

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Monika Urbanová

Manipulace hostitele jako strategie helmintů zvyšující pravděpodobnost dalšího přenosu
Host manipulation as a helminth strategy increasing the probability of further transmission

Bakalářská práce

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

Praha, 2019

Poděkování

Touto cestou bych ráda poděkovala především prof. RNDr. Petru Horákovi, Ph.D., za cenné rady a trpělivost při vedení mé bakalářské práce. Velké poděkování patří také mé rodině a blízkým, kteří mě během psaní podporovali.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 15. 8. 2019

Podpis

Abstrakt

Manipulační hypotéza pojednává o schopnosti některých parazitických organismů účelně pozměňovat fenotyp hostitele pro usnadnění vlastního přenosu. Parazit tím získává selekční výhodu a ve srovnání s nemanipulujícími druhy bývá reprodukčně úspěšnější. Tento fenomén lze pozorovat i u některých zástupců parazitických helmintů. Objektem manipulace helminty bývají nejčastěji bezobratlí živočichové, kteří jim slouží jako mezihostitelé. U infikovaných zvířat můžeme sledovat nápadné morfologické změny, nepřírozené pohybové reakce, či dokonce sebevražedné tendence. Manipulaci lze rozdělit na přímou a nepřímou, a to v závislosti na tom, zda je parazit schopen působit bezprostředně na nervovou tkáň hostitele. K vyvolání požadované behaviorální odpovědi lze dospět i jinými cestami, např. narušením metabolismu hostitele či za pomoci složitých interakcí s imunitním systémem. Tato práce se zaměřuje především na představení různých strategií, které jsou u manipulátorů z řad helmintů nejčastěji popisovány.

Klíčová slova: Helmint, hostitel, infekce, manipulace, změna chování, rozšířený fenotyp

Abstract

The manipulation hypothesis deals with the ability of some parasitic organisms to efficiently change the phenotype of their hosts to facilitate their transmission. The parasite thus gains a selective advantage and, compared to non-manipulating species, is more reproductive. This phenomenon can also be observed in some parasitic helminths. The objects of helminth manipulation are most often invertebrates, who serve as intermediate hosts. In infected animals, we can observe striking morphological changes, abnormal movement reactions, or even suicidal tendencies. The objects of helminth manipulation are most often invertebrates, who serve as intermediate hosts. Manipulation can be divided into direct and indirect, depending on whether the parasite is able to act directly on the nervous tissue of the host. The desired behavioral response can be elicited in other ways, for example, by disrupting the host's metabolism or through complex interactions with the immune system. This thesis focuses mainly on the presentation of various strategies that are most often described in helminth manipulators.

Key words: Helminth, host, infection, manipulation, behavioral change, extended phenotype

Obsah

1. Úvod.....	1
2. Manipulační hypotéza v helmintologii.....	2
2.1 Rozšířený fenotyp.....	2
2.2 Základní rozdělení manipulace.....	2
2.2.1 Manipulace přímá	3
2.2.2 Manipulace nepřímá.....	3
3. Manipulace hostitele na molekulární úrovni.....	4
3.1 Studium podstaty molekulárních změn v napadených hostitelích.....	5
4. Strategie manipulujících helmintů	6
4.1 Změny v morfologii.....	6
4.1.1 <i>Leucochloridium paradoxum</i>	7
4.1.2 <i>Podocotyloides stenometra</i>	8
4.1.3 <i>Myrmeconema neotropicum</i>	9
4.2 Sebevražedné chování	11
4.1.2 <i>Dicrocoelium dendriticum</i>	11
4.1.3 <i>Paragordius tricuspidatus</i> a <i>Spinochordodes tellinii</i>	13
4.3 Změny pohybových reakcí	14
4.3.1 <i>Diplostomum pseudospathaceum</i>	15
4.3.2 <i>Euhaplorchis californiensis</i>	16
4.3.3 <i>Polymorphus paradoxus</i>	18
5. Závěr.....	20
6. Seznam zkratek	21
7. Seznam použité literatury.....	22

1. Úvod

Parazitickými červy (helminty) rozumíme skupinu mnohobuněčných organismů protáhlého tvaru, jejichž dospělá stadia jsou často viditelná pouhým okem. Řadíme mezi ně některé zástupce taxonů Ecdysozoa a Lophotrochozoa. Helminti prochází během svého života složitými vývojovými cykly a některé druhy mohou vystřídat i několik hostitelů. Jako mezihostitelé helmintům slouží zpravidla bezobratlí živočichové, kteří také bývají hlavními objekty manipulace parazitem. Manipulací chápeme schopnost některých parazitických organismů působit změny ve fenotypových projevech svého hostitele, a tím zvyšovat pravděpodobnost přenosu do dalšího (definitivního) hostitele, ve kterém dochází k sexuální reprodukci.

Fakt, že určité druhy parazitických helmintů dokážou cíleně ovlivňovat chování svých hostitelů, byl odhalen na počátku 20. století. Na existenci tohoto fenoménu bylo v roce 1931 poukazováno dánským ekologem Wessenberg-Lundem, hlouběji však toto téma popsali Holmes a Bethel až v roce 1972. To zapříčinilo výrazný nárůst zájmu o tuto problematiku a postupně došlo k formulování tzv. manipulační hypotézy. Podle ní mohou některé parazitické organismy (kromě helmintů např. některé bakterie, prvoci a viry) přímo či nepřímo ovládat nervový systém hostitele, což má za následek právě takovou změnu chování, která manipulátorovi zajistí vyšší pravděpodobnost přenosu do dalšího (a často definitivního) hostitele. Parazit tak získává selekční výhodu a oproti nemanipulujícím druhům bývá reprodukčně úspěšnější. Do konce 80. let se předpokládalo, že se jedná o evoluční adaptaci jinak primitivních organismů, které by se bez této schopnosti potýkaly s vysokou úmrtností zvláště během přenosu mezi hostiteli. Počátkem devadesátých let ale někteří vědci včetně Moora a Gotelliho (1990) přišli s návrhem i jiných alternativ, včetně neadaptivních. Jednou z možností je, že změny v kognitivních funkcích hostitelů mohou být v některých případech pouze vedlejším efektem parazitárního onemocnění jako takového. Zůstává však obtížné od sebe tyto varianty odlišit.

Cílem této práce je vytvořit literární rešerši o helmintech manipulujících svými zvířecími hostiteli za účelem usnadnění vlastního přenosu. Důraz je kladen především na představení jednotlivých manipulačních strategií a jejich následnou demonstraci na vybraných zástupcích z řad parazitických helmintů.

2. Manipulační hypotéza v helmintologii

Teorie manipulace (neboli manipulační hypotéza) pojednává o schopnosti některých parazitických organismů účelně modifikovat fenotyp svého hostitele pro usnadnění vlastního přenosu (Poulin, 2000). Tento přenos nejčastěji probíhá trofickou cestou a pro původního hostitele končí zpravidla smrtí. Manipulační hypotézu lze poměrně spolehlivě ověřit například pomocí tzv. predačních experimentů, jejichž principem je porovnání frekvence nakažených jedinců v kořisti predátora s frekvencí výskytu infekce v celé populaci.

2.1 Rozšířený fenotyp

Z pohledu evoluční biologie lze na fenomén manipulace parazitem nahlížet i jako na jeden z příkladů rozšířeného fen. Koncept rozšířeného fenotypu předpokládá, že v koevoluci jsou fixovány i geny, které ovlivňují fenotyp jiných organismů než těch, ve kterých se přirozeně nacházejí. V případech parazitické manipulace k tomu dochází nejčastěji produkcí parazitárních proteinů, které napodobují funkce proteinů pro hostitele přirozených. Cílem je změna chování (případně morfologie) parazitovaného organismu ve prospěch genů manipulátora. Tělo hostitele se stává rozšířeným fenotypem parazita a usnadňuje tak další šíření jeho genů – tomu se děje na úkor genů samotného hostitele. V konečném důsledku pak dochází k fixaci genů zodpovědných za manipulaci a populace daného parazita tak získává značnou selekční výhodu (Flegr, 2009).

2.2 Základní rozdělení manipulace

Manipulaci parazitem můžeme v závislosti na využívaných mechanismech rozdělit na přímou a nepřímou. V praxi se častěji setkáváme s manipulací nepřímou, která je pro parazita méně energeticky náročná a tudíž výhodnější, nebo s kombinací obou typů. Jak přímé, tak nepřímé mechanismy mohou v důsledku vést ke zvýšení pravděpodobnosti přenosu parazita do dalšího hostitele a dovršení jeho vývojového cyklu (Adamo, 2002).

2.2.1 Manipulace přímá

Přímá manipulace bývá využívána zejména parazitickými organismy sídlícími v CNS hostitele. Předpokládá se, že parazité spadající do této kategorie jsou schopni sami vylučovat sloučeniny, které stimulují odpověď v nervové soustavě. Právě následkem toho může docházet k určité behaviorální odezvě (Tomonaga, 2004). Ukázalo se však, že je poměrně obtížné určit, zda je výsledná změna chování skutečně způsobena přímým působením parazita na neurony hostitele, nebo zda se jedná pouze o odpověď imunitního systému na přítomnost parazita. Interakce mezi imunitním a nervovým systémem jsou složité a v případě napadení jakékoliv tkáně parazitem (nervovou tkáň nevyjímaje), dochází k aktivaci imunitních kaskád. Tento proces může sám o sobě vést k sekreci neuroaktivních sloučenin, které mohou vyvolat změny v hostitelově chování. Často tedy nelze jednoznačně říci, zda je za sekreci těchto látek zodpovědný parazit nebo hostitel ovlivněn parazitem (Thomas a kol., 2005).

2.2.2 Manipulace nepřímá

Ve srovnání s předchozím typem se s nepřímou manipulací setkáváme výrazně častěji. Tímto termínem rozumíme schopnost parazita indukovat změny ve fenotypu hostitele, aniž by přímo působil na nervovou (případně svalovou) tkáň. Parazit využívající nepřímou manipulaci může například interagovat s imunitním systémem za účelem vytvoření určitých neuroaktivních sloučenin k vyvolání požadované behaviorální odpovědi (Adamo, 2002). K pozměnění chování nebo některých aspektů z oblasti fyziologie či morfologie, může dále nepřímo docházet např. narušením metabolismu či vývoje hostitele – typickým příkladem jsou parazitické kastrátory (Poulin, 1997). Důvodem, proč je nepřímý typ u parazitických manipulátorů oblíbenější, může být skutečnost, že většina parazitů je oproti hostiteli několikanásobně menší a přímé vylučování účinného množství neuroaktivní sloučeniny je pro ně neúměrně nákladné, budeme-li předpokládat, že parazit nesídlí přímo v hostitelově CNS (Thomas a kol., 2005).

3. Manipulace hostitele na molekulární úrovni

V odborné literatuře dostávají otázky týkající se molekulárních manipulačních mechanismů výrazně menší pozornost než otázky funkce (tedy adaptivního významu manipulace). Mnoho parazitů, kteří nějakým způsobem modifikují chování hostitele, je v těle hostitele lokalizováno v nervové tkáni. Právě CNS je z hlediska imunitního systému organismu privilegovaná – tím rozumíme, že při setkání s cizorodým antigenem nedochází k rozvoji zánětlivé imunitní reakce, ale naopak k vytvoření tolerance vůči němu. Toto imunologické privilegium je pro CNS zásadní, jelikož jde o vysoce citlivý systém se značně omezenou schopností regenerace. Vznik zánětlivé reakce a s tím související otok je tedy v těchto oblastech nežádoucí. Nejvíce privilegovaným typem tkáně je patrně bílá hmota mozková (Galea & Perry, 2007). Parazit vyskytující se v CNS je tedy proti obraným mechanismům hostitele relativně chráněn. Předpokládá se, že změny chování vyvolané neuropatogenními parazity mohou souviset jak s mechanickým poškozením nervových struktur (například částečnou či úplnou destrukcí některého ze smyslových orgánů), tak i se schopností některých parazitů vylučovat neuromodulační látky působící přímo na CNS hostitele (Adamo, 2002). Dosud žádná studie však neprokázala existenci obecného mechanismu, kterým by byl nervový systém hostitelských organismů modulován.

Změny lze působit i „na dálku“ prostřednictvím neuroendokrinního systému (NES), který chápeme jako síť hormonálně aktivních buněk umístěných difúzně v organismu. Jako příklad parazitického helminta působícího změny ve funkcích NES hostitele můžeme uvést tasemnici *Spirometra mansonioides*. V krvi potkanů nakažených larvami tohoto parazita byl objeven faktor, jenž je strukturně podobný jejich růstovému hormonu (RGH) a je tak i registrován v hypothalamu. Zvyšující se koncentrace parazitárního faktoru v krvi potkana je následně chybně vyhodnocena jako nadbytek RGH. Mechanismy negativní zpětné vazby následně utlumí další produkci tohoto hormonu. Zmíněný parazitární protein ale na rozdíl od RGH kromě růstu indukuje i tvorbu tukové tkáně – infikovaní hlodavci tedy oproti zdravým výrazně přibírají na váze (Garland a kol., 1972). Definitivním hostitelem *S. mansonioides* jsou šelmy, pro které je obézní potkan poměrně snadnou kořistí.

3.1 Studium podstaty molekulárních změn v napadených hostitelích

Abychom dokázali správně porozumět mechanismům manipulace parazitem, je v první řadě nutné důkladně prostudovat princip signálních drah jako takových, a to zejména u bezobratlých živočichů. Studium genetiky chování je relativně mladá disciplína, která se ale v posledních letech rychle rozšiřuje. Typickými modelovými organismy využívanými v genomických studiích jsou druhy *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans* a *Aedes aegypti* (van Houte a kol., 2012). V kombinaci se znalostmi neurobiologie poskytují získané informace slibný základ pro další výzkum molekulárních změn, jež se v hostitelských organismech odehrávají během infekcí parazitickými helminty. Slibnou strategií pro dešifrování základních mechanismů zodpovědných za změny chování je snaha identifikovat signální molekuly podílející se na přenosu informací. Studie zabývající se touto problematikou ukázaly, že v interakcích parazita s hostitelem hrají často mimo jiné roli molekuly ze skupiny biogenních aminů – např. dopamin, serotonin, epinefrin či oktopamin (Hébert & Aubin-Horth, 2013).

Na svém vzestupu jsou i vysoce citlivé proteomické technologie, jejichž cílem je v tomto případě identifikovat peptidy exprimované parazitem i hostitelem, a prozkoumat jejich vlastnosti a interakce. Mezi proteomické metody využívané parazitologi radíme například dvourozměrnou gelovou elektroforézu, hmotnostní spektrometrii a proteinové čipy (Barret a kol., 2000).

4. Strategie manipulujících helmintů

Manipulátoři ze skupiny parazitických helmintů mohou ovlivňovat fenotyp svých hostitelů různými způsoby. Všechny strategie ale v konečném důsledku vedou ke stejnému cíli – způsobit právě takovou změnu v chování (popř. vzhledu) svého mezihostitele, která povede k úspěšnému přesunu parazita do dalšího hostitele, v němž může dojít k dokončení životního cyklu. Manipulační strategie helmintů lze pro přehlednost rozdělit do tří hlavních skupin v závislosti na tom, jaké změny parazitovaný hostitel vykazuje: a) změny v morfologii, b) sebevražedné chování, c) změny v pohybových (únikových) reakcích. Cílem této kapitoly není zmínit všechny popsání druhy manipulujících helmintů, ale demonstrovat uvedené strategie na vybraných druzích.

4.1 Změny v morfologii

Tyto změny indukované parazitem jsou často patrné na první pohled a mohou nabývat různého charakteru. Setkáváme se s manipulacemi vedoucími ke změně barvy či tvaru určitého orgánu hostitele, jež mají za cíl přitáhnout pozornost definitivního hostitele. Typickým případem je motolice *Leucochloridium paradoxum* (nebo jí podobný druh *Leucochloridium variae*), jejíž sporocysty vybíhají do tykadel plže a svým vzhledem imitují housenku, dále pak *Podocotyloides stenometra* způsobující nápadně růžové zbarvení korálových polypů. Nelze opomenout ani hlístici *Myrmeconema neotropicum* vyskytující se v zadečku mravence, který po nákaze připomíná jedlou červenou bobuli (Poulin, 2010).

Kromě těchto druhů, kterým jsou věnovány následující podkapitoly, lze do této kategorie zařadit i parazitické červy, jejichž hostitelé po infekci nápadně zvětšují svou velikost. Jako příklad můžeme uvést motolici *Curtuteria australis*, která se encystuje v noze mlže a způsobuje zde výrazný otok. Infikovaný mlž ztrácí schopnost zahrabat se do substrátu a upozorňuje tak na sebe potenciálního predátora (Leung a kol., 2010). Podobně končí i kaprovité ryby, které slouží jako mezihostitelé pro tasemnici *Ligula intestinalis*. Tasemnice zaplní celou břišní dutinu ryby, což vede k tomu, že je ryba ve srovnání se zdravými jedinci značně objemnější. Jelikož je pro takto postiženou rybu obtížnější se rychle pohybovat, stává se snadnou kořistí rybožravých ptáků (Brown a kol., 2001). Změny ve velikosti často souvisí i s kastrací hostitele parazitem – díky ní dochází k přesměrování toků energie a hostitel tak může investovat více do růstu

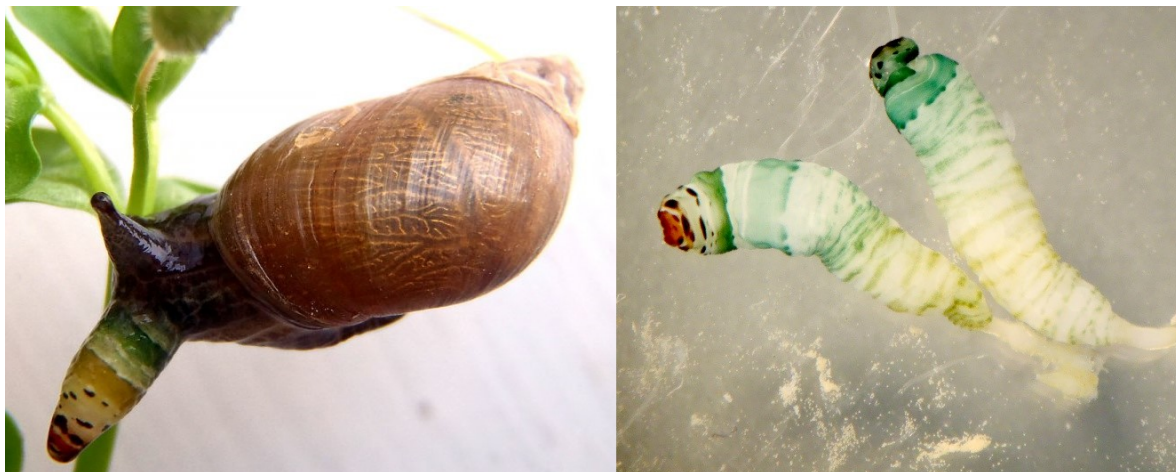
namísto do rozmnožování. Znáмым příkladem je např. motolice *Microphallus pseudopygmaeus*, která je schopna chemicky kastrovat plže (Gorbushin & Levakin, 1999).

4.1.1 *Leucochloridium paradoxum*

Leucochloridium paradoxum je motolice rozšířená především na území Evropy a Severní Ameriky. Jedná se o parazita kloaky a střev hmyzožravých ptáků, nejčastěji pěvců. Mezihostitelem je suchozemský plž z čeledi jantarkovitých (Succineidae), který obývá vlhké bylinné porosty v okolí vod.

Vajíčka těchto motolic jsou vylučována společně s trusem definitivního hostitele a přichycují se na vegetaci, kde jsou následně pozřena bezobratlým mezihostitelem, nejčastěji jantarkou obecnou (*Succinea putris*). V trávicím traktu dochází k líhnutí protáhlých miracidí, která se dále vyvíjejí do fáze sporocysty. Centrální část sporocysty je lokalizována v hepatopankreatu, ze kterého tenkým kanálkem vybíhá do výrazně pigmentovaného vaku, který jantarce zasahuje až do tykadla (viz obr. 1) (Ataev, 2016). Tento vak bývá naplněn desítkami až stovkami cercárií a v reakci na denní světlo pravidelně pulzuje frekvencí přibližně 40-80 stahů za minutu. Bylo prokázáno, že na přímém slunečním světle jsou pohyby znatelně rychlejší než ve spoře osvětlené místnosti, dosud ale není jasné, jakou roli zde hraje okolní teplota. Při zastínění a během noci dochází k zatažení vaku a tykadlo plže se jeví pouze jako mírně oteklé (Robinson, 1947).

Tyto peristaltické pohyby v kombinaci s nápadným zbarvením vaku imitují pohybující se hmyzí larvy a nakažení plži se tak stávají atraktivnějšími pro hmyzožravé ptáky. V některých případech může následkem zvýšeného tlaku uvnitř tykadla dojít k ruptuře a úplnému vypadnutí vaku, ten však dokáže po omezenou dobu pulzovat i mimo tělo plže. Manipulaci lze demonstrovat i na skutečnosti, že jantarky nakažené motolicí *L. paradoxum* se častěji zdržují na vyšší a lépe osluněné vegetaci, zatímco zdraví jedinci preferují spíše zastíněná a blíže k zemi položená místa, aby se vyhnuli predaci a větším ztrátám vody. Toto nelogické chování je nejčastěji připisováno právě parazitární infekci v tykadlech plže, která může vést k horšímu rozpoznávání intenzity světla (Wesołowska, 2013). Plž se následně stává snadnou kořistí ptáka, v jehož trávicím ústrojí se encystované metacerkárie přeměňují na dospělé schopné pohlavního rozmnožování. Vyprodukovaná vajíčka odchází z těla společně s trusem a tím se celý cyklus uzavírá.



Obr. 1: Vlevo sporocysta *Leucochloridium paradoxum* zasahující do tykadla plže *Succinea putris*, vpravo již vypreparované sporocysty (Macháček, T., biolib.cz, upraveno).

4.1.2 *Podocotyloides stenometra*

Jako další motolici schopnou měnit vzhled svého hostitele můžeme uvést druh *P. stenometra*, kterou lze nalézt ve slaných vodách v okolí Havajských ostrovů. Celý životní cyklus tohoto parazita není znám, na základě dostupných informací o podobných motolicích se však předpokládá, že se jedná o komplexní cyklus zahrnující měkkýše (Mollusca) jako prvního meziphostitele a korál rodu *Porites* jako meziphostitele druhého. Definitivním hostitelem je *Chaetodon multinctus* – klipka, která je v této oblasti endemitem a živí se výhradně korálovými polypy (Aeby, 2015).

V tomto případě se obětí manipulace parazitem stávají výše zmínění koráli, jejichž polypy jsou infikovány cercáriemi *P. stenometra*. Uvnitř gastrovaskulární dutiny pak dochází k jejich encystaci. Obal obklopující každou metacercárii má dvě stěny. Vnitřní neboli primární stěna je silnější a nápadnější, vnější (periferní) stěna pak těsně přiléhá k primární stěně a její povrch je spíše nepravidelný (Cheng & Wong, 1974). Přítomné metacercárie indukují tvorbu oteklých uzlíků růžového zbarvení v místě nákazy (Aeby, 2007). Tyto struktury nápadně kontrastují s přirozeně hnědým zbarvením zdravých korálů v kolonii (viz obr. 2). Nakažené polypy také často ztrácí schopnost zatáhnout se do ochranné korálové kostry, což v kombinaci s výrazným zbarvením zvyšuje pravděpodobnost predace klipkou *C. multinctus*. Společně s tkání polypu ryba pozře i encystované metacercárie a ty uvnitř jejího trávicího ústrojí dospívají a dokončují

svůj životní cyklus. Nová generace vajíček odchází z těla ryby společně s trusem a infekce se může šířit i na další korálové kolonie (Aeby & Santavy, 2006).



Obr. 2: Pozměněná tkáň korálu rodu *Porites* napadeného motolicí *Podocotyloides stenometra* (Aeby, G., hilo.hawaii.edu, upraveno).

4.1.3 *Myrmeconema neotropicum*

Myrmeconema neotropicum je druhem parazitických hlístic vyskytujících se v tropických lesích Střední a Jižní Ameriky, kde parazituje na stromových mravencích *Cephalotes atratus*. První zmínky o existenci *M. neotropicum* pochází z roku 2005, kdy si ekologové studující kolonie *C. atratus* poprvé všimli, že se mezi černě zbarvenými mravenci vyskytují i jedinci zcela odlišného vzhledu, a to s nepřírozeně velkým, červeným zadečkem. Nejprve se předpokládalo, že jde o příslušníky některého z jiných druhů rodu *Cephalotes*, laboratorní analýza však prokázala, že se jedná o stále stejný druh, a změna vzhledu je způsobena infekcí zmíněnou hlísticí (Yanoviak a kol., 2008).

Mravenec *C. atratus* se hlísticí nakazí již ve stadiu larvy. Dospělé dělnice vybírají z ptačího trusu semena a organické zbytky, jimiž následně mravenčí larvy krmí. Společně s potravou larva pozře i vajíčka *M. neotropicum*, a ta se uvnitř jejího trávicího systému vyvíjí. V okamžiku, kdy mravenec dospěje, jsou hlístice obvykle již reprodukčně zralé a v zadečku mravence se začínají pohlavně množit (Shik a kol., 2011). Samci hlístic brzy po páření umírají, gravidní

samice ale nadále setrvávají na stejném místě a v jejich tělech lze nalézt stovky nových vajíček. Postupně dochází k výrazné reorganizaci struktur zadečku, jehož barva se mění z černé na jasně červenou a je pozměněno i jeho celkové postavení - nakažení mravenci vykazují tendenci téměř neustále držet zadeček ve zvýšené pozici (viz obr. 3). Mravenec díky tomu začíná nápadně připomínat plody stromu *Hyeronima alchorneoides*, které v daných oblastech bývají běžnou potravou fruktivorních ptáků. Pravděpodobnost, že se nakažený mravenec stane kořistí ptáka krmícího se na těchto bobulích, se tedy značně zvyšuje. Pták společně s mravencem pozře i oplozená vajíčka *M. neotropicum*, která dále pasivně prochází střevem ptáka a společně s trusem mohou být šířena i na velké vzdálenosti (Yanoviak a kol., 2008).

Zadeček mravence dosahuje nejvyšší úrovně zarudnutí právě ve chvíli, kdy jsou hlístice nejvíce infekční (tedy ve chvíli, kdy se uvnitř samic *M. neotropicum* vyvíjí nová embrya). Jedinci s nejvýrazněji zabarveným zadečkem bývají méně agresivní a nevytvářejí žádné detekovatelné obranné feromony (Yanoviak a kol., 2008). Tento proces se navíc shoduje s časovým polyethismem u neotropických mravenců - tedy čím jsou dělnice starší, tím více času tráví sháněním potravy mimo hnízdo a tím se aktivněji vystavují potenciálnímu nebezpečí (Corn, 1980). Dosud se pouze spekuluje, čím je červené zabarvení zadečku primárně způsobeno. Pitva infikovaných mravenců ukázala, že mechanismus změny barvy pravděpodobně vůbec nezahrnuje ukládání červeného pigmentu parazitem, jak bylo původně předpokládáno (Yanoviak a kol., 2008). Zarudnutí zadečku bývá také někdy spojováno s řídnutím exoskeletu, který mají vyvíjející se embrya *M. neotropicum* biochemicky erodovat. To by usnadňovalo průchod světla kutikulou mravence a zadeček by se následně jevil jako červený. Erozivní proces však musí být pevně regulován, aby nedošlo ke kolapsu či předčasnému protržení zadečku, což by vedlo ke smrti mravence, a tím by se narušil celý životní cyklus parazita (Robin a kol., 2012). Kromě změny barvy vykazují parazitovaní mravenci další anatomické odlišnosti od zdravých mravenců, neboť infikovaní jedinci bývají v průměru o 10% menší, ale zároveň o 40% těžší (Poinar & Yanoviak, 2008). Takový váhový přírůstek může vyvolat nadměrný tlak na ventrální nervovou šňůru v zadečku, což by mohlo vysvětlovat již zmíněné nepřírozené držení těla parazitovaných mravenců (Yanoviak a kol., 2008).



Obr. 3: Vlevo zdravý mravence, vpravo mravenec infikovaný hlísticí *Myrmeconema neotropicum* (Yanoviak a kol., 2008, upraveno).

4.2 Sebevražedné chování

Dalším případem manipulace, se kterým se můžeme setkat u parazitických helmintů, je schopnost vyvolat u bezobratlého meziphostitele chování srovnatelné se „sebevražednými“ sklony. Tuto strategii využívá např. motolice *Dicrocoelium dendriticum*, která dokáže přimět mravence každou noc vylézat na vrcholky vegetace, dokud neskončí pozření pasoucím se býložravcem. Kromě troficky přenášených parazitů lze tento typ manipulace pozorovat kupříkladu i u některých zástupců parazitických strunovců (níže jsou popsány druhy *Paragordius tricuspidatus* a *Spiniochordodes tellinii*), jejichž hmyzí hostitel po infekci vyhledává vodní plochu, do které následně skáče. Z topícího se hostitele se poté uvolňují dospělí strunovci, jejichž sexuální reprodukce je vázána výhradně na vodní prostředí (Liberstat a kol., 2009).

4.2.1 *Dicrocoelium dendriticum*

Jedná se o motolici napadající žlučovody domácích, ale i volně žijících přežvýkavců (např. ovce, mufloni, jelenovití). Nakazit se ale mohou i někteří další savci včetně člověka. Životní cyklus zahrnuje dva meziphostitele - prvním je suchozemský plž, jako druhý meziphostitel pak slouží mravenec rodu *Formica*. Na tomto mravenci lze pozorovat níže popsanou manipulaci.

Cyklus začíná ve žlučovodech přežvýkavce, kde dospělé motolice produkují oplozená vajíčka. Ta odchází se žlučí do střeva a dále společně s trusem do vnějšího prostředí, kde dojde k pozření vajíček suchozemským plžem (nejčastěji rodu *Zebrina* či *Helicella*). Ve střevě plže se z vajíček uvolňují miracidia, která dále pronikají střevní stěnou do hepatopankreatu, kde se vyvíjejí nejprve do stadia mateřské sporocysty. Z mateřské sporocysty vzniká několik dceřiných sporocyst, uvnitř kterých dozrávají cercárie. Zralé cercárie opouštějí sporocysty a migrují do dýchacího ústrojí plže, kde jsou obaleny slizem. Za pomoci respiračních pohybů jsou cercárie ve formě slizových koulí vylučovány dýchacím otvorem ven z těla (Manga-González a kol., 2001). Mravenci pojídající tento sliz se nakazí cercáriemi a umožní jejich encystaci v další stadia – metacercárie, které jsou pro definitivního hostitele infekční. Většina metacercárií je lokalizována v zadečku mravence, jedna či dvě (výjimečně až tři) ale cestují přímo do subezofageálního ganglia (SEG). Při poklesu teploty, tedy obvykle v noci, vylézá mravenec na vrcholky vegetace a zakusuje se do listů (viz obr. 4). Následně dochází k tetanii mandibulárních svalů a mravenec nemůže stisk povolít (Libersat a kol., 2009). Nejprve se myslelo, že metacercárie produkují uvnitř SEG látky zodpovědné za tyto křeče, histologické řezy hlavovými ganglii parazitovaných mravenců však prokázaly příčinu mechanického typu – části metacercárií vystupují z SEG a dráždí nervy zasahující do mandibul mravence (Anokhin, 1966). Nakažení mravenci se tak stávají snadnou kořistí pasoucích se přežvýkavců. Pokud nedojde k pozření mravence během první noci, s opětovným vzestupem teploty v ranních hodinách křeč v mandibulách povoluje a mravenec vegetaci opouští. Stejný scénář se opakuje do doby, než dojde k pozření či vyhladovění mravence. Předpokládá se, že mravenec nezůstává přichycen na vegetaci i v denních hodinách z důvodu nízké odolnosti metacercárií vůči přímému slunci (Spindler a kol., 1986). Po pozření definitivním hostitelem spolu s mravencem hynou i metacercárie nacházející se v SEG. Ostatní metacercárie v trávicím traktu savce dospívají v mladé motolice a aktivně pronikají střevní stěnou do žlučovodů, kde dokončují životní cyklus.



Obr. 4: Nepřirozené chování mravence rodu *Formica* nakaženého motolicí *Dicrocoelium dendriticum* (Eiseman, C., bugtracks.wordpress.com, upraveno).

4.2.2 *Paragordius tricuspidatus* a *Spinochordodes tellinii*

Paragordius tricuspidatus a *Spinochordodes tellinii* jsou dva sympatrické druhy parazitických červů spadajících do taxonu strunovců (*Nematomorpha*). *Paragordius tricuspidatus* je s největší pravděpodobností omezen pouze na jeden hostitelský druh, kterým je cvrček *Nemobius sylvestris*, naproti tomu *S. tellinii* byl nalezen v devíti různých hostitelích rovnokřídlého hmyzu – nejčastěji však v kobylce druhu *Meconema thalassinum* (Schmidt-Rhaesa a kol., 2005). Oba strunovci jsou reprodukčně vázáni na vodní prostředí, pozorujeme zde ale výraznou časovou segregaci, jelikož *P. tricuspidatus* se ve vodních tocích rozmnožuje od června do začátku srpna, zatímco *S. tellinii* až v srpnu a září. Konkurenční interakce jsou tedy mezi těmito druhy silné (Thomas a kol., 2002).

Životní cyklus a manipulační strategie jsou však podobné. Dospělci dlouzí 10-15 cm žijí volně ve sladkých vodách, kde se shlukují do skupin za účelem pohlavního rozmnožování. Samičky produkují až milion vajíček, ze kterých se líhnou mikroskopické larvy. Těmi se cvrček (případně kobylka, saranče apod.) může nakazit buď přímým pozřením larvy uchycené u břehu, nebo prostřednictvím paratenického hostitele, kterým je v tomto případě komár či jepice (Schmidt-Rhaesa, 2001). Uvnitř těla cvrčka se strunovec vyvíjí a postupně zaplňuje celou jeho tělní dutinu. V okamžiku dosažení dospělosti je strunovec již několikanásobně delší než hostitel a je připraven se sexuálně reprodukovat ve vodním prostředí. Strunovec musí přimět cvrčka, aby vyhledal nejbližší vodní plochu a skočil do ní. Analýza proteinů hlavy ukázala, že právě ve fázi hledání vody vzrůstá produkce Wnt proteinů (u strunovce i hostitele), které jsou obecně

významné pro vývoj CNS. Proteiny produkované parazitem jsou podobné hostitelským proteinům, pravděpodobně se tedy jedná o případ molekulární mimikry. Předpokládá se, že právě nadbytek Wnt proteinů může být zodpovědný za pozměněné chování cvrčka, který normálně bývá spíše světloplachý a vázaný na suché biotopy (Biron a kol., 2006). Jakmile cvrček skočí do vody, dochází k postupnému uvolňování dospělého strunovce (viz obr. 5). Během tohoto procesu je topící se hostitel často pozřen rybou či žábou a společně s cvrčkem je spolknut i dospělý parazit. Strunovec je však schopný bez poškození uniknout jak z těla hostitele, tak i z trávicího traktu predátora. U ryb odchází nozdrami či žaberními otvory, z těla žáby pak nozdrami a ústy (Ponton a kol., 2006). Ve volném vodním prostředí vyhledává strunovec sexuálního partnera a dokončuje životní cyklus.



Obr. 5: Dospělý strunovec *Paragordius tricuspidatus* opouští tělo utopeného cvrčka *Nemobius sylvestris* (Goetgheluck, P., sciencephoto.com, upraveno).

4.3 Změny pohybových reakcí

Setkáváme se i s helminty, kteří jsou schopni ve vlastní prospěch modifikovat určité pohybové reakce svých hostitelů. Může se jednat například o redukci únikového chování v přítomnosti predátora, a parazitovaný živočich tak častěji končí uloven. Příkladem je tasemnice *Hymenolepis diminuta*, která inhibuje únikové reakce hostitelského brouka (Webster a kol., 2000), či *Schistocephalus solidus*, způsobující podobnou behaviorální odpověď u sladkovodních ryb (LoBue & Bell, 1993).

Časté jsou také změny v odpovědi na světlo – např. někteří parazitičtí vrtejši (kromě níže popsaného *Polymorphus paradoxus* lze uvést i druhy *Polymorphus minutus* a *Pomphorhynchus*

laevis) mění u svých mezipřenositelů blešivců negativně fototaxní chování na pozitivně fototaxní. Nakažení blešivci, kteří mají tendence vyplouvat na hladinu, se tak stávají ve srovnání se zdravými jedinci „náchylnější“ k predaci (Brown & Thompson, 1986). Z taxonu motolic pak můžeme zmínit druhy *Microphallus piriformes* a *M. papillorobustus*, které takto manipulují s vodními bezobratlými (Levri & Lively, 1996), či níže uvedené druhy *Diplostomum pseudospathaceum* a *Euhaplorchis californiensis*, jimž jako mezipřenositelé slouží různé druhy ryb (Grobbelaar a kol., 2015).

4.3.1 *Diplostomum pseudospathaceum*

Diplostomum pseudospathaceum je druh motolice parazitující v tenkém střevě rybožravých ptáků. Jako první mezipřenositel obvykle slouží sladkovodní plž plovatka bahenní (*Lymnaea stagnalis*), druhými mezipřenositeli jsou různé druhy ryb – modelovým organismem pro zkoumání manipulačního chování *D. pseudospathaceum* byl pstruh duhový (*Oncorhynchus mykiss*) z čeledi lososovitých (Seppälä a kol., 2005; Gopko a kol., 2015).

Dospělé motolice kladou vajíčka ve střevě rybožravých ptáků (např. racků) a ta se společně s exkrementy dostávají do sladké vody, kde se z nich líhnou první larvální stadia – obrněná miracidia. Miracidia vyhledají sladkovodního plže, do kterého následně pronikají a dále se vyvíjejí. V jednom plži se asexuálně namnoží až několik tisíc cercárií, které následně opouští jeho tělo a pohybují se směrem k rybě, kterou infikují přes kůži či žábry. Během 24 hodin se motolice přesunou do oka (Chappell, 1995). Metacercárie, jakožto další vývojová stadia, jsou nejčastěji lokalizovány v čočce, kde vyvolávají vznik šedého zákalu (katarakty) (viz obr. 6) a tím narušují vidění ryb. Katarakta je v očích nakažených ryb způsobena nahromaděním odpadních produktů metabolismu motolic, neprůhledností jejich těl a mechanickým poškozením čočky přítomností parazitů obecně. Vzácně může dojít i k dislokaci čočky či k poškození sítnice (Flink, 2017). Manipulace hostitele probíhá v tomto případě ve dvou fázích. Dokud jsou metacercárie nezralé a je potřeba udržet hostitelskou rybu v bezpečí, bývají pohyby ryby pomalejší a méně nápadné. Naopak ve chvíli, kdy metacercárie dozrávají a jsou již schopné infikovat definitivního hostitele, se chování ryby výrazně mění – pohybuje se aktivněji a většinu času se zdržuje blízko u hladiny, tudíž je pro potenciálního ptačího predátora viditelnější. Tuto hypotézu potvrdily i laboratorní experimenty s výše zmíněnými *O. mykiss*, během kterých byly ryby v první fázi infekce *D. pseudospathaceum* vůči simulovaným útokům ptačího predátora „odolnější“ a bylo náročnější je chytit do sítě, zatímco u ryb nakažených již

zralými metacerkáriemi tomu bylo právě naopak (Gopko a kol., 2015). Předpokládá se, že tyto změny v chování ryb korelují s rozšiřováním katarakty v čočce – tvorba šedého zákalu obvykle bývá nejintenzivnější v době, kdy metacerkárie dozrávají a jsou připraveny se pohlavně reprodukovat uvnitř definitivního hostitele. Právě v tu dobu je reakce ryby na útok ptáka nejslabší, pravděpodobně z důvodu zhoršení zraku kataraktou v pokročilém stadiu (Seppälä a kol., 2005).



Obr. 6: Různá stadia šedého zákalu v očích ryb nakažených metacerkáriemi motolice *Diplostomum pseudospathaceum* (Flink a kol., 2017, upraveno).

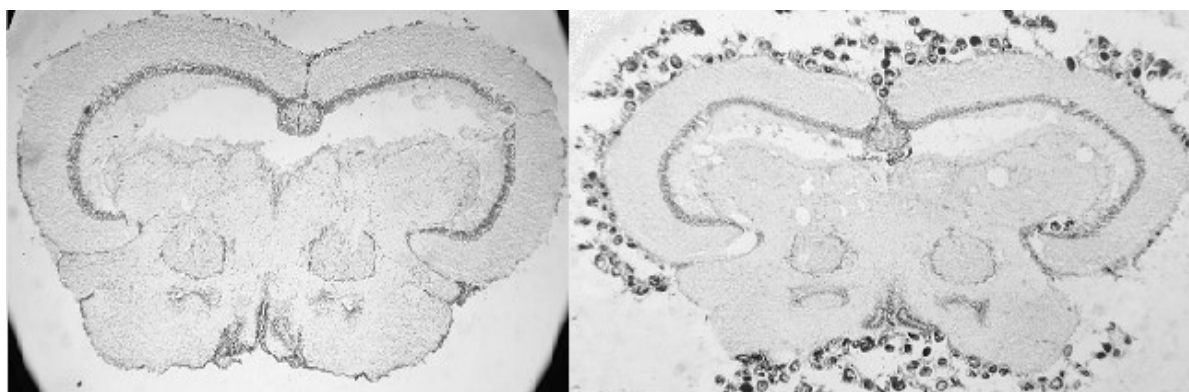
4.3.2 *Euhaplorchis californiensis*

Podobný scénář nastává u motolice *Euhaplorchis californiensis*, jejímž druhým mezihostitelem je ryba *Fundulus parvipinnis* z čeledi halančíkovitých, obývající pobřežní vody a ústí řek v jižní Kalifornii. V tomto případě motolice napadá přímo mozek hostitelské ryby a pozměňuje hladiny neurotransmiterů serotoninu a dopaminu, což může vést opět ke změnám pohybových reakcí parazitovaných ryb.

Životní cyklus *E. californiensis* začíná ve střevě nakaženého ptáka (nejčastěji z čeledi volavkovitých), kde se dospělé motolice pohlavně množí a vyprodukovaná vajíčka následně odchází s trusem do vnějšího prostředí. Kontaminovaný trus je pozřen plžem *Cerithideopsis californica*, vyskytující se typicky v brakických vodách. V těle plže se z vajíček líhnou larvy,

kteří se nepohlavně množí. Cerkárie *E. californiensis* jsou navíc schopny své mezihostitelské plže i kastrovat, což může vést k výraznému poklesu jejich populací v oblastech výskytu zmíněných motolic (Marcogliese, 2004). Poté, co cercárie plže opustí, vyhledají rybu *F. parvipinnis* a pronikají do jejího těla žábrami či kůží. Do rybího mozku se motolice dostávají krevní cestou nebo migrují nervovou soustavou. Ačkoliv může dojít k encystaci až několika tisíců metacerkárií v mozkové tkáni (viz obr. 7), růst ani pohlavní vývoj nejsou u infikovaných ryb nijak narušeny (Shaw a kol., 2009). Pozorovat lze především změny v pohybových reakcích, kdy nakažené ryby vykazují tendenci vyplouvat častěji k hladině a tam provádět nápadné manévry. Pravděpodobnost, že nakažené ryby skončí predovány, je ve srovnání se zdravými rybami až třicetkrát vyšší (Lafferty a kol., 1996).

U ryb parazitovaných touto motolicí byly zkoumány hladiny monoaminových neurotransmiterů serotoninu (5-HT) a dopaminu (DA), které kontrolují pohyb a sociální chování (Shaw a kol., 2012). Obecně platí, že DA je spojen s nárůstem agresivity a dominantního chování u ryb a savců, zatímco 5-HT toto chování naopak inhibuje (Winberg & Nilsson, 1993). Laboratorní analýza prokázala, že *E. californiensis* u nakažených ryb dokáže inhibovat produkci 5-HT, jehož koncentrace v mozku má během stresových situací přirozeně narůstat. Koncentrace DA u těchto ryb naopak znatelně vzrůstá (Shaw a kol., 2009). Již zmíněné nápadné chování vedoucí k přitáhnutí pozornosti vodních ptáků, kteří pro *E. californiensis* slouží jako definitivní hostitelé, je tedy s největší pravděpodobností výsledkem chemických změn v monoaminergním metabolismu infikovaných ryb.



Obr. 7: Vlevo střední mozek zdravé ryby, vpravo střední mozek ryby infikované metacerkáriemi *Euhaplorchis californiensis* (Shaw a kol., 2009, upraveno).

4.3.3 *Polymorphus paradoxus*

Dalšími parazitickými červy, kteří pozměňují pohybové reakce svých hostitelů, jsou někteří zástupci taxonu vrtejšů (*Acanthocephala*). Jako příklad můžeme uvést druh *Polymorphus paradoxus*, který je běžným parazitem vrubozobých ptáků. Ve výjimečných případech může být definitivním hostitelem i savec (např. ondatra či bobr). Mezihostitelem je sladkovodní blešivec *Gammarus lacustris*, vyskytující se především ve vodách severozápadní Evropy. Právě blešivci infikovaní larvami vrtejšů vykazují nápadné změny v pohybových reakcích na světlo – zdraví jedinci bývají světlopláší a zdržují se převážně u dna, zatímco nakažení blešivci reagují na vyrušení pohybem k vodní hladině, kde se stávají snadnou kořistí zmíněných obratlovců (Bethel & Holmes, 1973). Laboratorní experimenty prokázaly, že za tímto chováním stojí s největší pravděpodobností zvýšená hladina 5-HT v nervové soustavě infikovaných korýšů.

Životní cyklus *P. paradoxus* začíná ve střevě obratlovců, kde samice vrtejšů kladou vřetenovitá vajíčka, která odchází společně s trusem ven z těla. Uvnitř oplozeného vajíčka se nachází první larvální stadium, tzv. akantor. Vajíčko s akantorem je požřeno blešivcem *G. lacustris*. V jeho těle se akantor uvolňuje z vajíčka a vyvíjí se v akantelu, která proniká střevní stěnou a usazuje se v tělní dutině. Zde dojde k encystaci a vzniku infekčního stadia – cystakantu, který již disponuje všemi orgány, s výjimkou reprodukčních. Právě blešivci, v jejichž tělních dutinách byla nalezena stadia cystakantů, vykazovali známky neobvyklého chování, kdy při vyrušení vyplouvali na hladinu a tam se přichytili na nejbližší pevný objekt (např. stéblo trávy). Bylo zjištěno, že v nervové soustavě infikovaných blešivců dochází ke vzestupu koncentrace 5-HT až o polovinu oproti normálnímu stavu. Změny byly zaznamenány také přímo ve struktuře serotonergních neuronů (Maynard a kol., 1996). V reakci na toto zjištění byly zdravým blešivcům do nervových uzlin vpraveny injekce 5-HT, což indukovalo chování téměř identické s tím, které lze pozorovat u korýšů nakažených *P. paradoxus*. Rozdíl byl pouze v délce odpovědi, která byla u zdravých blešivců kratší. Nutno zmínit, že 5-HT je kromě jiného zapojen i do reprodukčního chování blešivců – během páření, kdy se jeho hladina zvyšuje, se samec za pomoci gnathopodů přichycuje k samici a v této pozici setrvává i několik dní (viz obr. 8). Toto chování je srovnatelné s tendencí nakažených korýšů uchycovat se na objekty plovoucí na vodní hladině (Helluy & Holmes, 1990). Je tedy zřejmé, že právě serotonin hraje důležitou roli v behaviorální manipulaci vyvolané vrtejši, ačkoliv přesné mechanismy nejsou dosud prostudovány dostatečně do hloubky.



Obr. 8: Samec blešivce uchycen k samici při páření. Stejným způsobem se jedinci nakažení vrtejšem *Polymorphus paradoxus* uchycují k předmětům na vodní hladině (facstaff.cbu.edu, upraveno).

5. Závěr

V této práci jsou shrnuty dostupné poznatky o helmintech, kteří jsou schopni cíleně měnit fenotyp svých hostitelů za účelem usnadnění vlastního přenosu do definitivního hostitele, na němž jsou z hlediska sexuální reprodukce závislí. Manipulaci lze, jak již bylo zmíněno, rozdělit na přímou a nepřímou – toto dělení vychází z orgánových soustav hostitele, se kterými daný parazit interaguje. V praxi se častěji setkáváme s manipulací nepřímou, kde nedochází k bezprostřednímu kontaktu parazita s nervovou tkání hostitele, nejspíše z důvodu nižší energetické náročnosti. U nakažených zvířat pozorujeme změny různého charakteru. Jednat se může o nápadné morfologické změny či o nepřirozené pohybové reakce (např. preference jiných mikrohabitátů než je u daného druhu běžné, nebo zpomalení únikových reakcí v přítomnosti predátora). V některých případech vykazují manipulovaní hostitelé až sebevražedné tendence.

Vědecký i veřejný zájem o fenomén manipulace hostitele parazitickými organismy v posledním desetiletí prudce vzrostl. Ačkoliv se jedná o téma atraktivní jak z hlediska evoluční parazitologie, tak z pohledu molekulární biologie, je nutno podotknout, že především empirický výzkum konkrétních mechanismů manipulace se stále nachází na svém počátku. Díky proteomickým a dalším moderním metodám, které jsou v posledních letech na vzestupu, lze však v dohledné době očekávat v objasnění této problematiky pokroky. Co se manipulátorů z řad helmintů týče, v odborné literatuře jim oproti zástupcům jiných taxonů bývá věnována poměrně malá pozornost – hojně studovaným druhem je v současné době například kokcidie *Toxoplasma gondii*, která se v nemalém množství publikací zabývajících se tímto tématem uvádí jako typický příklad manipulace behaviorálními funkcemi hostitele, a helminti s podobnými schopnostmi se tak často dostávají do pozadí. Manipulační schopnosti parazitických červů byly dosud studovány výhradně u zvířecích hostitelů. Zda jsou helminti schopni podobně jako *T. gondii* ovlivňovat i chování či myšlení člověka, nebylo zatím prozkoumáno.

6. Seznam zkratek

CNS	centrální nervová soustava
DA	dopamin
NES	neuroendokrinní systém
RGH	růstový hormon u potkanů, z angl. rat growth hormone
SEG	subezofageální ganglium
5-HT	serotonin

7. Seznam použité literatury

- Adamo, S. A.** (2002). Modulating the modulators: parasites, neuromodulators and host behavioural change. *Brain Behavior and Evolution*, 60, 370–377.
- Aeby, G.** (2007). Spatial and temporal patterns of *Porites* trematodiasis on the reefs of Kaneohe Bay, Oahu, Hawaii. *Bulletin of Marine Science*, 80, 209–218.
- Aeby, G.** (2015). *Porites* Trematodiasis. *Diseases of Coral* (eds C. M. Woodley, C. A. Downs, A. W. Bruckner, J. W. Porter and S. B. Galloway).
- Aeby, G., & Santavy, D.** (2006). Factors affecting susceptibility of the coral *Montastraea faveolata* to black-band disease. *Marine Ecology-Progress Series*, 318, 103–110.
- Anokhin, I. A.** (1966). Daily rhythm in ants infected with metacercariae of *Dicrocoelium lanceatum*. *Doklady Akademii Nauk SSSR*, 166, 757–759.
- Ataev, G. L., Zhukova, A. A., Tokmakova, A. S., & Prokhorova, E. E.** (2016): Multiple infection of amber *Succinea putris* snails with sporocysts of *Leucochloridium* spp. (Trematoda). *Parasitology Research*, 4, 1–6.
- Bakke, T. A.** (1980). A revision of the family Leucochloridiidae Poche (Digenea) and studies on the morphology of *Leucochloridium paradoxum* Carus, 1835. *Systematic Parasitology*, 1, 189–202.
- Barrett, J., Jefferies, J., & Brophy, P.** (2000). Parasite proteomics. *Parasitology Today*, 16, 400–403.
- Bethel, W., & Holmes, J.** (1973). Altered evasive behavior and responses to light in amphipods harboring acanthocephalan cystacanths. *The Journal of Parasitology*, 59, 945–956.
- Biron, D. G., Marché, L., Ponton, F., Loxdale, H. D., Galéotti, N., Renault, L., Joly, C., & Thomas, F.** (2005). Behavioural manipulation in a grasshopper harbouring hairworm; a proteomics approach. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 272, 2117–2126.
- Brown, S. P., Loot, G., Grenfell, B. T., & Guégan, J. F.** (2001). Host manipulation by *Ligula intestinalis*: accident or adaptation?. *Parasitology*, 123, 519–529.

- Brown, A. F., & Thompson, D. B. A.** (1986). Parasite manipulation of host behaviour: acanthocephalans and shrimps in the laboratory. *Journal of Biological Education*, 20, 121–127.
- Chappell, L. H.** (1995). The biology of diplostomatid eyeflukes of fishes. *Journal of Helminthology*, 69, 97.
- Cheng, T. C., & Wong, A. K. L.** (1974). Chemical, histochemical, and histopathological studies on corals, *Porites* spp., parasitized by trematode metacercariae. *Journal of Invertebrate Pathology*, 23, 303–317.
- Corn, M. L.** (1980). Polymorphism and polyethism in the neotropical ant, *Cephalotes atratus* (L.). *Insectes Sociaux*, 27, 29–42.
- Flegr, J.** (2009). *Evoluční biologie*. Academia, Praha. ISBN 978-80-200-1767-3. str. 357
- Flink, H., Behrens, J. W., & Svensson, P. A.** (2017). Consequences of eye fluke infection on anti-predator behaviours in invasive round gobies in Kalmar Sound. *Parasitology Research*, 116, 1653–1663.
- Galea, I., Bechmann, I., & Perry, V. H.** (2007). What is immune privilege (not)? *Trends in Immunology*, 28, 12–18.
- Garland, J. T., & Daughaday, W. H.** (1972). Feedback inhibition of pituitary growth hormone in rats infected with *Spirometra mansonioides*. *Experimental Biology and Medicine*, 139, 497–499.
- Gopko, M., Mikheev, V. N., & Taskinen, J.** (2015). Changes in host behaviour caused by immature larvae of the eye fluke: evidence supporting the predation suppression hypothesis. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 69, 1723–1730.
- Gorbushin, A. M., & Levakin, I. A.** (1999). The effect of trematode parthenitae on the growth of *Onoba aculeus*, *Littorina saxatilis* and *L. obtusata* (Gastropoda: Prosobranchia). *Journal of the Marine Biological Association of the United Kingdom*, 79, 273–280.
- Grobbelaar, A., Van As, L. L., Van As, J. G., & Butler, H. J.** (2015). Pathology of eyes and brain of fish infected with diplostomids, southern Africa. *African Zoology*, 50, 181–186.
- Helluy, S., & Holmes, J. C.** (1990). Serotonin, octopamine, and the clinging behavior induced by the parasite *Polymorphus paradoxus* (Acanthocephala) in *Gammarus lacustris* (Crustacea). *Canadian Journal of Zoology*, 68, 1214–1220.

- Hébert, F. O., & Aubin-Horth, N.** (2013). Ecological genomics of host behavior manipulation by parasites. *Ecological Genomics*, 169–190.
- van Houte, S., Ros, V. I., & van Oers, M.M.** (2013). Walking with insects: molecular mechanisms behind parasitic manipulation of host behaviour. *Molecular Ecology*, 22, 3458–3475.
- Lafferty, K. D., & Morris, A. K.** (1996). Altered behavior of parasitized killifish increases susceptibility to predation by bird final hosts. *Ecology*, 77, 1390-1397.
- Leung, T. L., Keeney, D. B., & Poulin, R.** (2010). Genetics, intensity-dependence, and host manipulation in the trematode *Curtuteria australis*: following the strategies of others?. *Oikos*, 119, 393–400.
- Levri, E. P., & Lively, C. M.** (1996). The effects of size, reproductive condition, and parasitism on foraging behaviour in a freshwater snail, *Potamopyrgus antipodarum*. *Animal Behaviour*, 51, 891–901.
- Libersat, F., Delago, A., & Gal, R.** (2009). Manipulation of host behavior by parasitic insects and insect parasites. *Annual Review of Entomology*, 54, 189–207.
- LoBue, C. P., & Bell, M. A.** (1993). Phenotypic manipulation by the cestode parasite *Schistocephalus solidus* of its intermediate host, *Gasterosteus aculeatus*, the threespine stickleback. *The American Naturalist*, 142, 725–735.
- Manga-González, M. Y., González-Lanza, C., Cabanas, E., & Campo, R.** (2001). Contributions to and review of dicrocoeliosis, with special reference to the intermediate hosts of *Dicrocoelium dendriticum*. *Parasitology*, 123, 91–114.
- Marcogliese, D. J.** (2004). Parasites: Small players with crucial roles in the ecological theater. *EcoHealth*, 1, 151–164.
- Maynard, B. J., DeMartini, L., & Wright, W. G.** (1996). *Gammarus lacustris* harboring *Polymorphus paradoxus* show altered patterns of serotonin-like immunoreactivity. *The Journal of Parasitology*, 82, 663.
- Moore, J., & Gotelli, N. J.** (1990). A phylogenetic perspective on the evolution of altered host behaviours: a critical look at the manipulation hypothesis. *Parasitism and host behaviour*, 193–233.

- Poinar, G., & Yanoviak, S.** (2008). *Myrmeconema neotropicum* n. g., n. sp., a new tetradonematid nematode parasitising South American populations of *Cephalotes atratus* (Hymenoptera: Formicidae), with the discovery of an apparent parasite-induced host morph. *Systematic parasitology*, 69, 145–53.
- Ponton, F., Lebarbenchon, C., Lefèvre, T., Biron, D. G., Duneau, D., Hughes, D. P., & Thomas, F.** (2006). Parasite survives predation on its host. *Nature*, 440, 756–756.
- Poulin, R.** (1997). *Evolutionary ecology of parasites: From individuals to communities*. Springer, Nizozemsko. ISBN 978-0-412-79370-7. str. 76.
- Poulin, R.** (2000). Manipulation of host behaviour by parasites: a weakening paradigm?. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 267, 787–792.
- Poulin, R.** (2010). Parasite manipulation of host behavior: an update and frequently asked questions. *Advances in the Study of Behavior*, 41, 151–186.
- Robin M., Verble, A. D., Meyer, M. G. K., Stephen, P., & Yanoviak, S. P.** (2012). Exoskeletal thinning in *Cephalotes atratus* ants (Hymenoptera: Formicidae) parasitized by *Myrmeconema neotropicum* (Nematoda: Tetradonematidae). *Journal of Parasitology*, 98, 226–228.
- Robinson, E. J.** (1947). Notes on the life history of *Leucochloridium fuscostriatum* n. sp. provis. (Trematoda: Brachylaemidae). *The Journal of Parasitology*, 33, 467.
- Schmidt-Rhaesa, A.** (2001). The life cycle of horsehair worms (Nematomorpha). *Acta Parasitol*, 46, 151–158.
- Schmidt-Rhaesa, A., Biron, D. G., Joly, C., & Thomas, F.** (2005). Host-parasite relations and seasonal occurrence of *Paragordius tricuspidatus* and *Spiniochordodes tellinii* (Nematomorpha) in Southern France. *Zoologischer Anzeiger – A Journal of Comparative Zoology*, 244, 51–57.
- Seppälä, O., Karvonen, A., & Valtonen, E. T.** (2005). Manipulation of fish host by eye flukes in relation to cataract formation and parasite infectivity. *Animal Behaviour*, 70, 889–894.
- Shaw, J., Korzan, W., Carpenter, R., Kuris, A., Lafferty, K., Summers, C., & Overli, O.** (2009). Parasite manipulation of brain monoamines in California killifish (*Fundulus*

parvipinnis) by the trematode *Euhaplorchis californiensis*. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 276, 1137–1146.

Shaw, J. C., & Øverli, Ø. (2012). Brain-encysting trematodes and altered monoamine activity in naturally infected killifish *Fundulus parvipinnis*. *Journal of Fish Biology*, 81, 2213–2222.

Shik, J., Kaspari, M., & Yanoviak, S. (2011). Preliminary assessment of metabolic costs of the nematode *Myrmeconema neotropicum* on its host, the tropical ant *Cephalotes atratus*. *The Journal of Parasitology*, 97, 958–960.

Spindler, E. M., Zahler, M., & Loos-Frank, B. (1986). Behavioural aspects of ants as second intermediate hosts of *Dicrocoelium dendriticum*. *Zeitschrift für Parasitenkunde*, 72, 689–692.

Thomas, F., Adamo, S. A., & Moore, J. (2005). Parasitic manipulation: where are we and where should we go? *Behavioural Processes*, 68, 185–199.

Thomas, F., Schmidt-Rhaesa, A., Martin, G., Manu, C., Durand, P., & Renaud, F. (2002). Do hairworms (Nematomorpha) manipulate the water seeking behaviour of their terrestrial hosts? *Journal of Evolutionary Biology*, 15, 356–361.

Tomonaga, K. (2004). Virus-induced neurobehavioral disorders: mechanisms and implications. *Trends in Molecular Medicine*, 10, 71–77.

Webster, J. P., Gowtage-Sequeira, S., Berdoy, M., & Hurd, H. (2000). Predation of beetles (*Tenebrio molitor*) infected with tapeworms (*Hymenolepis diminuta*): a note of caution for the Manipulation Hypothesis. *Parasitology*, 120, 313–318.

Wesenberg-Lund, C. (1931). Contributions to the development of the Trematoda Digenea: The biology of *Leucochloridium paradoxum*. *Memoires de l'Académie Royale des Sciences et des Lettres de Danemark, Section des Sciences (series 9)*, 4, 90–142.

Wesolowska, W., & Wesolowski, T. (2013). Do *Leucochloridium* sporocysts manipulate the behaviour of their snail hosts? *Journal of Zoology*, 292, 151–155.

Winberg, S., & Nilsson, G. E. (1993). Roles of brain monoamine neurotransmitters in agonistic behavior and stress reactions, with particular reference to fish. *Comparative Biochemistry and Physiology C*, 106, 597–614.

Yanoviak, S. P., Kaspari, M., Dudley, R., & Poinar, R. (2008). Parasite-induced fruit mimicry in a tropical canopy ant. *The American Naturalist*, *171*, 536–544.