., Peet, D. J., Whelan, D. A., Gorman, J. J., & Whitelaw, M. L. (2002). Asparagine hydroxylation of the HIF trans-activation domain: A hypoxic switch. *Science*, 295(5556), 858–861. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1068592>
- *Larrieu, E. J., & Frider, B. (2001). Human cystic echinococcosis: contributions to the natural history of the disease. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 95(7), 679–687. <https://doi.org/10.1080/00034983.2001.11813685>
- Lass, J. H., Grossniklaus, H. E., & Greene, B. M. (1988). Experimental interstitial keratitis induced by *Onchocerca volvulus* antigens. *Archives of Ophthalmology*, 106(10), 1447–1452. <https://doi.org/10.1001/ARCHOPHT.1988.01060140611033>
- Lassen, B., Janson, M., Viltrop, A., Neare, K., Hütt, P., Golovljova, I., Tummeleht, L., & Jokelainen, P. (2016). Serological evidence of exposure to globally relevant zoonotic parasites in the Estonian population. *PLOS ONE*, 11(10), e0164142. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0164142>
- Lejoly-Boisseau, H., Appriou, M., Seigneur, M., Pruvost, A., Tribouley-Duret, J., & Tribouley, J. (1999). *Schistosoma mansoni*: In vitro adhesion of parasite eggs to the vascular endothelium. Subsequent inhibition by a monoclonal antibody directed to a carbohydrate epitope. *Experimental Parasitology*, 91(1), 20–29. <https://doi.org/10.1006/EXPR.1999.4348>
- Li, C., Liu, B., Dai, Z., & Tao, Y. (2011). Knockdown of VEGF receptor-1 (VEGFR-1) impairs macrophage infiltration, angiogenesis and growth of clear cell renal cell carcinoma (CRCC). *Cancer Biology and Therapy*, 12(10), 872–880. <https://doi.org/10.4161/CBT.12.10.17672>
- Li, H., Cao, W., Chen, Z., Acheampong, D. O., Jin, H., Li, D., Zhang, J., & Wang, M. (2013). The antiangiogenic activity of a soluble fragment of the VEGFR extracellular domain. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 67(7), 599–606. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2013.06.001>

- *Liau, M. Y. Q., Toh, E. Q., & Shelat, V. G. (2023). *Opisthorchis viverrini* – current understanding of the neglected hepatobiliary parasite. *Pathogens* 2023, Vol. 12, Page 795, 12(6), 795. <https://doi.org/10.3390/PATHOGENS12060795>
- Liu, C., Cao, J., Zhang, H., Field, M. C., & Yin, J. (2023). Extracellular vesicles secreted by *Echinococcus multilocularis*: important players in angiogenesis promotion. *Microbes and Infection*, 25(7), 105147. <https://doi.org/10.1016/J.MI-CINF.2023.105147>
- Liu, L. X., Serhan, C. N., & Weller, P. F. (1990). Intravascular filarial parasites elaborate cyclooxygenase-derived eicosanoids. *Journal of Experimental Medicine*, 172(3), 993–996. <https://doi.org/10.1084/JEM.172.3.993>
- Liu, Z., Xiao, M., Balint, K., Soma, A., Pinnix, C. C., Capobianco, A. J., Velazquez, O. C., Herlyn, M., Liu, Z., Xiao, M., Balint, K., Soma, A., Pinnix, C. C., Capobianco, A. J., Velazquez, O. C., & Herlyn, M. (2006). Inhibition of endothelial cell proliferation by Notch1 signaling is mediated by repressing MAPK and PI3K/Akt pathways and requires MAML1. *The FASEB Journal*, 20(7), 1009–1011. <https://doi.org/10.1096/FJ.05-4880FJE>
- Loeffler, D. A., Lundy, S. K., Singh, K. P., Gerard, H. C., Hudson, A. P., & Boros, D. L. (2002). Soluble egg antigens from *Schistosoma mansoni* induce angiogenesis-related processes by up-regulating vascular endothelial growth factor in human endothelial cells. *The Journal of Infectious Diseases*, 185(11), 1650–1656. <https://doi.org/10.1086/340416>
- *Lundström-Stadelmann, B., Rostami, A., Frey, C. F., Torgerson, P. R., Riahi, S. M., Bagheri, K., Kaethner, M., Lachenmayer, A., Beldi, G., Gasser, R. B., & Hemphill, A. (2025). Human alveolar echinococcosis—global, regional, and national annual incidence and prevalence rates. *Clinical Microbiology and Infection*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2025.01.034>
- Luo, G., Zhou, Z., Huang, C., Zhang, P., Sun, N., Chen, W., Deng, C., Li, X., Wu, P., Tang, J., & Qing, L. (2023). Itaconic acid induces angiogenesis and suppresses apoptosis via Nrf2/autophagy to prolong the survival of multi-territory perforator flaps. *Heliyon*, 9(7). <https://doi.org/10.1016/J.HELIYON.2023.E17909>
- Machado, C. D. C., Alarcón-Torrecillas, C., Pericacho, M., Rodríguez-Escobar, I., Carretón, E., Montoya-Alonso, J. A., & Morchón, R. (2023). Involvement of the excretory/secretory and surface-associated antigens of *Dirofilaria immitis* adult worms in the angiogenic response in an in-vitro endothelial cell model. *Veterinary Parasitology*, 318, 109939. <https://doi.org/10.1016/J.VETPAR.2023.109939>
- Mackenzie, C. D., Huntington, M. K., Wanji, S., Lovato, R. V., Eversole, R. R., & Geary, T. G. (2010). The association of adult *Onchocerca volvulus* with lymphatic vessels. *Journal of Parasitology*, 96(1), 219–221. <https://doi.org/10.1645/GE-2236.1>
- Maglione, D., Guerriero, V., Viglietto, G., Delli-Bovi, P., & Persico, M. G. (1991). Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(20), 9267–9271. <https://doi.org/10.1073/PNAS.88.20.9267>
- *Maines, M. D., & Senft, A. W. (1981). Host heme biosynthesis and degradation in schistosomiasis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 30(5), 1010–1019. <https://doi.org/10.4269/AJTMH.1981.30.1010>
- Malaguarnera, L., Pilastro, M. R., Quan, S., Ghattas, M. H., Yang, L., Mezentssev, A. V., Kushida, T., Abraham, N. G., & Kappas, A. (2002). Significance of heme oxygenase in prolactin-mediated cell proliferation and angiogenesis in human endothelial cells. *International Journal of Molecular Medicine*, 10(4), 433–440. <https://doi.org/10.3892/IJMM.10.4.433>
- Mandriota, S. J., & Pepper, M. S. (1998). Regulation of angiopoietin-2 mRNA levels in bovine microvascular endothelial cells by cytokines and hypoxia. *Circulation Research*, 83(8), 852–859. <https://doi.org/10.1161/01.RES.83.8.852>
- Mao, S. Z., Ye, X., Liu, G., Song, D., & Liu, S. F. (2015). Resident endothelial cells and endothelial progenitor cells restore endothelial barrier function after inflammatory lung injury. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 35(7), 1635–1644. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305519>
- *Masuda, H., & Asahara, T. (2003). Post-natal endothelial progenitor cells for neovascularization in tissue regeneration. *Cardiovascular Research*, 58(2), 390–398. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(02\)00785-X](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(02)00785-X)
- Mbanefo, E. C., Agbo, C. T., Zhao, Y., Lamanna, O. K., Thai, K. H., Karinshak, S. E., Khan, M. A., Fu, C. L., Odegaard, J. I., Saltikova, I. V., Smout, M. J., Pennington, L. F., Nicolls, M. R., Jardetzky, T. S., Loukas, A., Brindley, P. J., Falcone, F. H., & Hsieh, M. H. (2020). IPSE, an abundant egg-secreted protein of the carcinogenic helminth *Schistosoma haematobium*, promotes proliferation of bladder cancer cells and angiogenesis. *Infectious Agents and Cancer*, 15(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/S13027-020-00331-6>
- *McCall, J. W., Genchi, C., Kramer, L. H., Guerrero, J., & Venco, L. (2008). Chapter 4: Heartworm disease in animals and humans. *Advances in Parasitology*, 66, 193–285. [https://doi.org/10.1016/S0065-308X\(08\)00204-2](https://doi.org/10.1016/S0065-308X(08)00204-2)
- McCormick, M., Metwali, A., Railsback, M. A., Weinstock, J. V., & Britigan, B. E. (1996). Eosinophils from schistosome-induced hepatic granulomas produce superoxide and hydroxyl radical. *The Journal of Immunology*, 157(11), 5009–5015. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.157.11.5009>
- *Mitrev, M., & Jasmer, D. P. (2006). Biology and genome of *Trichinella spiralis*. *WormBook: The Online Review of C. Elegans Biology*, 1–21. <https://doi.org/10.1895/WORMBOOK.1.124.1>
- *Monahan-Earley, R., Dvorak, A. M., & Aird, W. C. (2013). Evolutionary origins of the blood vascular system and endothelium. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 11(SUPPL.1), 46–66. <https://doi.org/10.1111/JTH.12253>
- Morchón, R., González-Miguel, J., Mellado, I., Velasco, S., Rodríguez-Barbero, A., & Simón, F. (2010). Adult *Dirofilaria immitis* excretory/secretory antigens upregulate the production of prostaglandin E2 and downregulate monocyte transmigration in an “in vitro” model of vascular endothelial cell cultures. *Veterinary Parasitology*, 170(3–4), 331–335. <https://doi.org/10.1016/J.VETPAR.2010.02.034>
- Morchón, R., Rodríguez-Barbero, A., Velasco, S., López-Belmonte, J., & Simón, F. (2008). Vascular endothelial cell activation by adult *Dirofilaria immitis* antigens. *Parasitology International*, 57(4), 441–446. <https://doi.org/10.1016/J.PARINT.2008.05.004>

- *Mostafa, M. H., Sheweita, S. A., & O'Connor, P. J. (1999). Relationship between schistosomiasis and bladder cancer. *Clinical Microbiology Reviews*, 12(1), 97–111. <https://doi.org/10.1128/CMR.12.1.97>
- *Na, B. K., Pak, J. H., & Hong, S. J. (2020). *Clonorchis sinensis* and clonorchiasis. *Acta Tropica*, 203, 105309. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.105309>
- Naing, C., Whittaker, M. A., Tung, W. S., Aung, H., & Mak, J. W. (2024). Prevalence of zoonotic (brugian) filariasis in Asia: A proportional meta-analysis. *Acta Tropica*, 249, 107049. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2023.107049>
- Nakhodkin, S. S., Pshennikova, V. G., Dyachkovskaya, P. S., Barashkov, N. A., Nikanorova, A. A., Teryutin, F. M., Melnichuk, O. A., Crubézy, E., Fedorova, S. A., & Magnaval, J. F. (2019). A serological survey of echinococcosis, toxocariasis and trichinellosis among rural inhabitants of central Yakutia. *International Journal of Circumpolar Health*, 78(1). <https://doi.org/10.1080/22423982.2019.1603550>
- *Ndimubanzi, P. C., Carabin, H., Budke, C. M., Nguyen, H., Qian, Y. J., Rainwater, E., Dickey, M., Reynolds, S., & Stoner, J. A. (2010). A systematic review of the frequency of neurocyticercosis with a focus on people with epilepsy. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 4(11), e870. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0000870>
- *Nelwan, M. L. (2019). Schistosomiasis: Life cycle, diagnosis, and control. *Current Therapeutic Research*, 91, 5–9. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2019.06.001>
- Ngaiza, J. R., Doenhoff, M. J., Jaffe, E. A., Ngaiza, J. R., Doenhoff, M. J., & Jaffe, E. A. (1993). *Schistosoma mansoni* egg attachment to cultured human umbilical vein endothelial cells: an in vitro model of an early step of parasite egg excretion. *The Journal of Infectious Diseases*, 168(6), 1576–1580. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/168.6.1576>
- Nilsen, T. W., Maroney, P. A., Goodwin, R. G., Perrine, K. G., Denker, J. A., Nanduri, J., & Kazura, J. W. (1988). Cloning and characterization of a potentially protective antigen in lymphatic filariasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(10), 3604–3607. <https://doi.org/10.1073/PNAS.85.10.3604>
- Nilsson, M. B., Langley, R. R., & Fidler, I. J. (2005). Interleukin-6, secreted by human ovarian carcinoma cells, is a potent proangiogenic cytokine. *Cancer Research*, 65(23), 10794–10800. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0623>
- Niu, M., & Nachmias, V. T. (2000). Increased resistance to apoptosis in cells overexpressing thymosin beta four: A role for focal adhesion kinase pp125FAK. *Cell Adhesion and Communication*, 7(4), 311–320. <https://doi.org/10.3109/15419060009015002>
- Noguera-Troise, I., Daly, C., Papadopoulos, N. J., Coetzee, S., Boland, P., Gale, N. W., Chieh Lin, H., Yancopoulos, G. D., & Thurston, G. (2006). Blockade of Dll4 inhibits tumour growth by promoting non-productive angiogenesis. *Nature*, 444(7122), 1032–1037. <https://doi.org/10.1038/NATURE05355>
- Oba, J., Moroi, Y., Nakahara, T., Abe, T., Hagihara, A., & Furue, M. (2011). Expression of milk fat globule epidermal growth factor-VIII may be an indicator of poor prognosis in malignant melanoma. *British Journal of Dermatology*, 165(3), 506–512. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2133.2011.10409.X>
- Oksanen, A., Siles-Lucas, M., Karamon, J., Possenti, A., Conraths, F. J., Romig, T., Wysocki, P., Mannocci, A., Mipatrini, D., La Torre, G., Boufana, B., & Casulli, A. (2016). The geographical distribution and prevalence of *Echinococcus multilocularis* in animals in the European Union and adjacent countries: A systematic review and meta-analysis. *Parasites and Vectors*, 9(1), 1–23. <https://doi.org/10.1186/S13071-016-1746-4>
- Olofsson, B., Pajusola, K., Kaipainen, A., Von Euler, G., Joukov, V., Saksela, O., Orpana, A., Pettersson, R. F., Alitalo, K., & Eriksson, U. (1996). Vascular endothelial growth factor B, a novel growth factor for endothelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(6), 2576–2581. <https://doi.org/10.1073/PNAS.93.6.2576>
- Onzo-Aboki, A., Ibikounlé, M., Boko, P. M., Savassi, B. S., Doritchamou, J., Siko, E. J., Daré, A., Batcho, W., Massougbojji, A., Tougoue, J. J., & Kaboré, A. (2019). Human schistosomiasis in Benin: Countrywide evidence of *Schistosoma haematobium* predominance. *Acta Tropica*, 191, 185–197. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.01.004>
- Orlidge, A., & D'Amore, P. A. (1987). Inhibition of capillary endothelial cell growth by pericytes and smooth muscle cells. *Journal of Cell Biology*, 105(3), 1455–1462. <https://doi.org/10.1083/JCB.105.3.1455>
- Oswald, I. P., Caspar, P., Jankovic, D., Pearce, E. J., Sher, A., & Wynn, T. A. (1994). IL-12 inhibits Th2 cytokine responses induced by eggs of *Schistosoma mansoni*. *The Journal of Immunology*, 153(4), 1707–1713. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.153.4.1707>
- Paiva, L. A., Coelho, K. A., Luna-Gomes, T., El-Cheikh, M. C., Borojevic, R., Perez, S. A., Bozza, P. T., & Bandeira-Melo, C. (2015). Schistosome infection-derived hepatic stellate cells are cellular source of prostaglandin D2: Role in TGF- β -stimulated VEGF production. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 95, 57–62. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2015.01.004>
- *Pakharukova, M. Y., & Mordvinov, V. A. (2016). The liver fluke *Opisthorchis felinus*: biology, epidemiology and carcinogenic potential. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 110(1), 28–36. <https://doi.org/10.1093/TRSTMH/TRV085>
- Pakharukova, M. Y., Savina, E., Ponomarev, D. V., Gubanov, N. V., Zapparina, O., Zakirova, E. G., Cheng, G., Tikhonova, O. V., & Mordvinov, V. A. (2023). Proteomic characterization of *Opisthorchis felinus* exosome-like vesicles and their uptake by human cholangiocytes. *Journal of Proteomics*, 283–284, 104927. <https://doi.org/10.1016/j.jprote.2023.104927>
- Pakharukova, M. Y., Zapparina, O., Baginskaya, N. V., & Mordvinov, V. A. (2022). Global changes in gene expression related to *Opisthorchis felinus* liver fluke infection reveal temporal heterogeneity of a mammalian host response. *Food and Waterborne Parasitology*, 27, e00159. <https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2022.E00159>
- Pakharukova, M. Y., Zapparina, O. G., Kapushchak, Y. K., Baginskaya, N. V., & Mordvinov, V. A. (2019). *Opisthorchis felinus* infection provokes time-dependent accumulation of oxidative hepatobiliary lesions in the injured hamster liver. *PLOS ONE*, 14(5), e0216757. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0216757>

- Papatpremsiri, A., Smout, M. J., Loukas, A., Brindley, P. J., Stripa, B., & Laha, T. (2015). Suppression of *On-grn-1* encoding granulin of *Opisthorchis viverrini* inhibits proliferation of biliary epithelial cells. *Experimental Parasitology*, 148, 17–23. <https://doi.org/10.1016/J.EXPPARA.2014.11.004>
- Parkhouse, R. M., Bofill, M., Gomez-Priego, A., & Janossy, G. (1985). Human macrophages and T-lymphocyte subsets infiltrating nodules of *Onchocerca volvulus*. *Clinical and Experimental Immunology*, 62(1), 13. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1577401/>
- Pavel, R., Ursoniu, S., Paduraru, A. A., Lighezan, R., Lupu, M. A., & Olariu, T. R. (2022). Seroprevalence and risk factors of *Trichinella spiralis* infection in blood donors from western Romania. *Medicina* 2022, Vol. 58, Page 128, 58(1), 128. <https://doi.org/10.3390/MEDICINA58010128>
- Pearce, E. J., Caspar, P., Grzych, J. M., Lewis, F. A., & Sher, A. (1991). Downregulation of Th1 cytokine production accompanies induction of Th2 responses by a parasitic helminth, *Schistosoma mansoni*. *Journal of Experimental Medicine*, 173(1), 159–166. <https://doi.org/10.1084/JEM.173.1.159>
- Pearlman, E., Diaconu, E., Hazlett, F. E., Merriweather, A., & Unnasch, T. R. (1997). Identification of an epitope of a recombinant *Onchocerca volvulus* protein that induces corneal pathology. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 89(1), 123–135. [https://doi.org/10.1016/S0166-6851\(97\)00112-6](https://doi.org/10.1016/S0166-6851(97)00112-6)
- Pennington, L. F., Alouffi, A., Mbanefo, E. C., Ray, D., Heery, D. M., Jardetzky, T. S., Hsieh, M. H., & Falcone, F. H. (2017). H-IPSE is a pathogensecreted host nucleus-infiltrating protein (infiltrin) expressed exclusively by the *Schistosoma haematobium* egg stage. *Infection and Immunity*, 85(12). <https://doi.org/10.1128/IAI.00301-17>
- Pereira, T. A., Xie, G., Choi, S. S., Syn, W. K., Voietta, I., Lu, J., Chan, I. S., Swiderska, M., Amaral, K. B., Antunes, C. M., Secor, W. E., Witek, R. P., Lambertucci, J. R., Pereira, F. L., & Diehl, A. M. (2013). Macrophage-derived hedgehog ligands promotes fibrogenic and angiogenic responses in human schistosomiasis mansoni. *Liver International*, 33(1), 149–161. <https://doi.org/10.1111/LIV.12016>
- Pérez Rodríguez, M. del P., Alarcón-Torrecillas, C., Pericacho, M., Rodríguez-Escobar, I., Carretón, E., & Morchón, R. (2023). Effect of somatic antigens of *Dirofilaria repens* adult worms on angiogenesis, cell proliferation and migration and pseudo-capillary formation in human endothelial cells. *Parasites and Vectors*, 16(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S13071-023-05726-Z>
- Peterková, K., Konečný, L., Macháček, T., Jedličková, L., Winkelmann, F., Sombetzki, M., & Dvořák, J. (2024). Winners vs. losers: *Schistosoma mansoni* intestinal and liver eggs exhibit striking differences in gene expression and immunogenicity. *PLOS Pathogens*, 20(5), e1012268. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1012268>
- Pike, S. E., Yao, L., Jones, K. D., Cherney, B., Appella, E., Sakaguchi, K., Nakhasi, H., Teruya-Feldstein, J., Wirth, P., Gupta, G., & Tosato, G. (1998). Vasostatin, a calreticulin fragment, inhibits angiogenesis and suppresses tumor growth. *Journal of Experimental Medicine*, 188(12), 2349–2356. <https://doi.org/10.1084/JEM.188.12.2349>
- Ponomarev, D. V., Lishai, E. A., Kovner, A. V., Kharkova, M. V., Zapparina, O., Kapuschak, Y. K., Mordvinov, V. A., & Pakharukova, M. Y. (2023). Extracellular vesicles of the liver fluke *Opisthorchis felinus* stimulate the angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells. *Current Research in Parasitology & Vector-Borne Diseases*, 4, 100153. <https://doi.org/10.1016/J.CRPVBD.2023.100153>
- Pozio, E., Paterlini, F., Pedarra, C., Sacchi, L., Bugarini, R., Goffredo, E., & Boni, P. (1999). Predilection sites of *Trichinella spiralis* larvae in naturally infected horses. *Journal of Helminthology*, 73(3), 233–237. <https://doi.org/10.1017/S0022149X00700484>
- Qi, Y., Hu, J., Liang, J., Hu, X., Ma, N., & Xiang, B. (2022). *Clonorchis sinensis* infection contributes to hepatocellular carcinoma progression in rat. *Parasitology Research*, 121(12), 3403–3415. <https://doi.org/10.1007/S00436-022-07699-X>
- Rao, U. R., Zometa, C. S., Vickery, A. C., Kwa, B. H., Nayar, J. K., & Sutton, E. T. (1996). Effect of *Brugia malayi* on the growth and proliferation of endothelial cells in vitro. *Journal of Parasitology*, 82(4), 550–556. <https://doi.org/10.2307/3283779>
- Reinehr, M., Micheloud, C., Grimm, F., Kronenberg, P. A., Grimm, J., Beck, A., Nell, J., Meyer Zu Schwabedissen, C., Furrer, E., Müllhaupt, B., Barth, T. F. E., Deplazes, P., & Weber, A. (2020). Pathology of echinococcosis: A morphologic and immunohistochemical study on 138 specimens with focus on the differential diagnosis between cystic and alveolar echinococcosis. *American Journal of Surgical Pathology*, 44(1), 43–54. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001374>
- Ren, Q., Dong, Y., Huang, Y., Xiao, J., Ma, Y., Liu, Y., Sun, H., Dai, Y., Shi, C., & Wang, S. (2024). Nrf2 induces angiogenesis in spinal cystic echinococcosis by activating autophagy via regulating oxidative stress. *Biochemical Pharmacology*, 226, 116337. <https://doi.org/10.1016/J.BCP.2024.116337>
- Ribicich, M., Miguez, M., Argibay, T., Basso, N., & Franco, A. (2001). Localization of *Trichinella spiralis* in muscles of commercial and parasitologic interest in pork. *Parasite*, 8, S246–S248. <https://doi.org/10.1051/PARASITE/200108S2246>
- Ritler, D., Rufener, R., Sager, H., Bouvier, J., Hemphill, A., & Lundström-Stadelmann, B. (2017). Development of a movement-based in vitro screening assay for the identification of new anti-cestodal compounds. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 11(5), e0005618. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0005618>
- Ruangsawat, A., Smout, M. J., Brindley, P. J., Loukas, A., Laha, T., & Chaiyadet, S. (2023). Tetraspanins from the liver fluke *Opisthorchis viverrini* stimulate cholangiocyte migration and inflammatory cytokine production. *Folia Parasitologica*, 70, Article 2023.017. <https://doi.org/10.14411/FP.2023.017>
- *Saari, S., Näreaho, A., & Nikander, S. (2019). Nematoda (Roundworms). *Canine Parasites and Parasitic Diseases*, 83–149. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814112-0.00005-2>
- Sainson, R. C. A., Aoto, J., Nakatsu, M. N., Holderfield, M., Conn, E., Koller, E., & Hughes, C. C. W. (2005). Cell-autonomous notch signaling regulates endothelial cell branching and proliferation during vascular tubulogenesis. *The FASEB Journal*, 19(8), 1027–1029. <https://doi.org/10.1096/FJ.04-3172FJE>

- Saunders, W. B., Bohnsack, B. L., Faske, J. B., Anthis, N. J., Bayless, K. J., Hirschi, K. K., & Davis, G. E. (2006). Coregulation of vascular tube stabilization by endothelial cell TIMP-2 and pericyte TIMP-3. *Journal of Cell Biology*, 175(1), 179–191. <https://doi.org/10.1083/JCB.200603176>
- Schmidt, C. A., Cromwell, E. A., Hill, E., Donkers, K. M., Schipp, M. F., Johnson, K. B., Pigott, D. M., Abbas, J., Adekanmbi, V., Adetokunboh, O. O., Ahmed, M. B., Alanezi, F. M., Alanzi, T. M., Alipour, V., Andrei, C. L., Andrei, T., Anvari, D., Appiah, S. C. Y., Aqeel, M., ... Hay, S. I. (2022). The prevalence of onchocerciasis in Africa and Yemen, 2000–2018: a geospatial analysis. *BMC Medicine*, 20(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/S12916-022-02486-Y>
- Schnürch, H., & Risau, W. (1993). Expression of tie-2, a member of a novel family of receptor tyrosine kinases, in the endothelial cell lineage. *Development*, 119(3), 957–968. <https://doi.org/10.1242/DEV.119.3.957>
- Schramm, G., Gronow, A., Knobloch, J., Wipperfsteg, V., Grevelding, C. G., Galle, J., Fuller, H., Stanley, R. G., Chiodini, P. L., Haas, H., & Doenhoff, M. J. (2006). IPSE/alpha-1: A major immunogenic component secreted from *Schistosoma mansoni* eggs. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 147(1), 9–19. <https://doi.org/10.1016/J.MOLBIOPARA.2006.01.003>
- Schroeder, J. H., McCarthy, D., Szeszak, T., Cook, D. A., Taylor, M. J., Craig, A. G., Lawson, C., & Lawrence, R. A. (2017). *Brugia malayi* microfilariae adhere to human vascular endothelial cells in a C3-dependent manner. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 11(5), e0005592. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0005592>
- Schroeder, J. H., Simbi, B. H., Ford, L., Cole, S. R., Taylor, M. J., Lawson, C., & Lawrence, R. A. (2012). Live *Brugia malayi* microfilariae inhibit transendothelial migration of neutrophils and monocytes. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 6(11), e1914. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0001914>
- *Schwartz, C., & Fallon, P. G. (2018). *Schistosoma* “Eggs-iting” the host: Granuloma formation and egg excretion. *Frontiers in Immunology*, 9, 416646. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.02492>
- Selvaraj, S. K., Giri, R. K., Perelman, N., Johnson, C., Malik, P., & Kalra, V. K. (2003). Mechanism of monocyte activation and expression of proinflammatory cytokines by placenta growth factor. *Blood*, 102(4), 1515–1524. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2002-11-3423>
- Shalaby, F., Janet, R., Yamaguchi, T. P., Gertsenstein, M., Wu, X. F., Breitman, M. L., & Schuh, A. C. (1995). Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature*, 376(6535), 62–66. <https://doi.org/10.1038/376062A0>
- *Shariati, F., Pérez-Arellano, J. L., Carranza, C., López-Abán, J., Vicente, B., Arefi, M., & Muro, A. (2011). Evaluation of the role of angiogenic factors in the pathogenesis of schistosomiasis. *Experimental Parasitology*, 128(1), 44–49. <https://doi.org/10.1016/J.EXPPARA.2011.01.016>
- Shen, H., Clauss, M., Ryan, J., Schmidt, A.-M., Tijburg, P., Borden, L., Connolly, D., Stern, D., & Kao, J. (1993). Characterization of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor receptors on mononuclear phagocytes. *Blood*, 81(10), 2767–2773. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V81.10.2767.2767>
- Shen, Z., & Luo, H. (2025). The impact of schistosomiasis on the Global disease burden: a systematic analysis based on the 2021 Global burden of disease study. *Parasite*, 32, 12. <https://doi.org/10.1051/PARASITE/2025005>
- Shi, Q., Rafii, S., Wu Hong-De, M., Wijelath, E. S., Yu, C., Ishida, A., Fujita, Y., Kothari, S., Mohle, R., Sauvage, L. R., Moore, M. A. S., Storb, R. F., & Hammond, W. P. (1998). Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells. *Blood*, 92(2), 362–367. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V92.2.362>
- Shutter, J. R., Scully, S., Fan, W., Richards, W. G., Kitajewski, J., Deblandre, G. A., Kintner, C. R., & Stark, K. L. (2000). DLL4, a novel Notch ligand expressed in arterial endothelium. *Genes & Development*, 14(11), 1313. <https://doi.org/10.1101/gad.14.11.1313>
- Sikasunge, C. S., Johansen, M. V., Phiri, I. K., Willingham, A. L., & Leifsson, P. S. (2009). The immune response in *Taenia solium* neurocysticercosis in pigs is associated with astrogliosis, axonal degeneration and altered blood–brain barrier permeability. *Veterinary Parasitology*, 160(3–4), 242–250. <https://doi.org/10.1016/J.VETPAR.2008.11.015>
- Silva, L. M., Ribeiro-dos-Santos, R., Soares, M. B. P., & Andrade, Z. A. (2006). Characterization of the vascular changes in schistosomal portal (pipestem) fibrosis of mice. *Acta Tropica*, 98(1), 34–42. <https://doi.org/10.1016/J.ACTATROPICA.2006.01.011>
- Silvestre, J. S., Théry, C., Hamard, G., Boddart, J., Aguilar, B., Delcayre, A., Houbbron, C., Tamarat, R., Blanc-Brude, O., Heeneman, S., Clergue, M., Duriez, M., Merval, R., Lévy, B., Tedgui, A., Amigorena, S., & Mallat, Z. (2005). Lactadherin promotes VEGF-dependent neovascularization. *Nature Medicine*, 11(5), 499–506. <https://doi.org/10.1038/NM1233>
- *Simón, F., Diosdado, A., Siles-Lucas, M., Kartashev, V., & González-Miguel, J. (2022). Human dirofilariasis in the 21st century: A scoping review of clinical cases reported in the literature. *Transboundary and Emerging Diseases*, 69(5), 2424–2439. <https://doi.org/10.1111/TBED.14210>
- Smout, M. J., Laha, T., Mulvenna, J., Sripa, B., Suttiaprapa, S., Jones, A., Brindley, P. J., & Loukas, A. (2009). A granulin-like growth factor secreted by the carcinogenic liver fluke, *Opisthorchis viverrini*, promotes proliferation of host cells. *PLOS Pathogens*, 5(10), e1000611. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1000611>
- Smout, M. J., Mulvenna, J. P., Jones, M. K., & Loukas, A. (2011). Expression, refolding and purification of Ov-GRN-1, a granulin-like growth factor from the carcinogenic liver fluke, that causes proliferation of mammalian host cells. *Protein Expression and Purification*, 79(2), 263–270. <https://doi.org/10.1016/J.PEP.2011.06.018>
- Smout, M. J., Sotillo, J., Laha, T., Papatpremsiri, A., Rinaldi, G., Pimenta, R. N., Chan, L. Y., Johnson, M. S., Turnbull, L., Whitchurch, C. B., Giacomini, P. R., Moran, C. S., Golledge, J., Daly, N., Sripa, B., Mulvenna, J. P., Brindley, P. J., & Loukas, A. (2015). Carcinogenic parasite secretes growth factor that accelerates wound healing and potentially promotes neoplasia. *PLOS Pathogens*, 11(10), e1005209. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1005209>

- Song, Y., Zhao, X. P., Song, K., & Shang, Z. J. (2013). Ephrin-A1 is up-regulated by hypoxia in cancer cells and promotes angiogenesis of HUVECs through a coordinated cross-talk with eNOS. *PLOS ONE*, 8(9), e74464. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0074464>
- Sota, P., Andityas, M., Kotepui, M., & Sripa, B. (2024). Prevalence estimates of *Opisthorchis viverrini* and *Clonorchis sinensis* infection in the Greater Mekong subregion: a systematic review and meta-analysis. *Infectious Diseases of Poverty*, 13(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/S40249-024-01201-8>
- Sriamporn, S., Pisani, P., Pipitgool, V., Suwanrungruang, K., Kamsa-ard, S., & Parkin, D. H. (2004). Prevalence of *Opisthorchis viverrini* infection and incidence of cholangiocarcinoma in Khon Kaen, northeast Thailand. *Tropical Medicine & International Health*, 9(5), 588–594. <https://doi.org/10.1111/J.1365-3156.2004.01234.X>
- Stadelmann, B., Spiliotis, M., Müller, J., Scholl, S., Müller, N., Gottstein, B., & Hemphill, A. (2010). *Echinococcus multilocularis* phosphoglucose isomerase (EmpGI): A glycolytic enzyme involved in metacestode growth and parasite–host cell interactions. *International Journal for Parasitology*, 40(13), 1563–1574. <https://doi.org/10.1016/J.IJPARA.2010.05.009>
- Stewart, G. L., & Charniga, L. M. (1980). Distribution of *Trichinella spiralis* in muscles of the mouse. *Journal of Parasitology*, 66(4), 688–689. <https://doi.org/10.2307/3280536>
- Stone, J., Itin, A., Alon, T., Pe'er, J., Gnessin, H., Chan-Ling, T., & Keshet, E. (1995). Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *Journal of Neuroscience*, 15(7), 4738–4747. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-07-04738.1995>
- Stratman, A. N., Malotte, K. M., Mahan, R. D., Davis, M. J., & Davis, G. E. (2009). Pericyte recruitment during vasculogenic tube assembly stimulates endothelial basement membrane matrix formation. *Blood*, 114(24), 5091–5101. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2009-05-222364>
- Suchting, S., Freitas, C., Le Noble, F., Benedito, R., Bréant, C., Duarte, A., & Eichmann, A. (2007). The notch ligand delta-like 4 negatively regulates endothelial tip cell formation and vessel branching. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(9), 3225–3230. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0611177104>
- Suksawat, M., Techasen, A., Namwat, N., Yongvanit, P., Khuntikeo, N., Titapun, A., Koonmee, S., & Loilome, W. (2017). Upregulation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and its upstream regulators in *Opisthorchis viverrini* associated cholangiocarcinoma and its clinical significance. *Parasitology International*, 66(4), 486–493. <https://doi.org/10.1016/J.PA-RINT.2016.04.008>
- Supali, T., Djuardi, Y., Santoso, Sianipar, L. R., Suryaningtyas, N. H., Alfian, R., Destani, Y., Iskandar, E., Astuty, H., Sugianto, N., & Fischer, P. U. (2024). Surveillance and selective treatment of *Brugia malayi* filariasis eleven years after stopping mass drug administration in belitung district, indonesia. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 110(1), 111–116. <https://doi.org/10.4269/AJTMH.23-0255>
- Suri, C., Jones, P. F., Patan, S., Bartunkova, S., Maisonnier, P. C., Davis, S., Sato, T. N., & Yancopoulos, G. D. (1996). Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis. *Cell*, 87(7), 1171–1180. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81813-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81813-9)
- *Syrovets, T., Lunov, O., & Simmet, T. (2012). Plasmin as a proinflammatory cell activator. *Journal of Leukocyte Biology*, 92(3), 509–519. <https://doi.org/10.1189/JLB.0212056>
- Tabruyn, S. P., Colton, K., Morisada, T., Fuxe, J., Wiegand, S. J., Thurston, G., Coyle, A. J., Connor, J., & McDonald, D. M. (2010). Angiopoietin-2-driven vascular remodeling in airway inflammation. *American Journal of Pathology*, 177(6), 3233–3244. <https://doi.org/10.2353/AJPATH.2010.100059>
- Tappe, D., Zidowitz, S., Demmer, P., Kern, P., Barth, T. F. E., & Frosch, M. (2010). Short report: Three-dimensional reconstruction of *Echinococcus multilocularis* larval growth in human hepatic tissue reveals complex growth patterns. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 82(1), 126–127. <https://doi.org/10.4269/AJTMH.2010.09-0462>
- Tavakoli Pirzaman, A., Sepidarkish, M., Alizadeh, F., Al-Obidy, S., Ebrahimi, P., Kianifard, N., Sheikhi Nooshabadi, M., Jafari Tadi, M., Zolfaghari Dehkharghani, M., Mousavi, S., Rezapour, N., Mohammadnia, S., Fazlollahpour Naghibi, A., Bagheri, K., Asghari, M. H., Bayani, M., Rollinson, D., Gasser, R. B., & Rostami, A. (2024). Prevalence of human *Schistosoma mansoni* infection in endemic regions (2010–2024): a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 77, 102855. <https://doi.org/10.1016/J.ECLINM.2024.102855>
- Tawe, W., Pearlman, E., Unnasch, T. R., & Lustigman, S. (2000). Angiogenic activity of *Onchocerca volvulus* recombinant proteins similar to vespid venom antigen 5. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 109(2), 91–99. [https://doi.org/10.1016/S0166-6851\(00\)00231-0](https://doi.org/10.1016/S0166-6851(00)00231-0)
- Tawfeek, G. M., Alafifi, A. M., & Azmy, M. (2003). Immunological indicators of morbidity in human schistosomiasis mansoni: role of vascular endothelial growth factor and anti-soluble egg antigen IgG4 in disease progression. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*, 33 2, 597–614 .
- *Taylor, M. J., Voronin, D., Johnston, K. L., & Ford, L. (2013). *Wolbachia* filarial interactions. *Cellular Microbiology*, 15(4), 520–526. <https://doi.org/10.1111/CMI.12084>
- Thanan, R., Murata, M., Ma, N., Hammam, O., Wishahi, M., El Leithy, T., Hiraku, Y., Oikawa, S., & Kawanishi, S. (2012). Nuclear localization of COX-2 in relation to the expression of stemness markers in urinary bladder cancer. *Mediators of Inflammation*, 2012(1), 165879. <https://doi.org/10.1155/2012/165879>
- Thurston, G., Rudge, J. S., Ioffe, E., Zhou, H., Ross, L., Croll, S. D., Glazer, N., Holash, J., McDonald, D. M., & Yancopoulos, G. D. (2000). Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage. *Nature Medicine*, 6(4), 460–463. <https://doi.org/10.1038/74725>
- Toh, S. Q., Gobert, G. N., Malagón Martínez, D., & Jones, M. K. (2015). Haem uptake is essential for egg production in the haematophagous blood fluke of humans, *Schistosoma mansoni*. *FEBS Journal*, 282(18), 3632–3646. <https://doi.org/10.1111/FEBS.13368>

- Uruzbaev, R. M., Bychkov, V. G., Vikhareva, L. V., & Molokova, O. A. (2021). Experimental study on the proliferating activity and differentiation of renal stem cells in superinvasive opisthorchiasis. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*, 29(2), 213–218. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ57046>
- Van de Vijver, K. K., Colpaert, C. G., Jacobs, W., Kuypers, K., Hokke, C. H., Deelder, A. M., & Van Marck, E. A. (2006). The host's genetic background determines the extent of angiogenesis induced by schistosome egg antigens. *Acta Tropica*, 99(2–3), 243–251. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2006.08.011>
- Verastegui, M. R., Mejía, A., Clark, T., Gavidia, C. M., Mamani, J., Ccopa, F., Angulo, N., Chile, N., Carmen, R., Medina, R., García, H. H., Rodríguez, S., Ortega, Y., & Gilman, R. H. (2015). Novel rat model for neurocysticercosis using *Taenia solium*. *American Journal of Pathology*, 185(8), 2259–2268. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.04.015>
- Wang, C., He, Q., Yin, Y., Wu, Y., & Li, X. (2021). *Clonorchis sinensis* granulin promotes malignant transformation of hepatocyte through EGFR-Mediated RAS/MAPK/ERK and PI3K/Akt signaling pathways. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 734750. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.734750>
- Wei, C., Chen, J., Yu, Q., Qin, Y., Huang, T., Liu, F., Pan, X., Lin, Q., Tang, Z., & FangID, M. (2024). *Clonorchis sinensis* infection contributes to hepatocellular carcinoma progression via enhancing angiogenesis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 18(11), e0012638. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0012638>
- Weinkopf, T., & Lammie, P. (2011). Lack of evidence for the direct activation of endothelial cells by adult female and microfilarial excretory-secretory products. *PLOS ONE*, 6(8), e22282. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0022282>
- Weinkopf, T., Mackenzie, C., Eversole, R., & Lammie, P. J. (2014). Filarial excretory-secretory products induce human monocytes to produce lymphangiogenic mediators. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 8(7), e2893. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0002893>
- *White, A. C., Robinson, P., & Kuhn, R. (1997). *Taenia solium* cysticercosis: host-parasite interactions and the immune response. *Chemical Immunology*, 66, 209–230. <https://doi.org/10.1159/000058663>
- Wilson, J. F., & Rausch, R. L. (1982). Mebendazole and alveolar hydatid disease. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 76(2), 165–173. <https://doi.org/10.1080/00034983.1982.11687523>
- Wilson, J. F., Rausch, R. L., & Wilson, F. R. (1995). Alveolar hydatid disease. Review of the surgical experience in 42 cases of active disease among Alaskan Eskimos. *Annals of Surgery*, 221(3), 315. <https://doi.org/10.1097/00000658-199503000-00015>
- World Health Organisation (2010). *Foodborne deaths (median, 95% uncertainty interval)*. [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/foodborne-deaths--2010-\(median--95--uncertainty-interval\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/foodborne-deaths--2010-(median--95--uncertainty-interval))
- *World Health Organization (2023). *Schistosomiasis*. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>
- Wu, H. Mac, Huang, Q., Yuan, Y., & Granger, H. J. (1996). VEGF induces NO-dependent hyperpermeability in coronary venules. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 271(6 40-6). <https://doi.org/10.1152/AJPHEART.1996.271.6.H2735>
- Wu, Y., Deng, X., Wu, Z., Liu, D., Fu, X., Tang, L., He, S., Lv, J., Wang, J., Li, Q., Zhan, T., & Tang, Z. (2023). Multilayer omics reveals the molecular mechanism of early infection of *Clonorchis sinensis* juvenile. *Parasites and Vectors*, 16(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/S13071-023-05891-1>
- Wu, Z., Boonmars, T., Boonjaraspinyo, S., Nagano, I., Pinlaor, S., Puapairoj, A., Yongvanit, P., & Takahashi, Y. (2011). Candidate genes involving in tumorigenesis of cholangiocarcinoma induced by *Opisthorchis viverrini* infection. *Parasitology Research*, 109(3), 657–673. <https://doi.org/10.1007/S00436-011-2298-3>
- Wu, Z., Boonmars, T., Nagano, I., Loilome, W., Yongvanit, P., Khuntikeo, N., Nielsen, P. S., Paorokjul, C., Takahashi, Y., & Maekawa, Y. (2014). Milk fat globule epidermal growth factor 8 serves a novel biomarker of opisthorchiasis-associated cholangiocarcinoma. *Tumor Biology*, 35(3), 1985–1995. <https://doi.org/10.1007/S13277-013-1264-3>
- Wyler, D. J., Prakash, S., & Libby, P. (1987). Mesenchymal target cell specificity of egg granuloma-derived fibroblast growth factor in Schistosomiasis. *The Journal of Infectious Diseases*, 155(4), 728–736. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/155.4.728>
- *Yanagawa, T., Funasaka, T., Tsutsumi, S., Watanabe, H., & Raz, A. (2004). Novel roles of the autocrine motility factor/phosphoglucose isomerase in tumor malignancy. *Endocrine-Related Cancer*, 11(4), 749–759. <https://doi.org/10.1677/ERC.1.00811>
- Yeh, Y. T., Skinner, D. E., Criado-Hidalgo, E., Chen, N. S., Herreros, A. G. De, El-Sakkary, N., Liu, L., Zhang, S., Kandasamy, A., Chien, S., Lasheras, J. C., DelAlamo, J. C., & Caffrey, C. R. (2022). Biomechanical interactions of *Schistosoma mansoni* eggs with vascular endothelial cells facilitate egg extravasation. *PLOS Pathogens*, 18(3), e1010309. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1010309>
- Yimingjiang, M., Aini, A., Tuerger, T., & Zhang, W. (2023). Differential gene expression profiling in alveolar echinococcosis identifies potential biomarkers associated with angiogenesis. *Open Forum Infectious Diseases*, 10(2). <https://doi.org/10.1093/OFID/OFAD031>
- Yin, J. H., Liu, C. S., Yu, A. P., Yao, J. Q., Shen, Y. J., & Cao, J. P. (2018). Pro-angiogenic activity of monocytic-type myeloid-derived suppressor cells from Balb/C mice infected with *Echinococcus granulosus* and the regulatory role of miRNAs. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 51(3), 1207–1220. <https://doi.org/10.1159/000495498>
- Yin, J.-H., Shen, Y.-J., Yu, A.-P., & Cao, J.-P. (2017). In vitro pro-angiogenic activity of *Echinococcus granulosus* hydatid cysts from experimentally infected mice. *Chinese Journal of Schistosomiasis Control*, 29(3). <https://doi.org/10.16250/J.32.1374.2017052>
- Young, N. D., Nagarajan, N., Lin, S. J., Korhonen, P. K., Jex, A. R., Hall, R. S., Safavi-Hemami, H., Kaewkong, W., Bertrand, D., Gao, S., Seet, Q., Wongkham, S., Teh, B. T., Wongkham, C., Intapan, P. M., Maleewong, W., Yang, X., Hu, M., Wang, Z., & Gasser, R. B. (2014). The *Opisthorchis viverrini* genome provides insights into life in the bile duct. *Nature Communications* 2014 5:1, 5(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/ncomms5378>

- Yuan, H. T., Khankin, E. V., Karumanchi, S. A., & Parikh, S. M. (2009). Angiopoietin 2 is a partial agonist/antagonist of Tie2 Signaling in the endothelium. *Molecular and Cellular Biology*, 29(8), 2011–2022. <https://doi.org/10.1128/MCB.01472-08>
- *Zancanaro, G., & van Houtum, A. (2024). Annual assessment of *Echinococcus multilocularis* surveillance reports submitted in 2024 in the context of commission delegated regulation (EU) 2018/772. *EFSA Journal*, 22(7). <https://doi.org/10.2903/J.EFSA.2024.8864>
- Zhan, T., Wu, Y., Deng, X., Li, Q., Chen, Y., Lv, J., Wang, J., Li, S., Wu, Z., Liu, D., & Tang, Z. (2023). Multi-omics approaches reveal the molecular mechanisms underlying the interaction between *Clonorchis sinensis* and mouse liver. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1286977. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2023.1286977>
- Zhou, Q., Yang, X. F., Han, H. H., Guo, L. J., Jiang, H. J., Wang, X. Y., Li, L. L., Liao, Z. Y., Chen, X. L., & Wu, X. W. (2019). Correlation between angiogenesis and disease progression of hepatic *Echinococcus multilocularis* in c57bl/6 mice. *Chinese Journal of Parasitology and Parasitic Diseases*, 37(3), 302–310. <https://doi.org/10.12140/J.ISSN.1000-7423.2019.03.011>
- Zhou, W., Li, X., Yang, X., & Ye, B. (2024). The in vitro promoting angiogenesis roles of exosomes derived from the protozoa of *Echinococcus multilocularis*. *J. Microbiol. Biotechnol.*, 34(7), 1410–1418. <https://doi.org/10.4014/JMB.2403.03042>
- Zueva, T., Morchón, R., Carretón, E., Montoya-Alonso, J. A., Santana, A., Bargues, M. D., Mas-Coma, S., Rodríguez-Barbero, A., & Simón, F. (2019). Angiogenic response in an in vitro model of dog microvascular endothelial cells stimulated with antigenic extracts from *Dirofilaria immitis* adult worms. *Parasites and Vectors*, 12(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/S13071-019-3570-0>
- Zueva, T., Morchón, R., Carretón, E., Ollauri-Ibáñez, C., Pericacho, M., Rodríguez-Barbero, A., & Simón, F. (2020). Angiogenesis in cardiopulmonary dirofilariosis: does the *Wolbachia* surface protein have a pro- or anti-angiogenic effect? *Journal of Helminthology*, 94, e162. <https://doi.org/10.1017/S0022149X20000450>