

Univerzita Karlova
Pedagogická fakulta

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2019

Pavλίna Lovašová

Univerzita Karlova

Pedagogická fakulta

Katedra biologie a environmentálních studií

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Toxoplasma gondii

Toxoplasma gondii

Pavλίna Lovašová

Vedoucí práce: RNDr. Lenka Pavlasová, Ph.D.

Studijní program: Specializace v pedagogice

Studijní obor: Biologie, geologie a environmentalistika se zaměřením na vzdělání

2019

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci na téma *Toxoplasma gondii* vypracovala pod vedením vedoucího práce samostatně za použití v práci uvedených pramenů a literatury. Dále prohlašuji, že tato práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Praze dne 6.12. 2019

.....

podpis

Touto cestou chci poděkovat své vedoucí práce RNDr. Lence Pavlasové, Ph.D. za pomoc, připomínky a cenné rady při psaní mé bakalářské práce.

ANOTACE

Bakalářská práce *Toxoplasma gondii* se v úvodní části věnuje obecné historii protozoologického výzkumu, charakteristice prvoka *Toxoplasmy* a jeho stavbě. Další kapitoly jsou věnovány životnímu cyklu *Toxoplasmy*, imunitnímu systému hostitele a jakými reakcemi se hostitelský organismus brání proti *Toxoplasmě*. Stěžejní část práce se zaměřuje na nemoci vyvolané tímto parazitem, farmakologickou terapií a diagnostickým vyšetřením *Toxoplasmy*. Poslední část je věnována vlivu parazita *Toxoplasmy* na chování člověka.

KLÍČOVÁ SLOVA

Prvok, *Toxoplasma gondii*, imunita, nemoc, chování člověka

ANNOTATION

Bachelor thesis *Toxoplasma gondii* in the introductory part is focused on the general history of protozoological research, characteristics of the protozoan *Toxoplasma* and its structure. The following chapters describes the life cycle of *Toxoplasma*, the immune system of the host and what reactions the host organism defends against *Toxoplasma*. The main part of the thesis is focused on diseases caused by this parasite, pharmacological therapy and diagnostic examination of *Toxoplasma*. The last part presents the influence of the parasite *Toxoplasma* on human behavior.

KEYWORDS

Protozoan, *Toxoplasma gondii*, immunity, disease, human behavior

Obsah

1	Úvod	8
2	Historie protozoologického výzkumu	9
3	Charakteristika parazita <i>Toxoplasma gondii</i>	11
3.1	Taxonomické zařazení prvoka <i>Toxoplasma gondii</i>	11
3.2	Stavba <i>Toxoplasmy gondii</i>	12
3.2.1	Buněčná (cytoplasmatická) membrána	12
3.2.2	Jádro (nucleus)	13
3.2.3	Mitochondrie	14
3.2.4	Endoplazmatické retikulum	14
3.2.5	Golgiho aparát (Golgiho komplex)	15
3.2.6	Apikální komplex	15
3.2.6.1	Rhoptrie	15
3.2.6.2	Mikronemy	15
3.2.6.3	Denzní tělíska	16
3.2.6.4	Konoid; polární prstence; subpelikulární mikrotubuly	16
3.2.7	Apikoplast	18
3.2.8	Peroxisomy	18
3.2.9	Acidokalcizomy	18
4	Životní cyklus <i>Toxoplasmy gondii</i>	20
4.1	Nepohlavní (vegetativní) fáze životního cyklu	22
4.1.1	Klidová forma nepohlavní (vegetativní) fáze	23
4.2	Pohlavní (izosporová) fáze životního cyklu	23
5	Imunitní systém hostitele a obranné reakce proti <i>Toxoplasmě</i>	25
5.1	Nespecifická (vrozená) imunita	26

5.2	Specifická (získaná) imunita	26
5.3	Reakce nespecifické (vrozené) imunity hostitele	27
5.4	Reakce specifické (získané) imunity hostitele	28
6	Nemoci vyvolané <i>Toxoplasmou gondii</i>	31
6.1	Vrozená (kongenitální) forma toxoplasmózy.....	31
6.1.1	Chorioretinitida (chorioretinitis).....	31
6.1.2	Hydrocefalus a intrakraniální kalcifikace	32
6.2	Získaná (akvirovaná) forma toxoplasmózy	32
6.2.1	Uzlinová (lymfoglandulární) toxoplasmóza	33
6.2.2	Neurotoxoplasmóza	33
6.2.2.1	Toxoplasmová encefalitida.....	33
6.2.3	Exantemická toxoplasmóza	34
6.3	Epidemiologie a prevence proti toxoplasmóze	34
6.4	Farmakologická terapie při onemocnění toxoplasmózou	35
6.4.1	Farmakologická terapie při oční toxoplasmóze	35
6.4.2	Farmakologická terapie při toxoplasmové encefalitidě.....	36
7	Diagnostické vyšetření <i>Toxoplasmu</i>	38
8	Vliv <i>Toxoplasmu gondii</i> na chování člověka	40
8.1	Sexuální chování u infikovaných osob.....	40
8.2	<i>Toxoplasma</i> a rozvoj schizofrenie	41
8.3	<i>Toxoplasma</i> a deprese	42
8.4	<i>Toxoplasma</i> a výkonostní testy	42
8.5	<i>Toxoplasma</i> a vliv na rozmnožování	42
9	Závěr	43
10	Seznam literatury	44

1 Úvod

Toxoplasma gondii je vícehostitelský (euryxenní) parazit. Poprvé ho popsali v roce 1908 Charles Nicolle a Louis Herbert Manceaux v Tunisku. Tento parazit nese název po hlodavci gundi saharský (*Ctenodactylus gundi*), u kterého byl, právě v roce 1908, parazit popsán. Životní cyklus *Toxoplasmy* je charakteristický střídáním mezihostitele a konečného (definitivního) hostitele, kterým je kočkovitá šelma, nejčastěji kočka domácí. *Toxoplasma gondii* způsobuje onemocnění, zvané toxoplasmóza. Jde o protozoickou zoonózu, která se může šířit několika cestami, a to alimentární, transplacentární, či fekálně-orální. Toxoplasmóza se obecně dělí na formu vrozenou (kongenitální) a získanou (akvírovanou). Nákaza *Toxoplasmou* způsobuje celou řadu onemocnění, která postihují oči, mozek, uzliny, pokožku a mohou způsobit rozvoj mentálních poruch od stavů úzkosti, deprese, až po schizofrenii, či mentální retardaci.

V posledních několika letech došlo, díky technickému rozvoji, k velkému pokroku v oblasti lékařské protozoologie. Dnes již známe životní cykly jednotlivých parazitů i jak takový parazit, velmi detailně, vypadá. Jakými mechanismy se dostává do hostitelského organismu, jak se v něm množí a jakým způsobem pozměňuje hostitelské imunitní reakce ve svůj prospěch. S takovými znalostmi bylo již možné zjistit a popsat, jaká jednotlivá onemocnění parazit *Toxoplasma gondii* vyvolává a jak proti nim, pokud možno efektivně, bojovat.

Tato bakalářská práce pojednává o protozoickém parazitovi *Toxoplasma gondii*. Úvodní část práce se věnuje obecné historii protozoologického výzkumu, dále charakteristice prvoka *Toxoplasmy* a jeho detailnější stavbě. Další kapitoly jsou věnovány životnímu cyklu *Toxoplasmy*, charakteristice imunitního systému hostitele a jakými reakcemi se hostitelský organismu proti *Toxoplasmě* brání. Stěžejní část práce se zaměřuje na nemoci vyvolané tímto parazitem, farmakologickou terapií proti jednotlivým onemocněním a obecnými principy diagnostického vyšetření. Poslední část práce je věnována vlivu *Toxoplasmy gondii* na chování člověka a na rozvoj schizofrenie a deprese.

2 Historie protozoologického výzkumu

Samotný termín „protozoa“ zavedl v roce 1818 německý zoolog a paleontolog Georg August Goldfuss, který žil mezi lety 1782 až 1848. Toto slovo pocházející z řečtiny můžeme rozdělit na předponu „proto-“, čili prvotní a příponu „-zoa“, neboli živá stvoření – zvířata. Termín se začal definitivně používat až v roce 1845, kdy německý anatom, botanik a zoolog Carl Theodor von Siebold tato „živá stvoření“ definoval jako živočichy zjednodušené na úroveň jediné buňky (Hausmann, 1996).

Vedle termínu Protozoa existovalo i mnoho jiných termínů, které se snažily pojmut velkou různorodost organismů. Tak například Infusoria (1760 – 1763) byli nálevníci neboli zvířata z nálevu. Dále Urthiere (1805), jenž byl termín sloužící pro označení nejen nálevníků, ale i jednobuněčných organismů od vyšších rostlin a metazoí. Dále přes Oozoa (1832), Acrita (1861) a další. Dnes hojně užívaným je termín Protista (1866), neboli prvoci, jehož autorem je významný vědec Antony van Leeuwenhoek. Tento holandský vědec je nejen zakladatelem vědecké mikroskopie, ale i objevitelem jednobuněčných organismů a tedy „otcem protozoologie“. Van Leeuwenhoek byl prvním, kdo pozoroval, zaznamenal a popsal prvoky, hlavně nálevníky. K těmto objevům mu dopomohly jeho vlastní sestavené mikroskopy. Vedle van Leeuwenhoeka, zde byli i jiní významní vědci, kteří se zasloužili o popis těchto organismů. Například francouzský vědec Louis Joblot podrobně popsal subcelulární struktury jako jádro, kontraktilní vakuoly a obrvené nálevníky. V roce 1769 pozoroval Nicolas Theodore de Saussure jako první příčné dělení nálevníků. Byl také první, kdo založil klonální kulturu (kultura vzniklá dělením jediného organismu). Důležitým mezníkem bylo období kolem roku 1775, kdy byla poprvé pozorována takzvaná encystace. Jde o děj, kdy dochází k vytváření cyst kolem určitého objektu či parazita. V té době se odstartoval skutečný experimentální výzkum (Hausmann, 1996).

Jedním z nejdůležitějších období ve výzkumu prvoků je 19. století, kdy došlo k rozvoji terminologie a podrobnému taxonomickému výzkumu. K tomuto období se váže jméno francouzského mikropaleotologa – Alcida d'Orbignyho,

který je autorem taxonu Foraminifera. Mezi další vědce téhož období patří Čech Jan Evangelista Purkyně a Němci Theodor Schwann a Matthias Jacob Schleiden, kteří jsou autory teorie protoplazmy. V roce 1845 jsou prvoci definitivně považováni za jednobuněčné organismy (Hausmann, 1996).

S rozvojem techniky se mohli prvoci studovat více do hloubky, a tak i popis jednotlivých organismů byl kvalitnější a detailnější. Díky technickému pokroku tak mohl německý zoolog Richard Hertwig (1845 – 1908) popsat jaderné pochody při konjugaci nálevníků a Francouz Edouard Gérard Balbiani (1823 – 1920) se mohl jako první zabývat genetikou protozoí. Kolem roku 1900 začaly být studovány patogenní a cizopasně druhy. Těmto studiím pomohlo poměrně solidní množství objasněných složitých vývojových cyklů některých patogenních forem. Od té doby se protozoologii dostalo skutečnému uznání, a tak se mohla připojit k ostatním biologickým vědním disciplínám. Dnes patří jednobuněčné organismy k oblíbeným objektům výzkumu a přispívají k novým, dříve neobjasněným pochodům v oblastech jako je biochemie a molekulární biologie (Hausmann, 1996).

3 Charakteristika parazita *Toxoplasma gondii*

Tato bakalářská práce pojednává o parazitickém prvokovi *Toxoplasma gondii*. Všechny charakteristiky popsány v této kapitole, včetně popisu jednotlivých taxonomických kategorií a detailnější anatomické stavby *Toxoplasmy*, budou charakterizovány s přihlédnutím na taxonomické zařazení tohoto prvoka.

3.1 Taxonomické zařazení prvoka *Toxoplasma gondii*

- Doména: Eukaryota
- Říše: Chromista
- Podříše: Alveolata
- Kmen: Apicomplexa
- Třída: Conoidasida
- Podtřída: Coccidiasina
- Řád: Eucoccidiorida
- Čeleď: Sarcocystidae
- Podčeleď: Toxoplasmatinae
- Rod: *Toxoplasma*
- Druh: *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii je jednobuněčný eukaryotický prvok, patřící do říše Chromista. Jde o nově popsanou říši zahrnující tzv. fotoautotrofní organismy, kteří získávají energii ze světla – „foto“ a uhlík z anorganických látek, především z oxidu uhličitého (CO₂) – „autotrofní“. Chloroplasty, tyto organismy, získaly sekundární endosymbiózou, čili pohlcením celé eukaryotické buňky obsahující chloroplast (Rosypal, 2003).

Toxoplasma je po morfologické stránce významná přítomností tzv. apikálního komplexu. Tato morfologicky složitá struktura je společná pro všechny příbuzné organismy patřící do kmene Apicomplexa (podříše Alveolata). Jde, velmi zjednodušeně, o soubor několika organel, sloužících k proniknutí parazita do hostitelské buňky. Apikální komplex bude detailně popsán v kapitole 3.2.6 (Volf, 2007).

Kmen Apicomplexa, zahrnující organismy s apikálním komplexem, se dělí na dvě třídy. Třída Conoidasida, s podtřídou Coccidiasina (kokcidie) a třída Gregarinasida (hromadinky nebo také gregaríny). Významná podskupina Coccidiasina (kokcidie) zahrnuje organismy, u nichž jsou typické všechny tři fáze rozmnožování v rámci životního cyklu. Rozmnožování *Toxoplasmy* bude dále vysvětleno v rámci životního cyklu v kapitole 4 (Volf, 2007).

Toxoplasma patří dále do řádu Eucoccidiorida, s čeledí Sarcocystidae. Jde o jednobuněčné, mikroskopické, vícehostitelské a sporotvorné parazity napadající lidi i domácí zvířata. Pro podčeď Toxoplasmatinae je typická oocysta typu isospora, vycházejí s trusem hostitelů nesporulované (Volf, 2007).

3.2 Stavba *Toxoplasmy gondii*

Parazitičtí prvoci jsou jednobuněčné organismy eukaryotického typu. Jejich velikost je 10-150 mikrometrů. Buňka se obecně skládá z cytoplasmatické membrány (buněčné membrány) a organel vyplňujících vnitřní prostor buňky. Mezi tyto základní organely patří jádro, endoplazmatické retikulum (ER), mitochondrie, Golgiho aparát (též Golgiho komplex) a organely apikálního komplexu.

3.2.1 Buněčná (cytoplasmatická) membrána

Obal eukaryotické buňky *Toxoplasmy* je tvořen třemi vrstvami – vnější buněčné membrány (tzv. jednotkové membrány) a z dvouvrstvého vnitřního membránového komplexu (IMC). Jedinec *Toxoplasmy* má protáhlý „rohličkovitý“ tvar, s předním (anteriorním) pólem a zadním (posteriorním) pólem. Buněčná membrána je 4-10 nanometrů silná, složená z lipidové dvojvrstvy a specifických povrchových a transmembránových proteinů a proteinových komplexů (Jíra, 2009).

Povrchové proteiny jsou u protozoických parazitů – bičivek (Kinetoplastida) a výtrusovců (Apicomplexa), zakotveny v membráně prostřednictvím tzv. glykolipidů. Rozeznáváme 4 třídy těchto glykolipidů: 1. lipofosfoglykany (LPG), charakteristické pro promastigoty leshmanií. 2. proteofosfoglykany (PPGs) nacházející se na povrchu promastigotů a amastigotů

leishamnií. 3. glykosylinositolové fosfolipidy (GIPLs) typické pro některé formy leishamnií a africké trypanosomy *T. brucei*. Čtvrtou třídou glykolipidů jsou tzv. glykosylované fosfatidylinositoly (GPIs), typické pro *Toxoplasma gondii*. Obecnou funkcí GPIs je inserce proteinů v povrchu buněčné membrány. Tato skupina glykolipidů tvoří tzv. GPI kotvy, které mají u parazitů své specifické funkce, mezi které patří částečná ochrana glykokalyxu (viz dále), vnitrobuněčná doprava, či přenos transmembránového signálu v rámci signálních drah (Jíra, 2009).

Buněčná membrána, u prvoků nazývaná též plasmalema, slouží k ochraně před mechanickým a chemickým poškozením, reguluje průnik látek do organismu i ven z organismu. Slouží také ke složitým procesům jako je rozpoznávání cizorodých látek, či adheze k povrchu. Na těchto dějích se velkou měrou podílí i tzv. glykokalyx. Jedná se o složitý povrchový plášť (povlak), pokrývající buněčnou membránu, tvořenou glykoproteiny, glykolipidy a proteoglykany. Transport látek přes buněčnou membránu se uskutečňuje prostou difúzí i prostřednictvím elektricky řízených (napěťově řízených) transmembránových vodíkových kanálů (H⁺-pumpy). Buněčná membrána hraje roli i při spojování buněk ve fázi gamet (tzv. *cell junction*), či u připojování některých struktur k buňce, jako je tomu například u bičíku některých protozoí. Ten však u jedince *Toxoplasmy* není přítomen (Sperelakis, 2012; Jíra, 2009).

3.2.2 Jádro (nucleus)

Nejdůležitější organelou v rámci celé eukaryotické buňky je jádro (*nucleus*). Jádro je řídicím centrem buňky. Je obvykle kulovitého nebo vejčitého tvaru, ohraničeno jaderným obalem, složeným z vnitřní a vnější membrány. Jaderný obal je prostoupen mnoha póry, kterými jádro „komunikuje“ s okolními buněčnými strukturami. Vnější membrána jaderného obalu navazuje na endoplazmatické retikulum – ER (viz 3.2.4). Jádro je vyplněno jadernou plazmou, tzv. karyoplazmou. Ta obsahuje genetickou informaci buňky ve formě DNA, která je tvořena chromozomy. Karyoplazma také obsahuje enzymy řídící biochemické pochody v jádře. Jádro *Toxoplasmy* obsahuje také jádérko (*nucleolus*), které je místem syntézy RNA a prekurzorů ribozomů (Sperelakis, 2012; Madigan, 2012).

3.2.3 Mitochondrie

Mitochondrie mají v buňce svou nezastupitelnou roli, kterou hrají v energetickém metabolismu buňky. Mitochondrie má protáhlý fazolovitý tvar. Je tvořena vnější a vnitřní membránou, mezi kterými je mezimembránový prostor. Vnější membrána je jednoduchá, nezvrásněná, tvořena téměř z poloviny (asi 40 %) lipidy. Propustnost pro ionty je zajištěna membránovými proteiny – poriny. Transport větších molekul je zprostředkován enzymatickým komplexem (TOM komplex).

Vnitřní membrána je silně zvrásněná. Zvrásnění několikanásobně zvětšuje povrch vnitřní membrány. Je tvořena lipidy jen asi z 20 %, zbylých 80 % tvoří proteiny, a to převážně velké multienzymové komplexy dýchacího řetězce, včetně ATP-syntázy, podílející se na tvorbě molekul adenosintrifosfátu (ATP).

Vnitřní prostor mitochondrie vyplňuje mitochondriální matrix, obsahující velkou škálu enzymů, které se podílejí na několika velmi významných biochemických pochodech, které jsou pro správné fungování metabolismu zásadní. Mezi tyto děje patří: citrátový cyklus, který je hlavní „křižovatkou“ v metabolismu buňky. β -oxidace mastných kyselin, která slouží pro odbourávání mastných kyselin. V matrix mitochondrií se odehrává proteosyntéza a replikace mitochondriální DNA (mtDNA) (Sperelakis, 2012; Madigan, 2012).

3.2.4 Endoplazmatické retikulum

Endoplazmatické retikulum (ER) je rozsáhlá soustava váčků a kanálků, která jsou ve spojení s vnější jadernou membránou, mitochondriemi a dalšími organelami a buněčnými útvary. Endoplazmatické retikulum (ER) dělíme na hladké (agranulární) ER a drsné (granulární) ER. Na hladkém ER dochází k syntéze lipidů a steroidních hormonů. Na drsné ER se váží ribozomy, které představují hlavní proteosyntetický aparát, čili místo, kde dochází k syntéze proteinů. Tyto ribozomy však mohou existovat i volně v cytoplazmě, nenavázané na ER (Sperelakis, 2012).

3.2.5 Golgiho aparát (Golgiho komplex)

Golgiho aparát se skládá z mnoha plochých cisteren nacházejících se v blízkosti ER. Svazky těchto plochých cisteren se nazývají diktyosomy. Některá protozoa mají jen jeden velký diktyozom, některá jich mají více. Úkolem Golgiho aparátu je transport váčků (vezikulární transport) do ER a také ven z buňky. Golgiho aparát se podílí na různých modifikacích a úpravách látek obsažených v těchto váčcích. Jedná se o tzv. posttranslační modifikace (Sperelakis, 2012).

3.2.6 Apikální komplex

Apikální komplex je soubor organel a buněčných struktur, které se společně podílejí na stavbě apikomplexního jedince a napomáhají k proniknutí parazita do hostitelské buňky. Do apikálního komplexu řadíme rhoptrie, mikronemy, denzní tělíška, polární prstenec, konoid a subpelikulární mikrotubuly. Jednotlivé složky apikálního komplexu budou detailněji popsány v dalším textu.

3.2.6.1 Rhoptrie

Rhoptrie jsou jedny z typických organel, charakteristické pro pohyblivé formy jedinců, patřících do výtrusovců (Apicomplexa). Jsou označovány jako extruzivní organely, čili struktury, určené k exkreci z buňky. Rhoptrie se vyvíjejí z diktyosomů (viz 3.2.5). Nejčastěji začínají na apikálním pólu a prochází buňkou až k jádru, vyplňují tedy prostor v první polovině buňky. Jejich role je zásadní při invazi hostitelské buňky, kdy se z rhoptrií uvolňují důležité penetrační proteiny označované jako ROP proteiny. Ty se zúčastní nejen na penetraci skrz buněčnou membránu hostitele (ROP1), ale také na výstavbě parazitoformní vakuoly (viz. 4.1) vazbou na cytoskelet hostitelské buňky (ROP5) (Jíra, 2009; Weiss, 2007).

3.2.6.2 Mikronemy

Stejně jako rhoptrie, jsou i mikronemy typické pro pohyblivé formy apikomplexních protozoí. Mikronemy jsou sekreční útvary jejichž obsah se formuje podél endoplasmatického retikula. Vezikuly prochází přes Golgiho aparát a shlukují se na apikálním pólu buňky. Jejich počet je v každém jedinci silně individuální. Proteiny v mikronemách jsou označovány jako MIC proteiny nebo obecně jako adhezíny. MIC proteiny jsou důležité při adhezi a pohybu po buněčné membráně hostitele. Při invazi *Toxoplasmy* asociuje MIC2 protein

s pomocným asociačním proteinem M2AP a vytváří tak komplex MIC2-M2AP, který napomáhá k invazi do hostitelské buňky a rychlému pohybu po cytoskeletárním systému napadené buňky (Weiss, 2007).

3.2.6.3 Denzní tělíska

Denzní tělíska se vyskytují v přední části buňky. Stejně jako rhoptrie a mikronomy, tak i denzní tělíska obsahují sekreční proteiny, které se uplatňují při napadení hostitelské buňky. Proteiny secernované denzními tělísky se označují jako GRA proteiny. Jejich úloha je podrobněji popsána v kapitole 4.1.

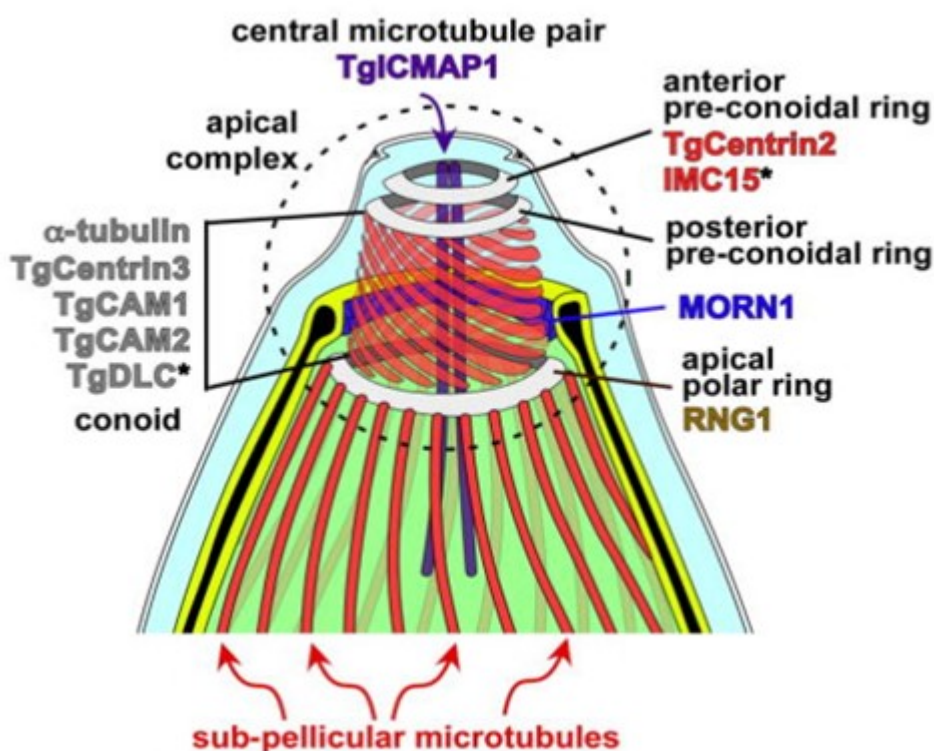
3.2.6.4 Konoid; polární prstence; subpelikulární mikrotubuly

Hlavní složkou apikálního komplexu jsou kromě organel (viz výše) i anatomické struktury, mezi které patří konoid, polární prstence a subpelikulární mikrotubuly. Konoid je zúžený dutý útvar tvořený spirálovitě uspořádanými mikrotubuly. Na přední (apikální) stranu konoidu nasedají dva pre-konoidální prstence nazývané anteriorní pre-konoidální prstenec a posteriorní pre-konoidální prstenec. Na bázi konoidu, čili na jeho zadní (posteriorní) stranu, nasedá tzv. apikální polární prstenec, z něhož vychází 22 subpelikulárních tubulů, které prochází podélně buňkou a sahají až k posteriornímu pólu jedince. Subpelikulární mikrotubuly jsou podrobněji popsány dále v textu (Anderson-White, 2014; Weiss, 2007).

Konoid je tvořen několika proteiny, podílejících se na stavbě celého spirálovitě uspořádaného proteinového komplexu. Mezi tyto proteiny řadíme α -tubullin, Centrin (TgCentrin3), dva kalmodulinové proteiny (TgCAM1, TgCAM2) a lehký řetězec dyneinu (dynein light chain – TgDLC). Dva prekonoidální prstence jsou tvořeny Centrinem (TgCentrin2) a proteinem vnitřního membránového komplexu (IMC15). Kolem konoidu (pod membránou pelikuly) se vyskytuje protein, který se podílí na jaderném dělení a budování dceřiných buněk – MORN1. Apikální polární prstenec je tvořen adhezním proteinem RNG1. Skrz celý konoid prochází pár centrálních mikrotubulů tvořených intrakonoidním mikrotubulárním proteine 1 (TgICMAP1). Začíná na anteriorním pre-konoidálním prstenci a pokračuje přes posteriorní pre-konoidální prstenec, konoid a apikální polární prstenec. Funkce TgICMAP1 není dosud zcela jasná. Je však považován

za důležitý při celkové stabilizaci mikrotubulárního systému v apikálním komplexu. Celý apikální komplex, včetně přítomných stavebních proteinů, je znázorněn na obr. 1 (Anderson-White, 2014; Weiss, 2007).

Subpelikulární mikrotubuly jsou intracelulární trubicovité útvary nacházející se pod cytoplazmatickou membránou. Jednotlivé mikrotubuly jsou tvořeny bílkovinou tubulinem. Ten je tvořen podjednotkami α a β tubulinu. Mikrotubuly jsou v přímém kontaktu s vnitřním membránovým komplexem (IMC). Vzájemná interakce subpelikulárních mikrotubulů s IMC vede k charakteristickému klouzavému pohybu apikomplexních parazitů (Anderson-White, 2014).



Obr. 1: Stavba apikálního komplexu jedince *Toxoplasmy*. Apikální komplex se skládá z anteriorního pre-konoidálního prstence, posteriorního pre-konoidálního prstence, konoidu, apikálního polárního prstence, jednoho páru centrálních mikrotubulů a subpelikulárních mikrotubulů. Barevně jsou vyznačeny proteiny specifické pro danou část apikálního komplexu (Anderson-White, 2014).

3.2.7 Apikoplast

Tato buněčná organela je významnou součástí apikomplexních výtrusovců. Apikoplast, označovaný také jako multivezikulární tělísko, je nefotosyntetizující plastidová organela, nacházející se v blízkosti jádra a mitochondrie. Apikoplast obsahuje protein označovaný jako ACP (*acyl carrier protein*). Ten se podílí na syntéze mastných kyselin. V apikoplastu také probíhá syntéza některých aminokyselin, hemu a železosirných centrech, které se podílí na specifických biochemických reakcích (Madigan, 2012; Jíra, 2009).

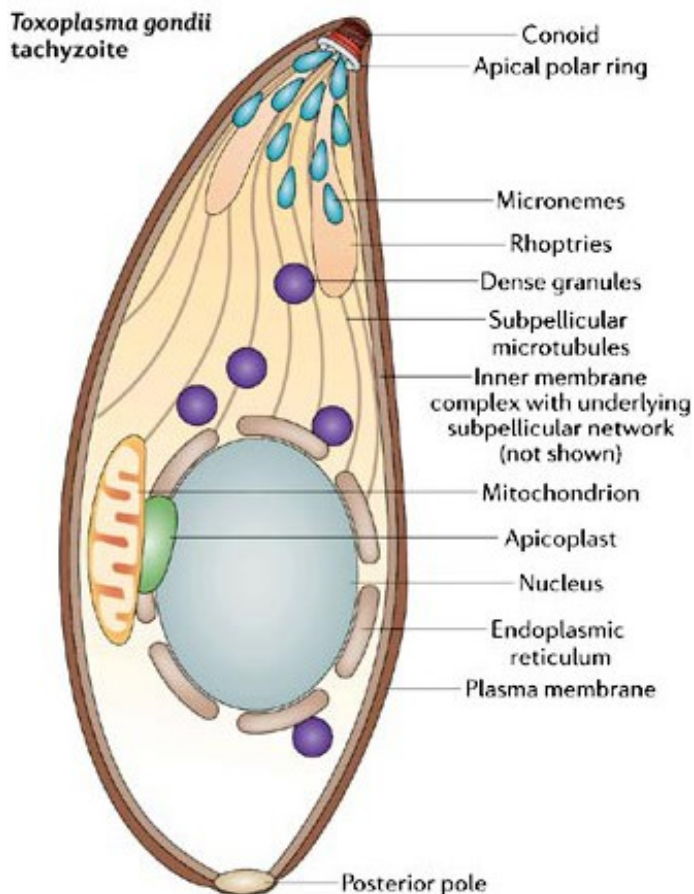
3.2.8 Peroxizomy

Peroxizomy jsou mikrotělíška hojná ve všech živých buňkách. Obsahují několik druhů enzymů, jejichž úkolem je zbavovat buňku škodlivého peroxidu vodíku (H_2O_2). Peroxid vodíku je odbouráván specifickými enzymy (peroxidázy, katalázy), na vodu (H_2O) a kyslík (O_2). V peroxizomu také dochází k degradaci mastných kyselin s velmi dlouhými řetězci. Místem vzniku peroxizomů je endoplazmatické retikulum (Elliott, 2001; Silbernagl, 2016).

3.2.9 Acidokalcizomy

Acidokalcizomy, též označovány jako volutin, či metachromatická granula (polyfosfátová granula), jsou kulaté organely tvořeny kondenzovanými komplexy anorganického polyfosfátu. Dále obsahují ionty vápníku (Ca^{2+}), hořčíku (Mg^{2+}) a zinku (Zn^{2+}). Trofozoiti *Toxoplasmy* mají acidokalcizomy, které obsahují velké množství vápenatých kationtů (Ca^{2+}), což má velký význam při udržování jejich homeostázy (vyrovnanosti vnitřního prostředí) (Weiss, 2007).

Stavba parazitického prvka *Toxoplasma gondii* je zjednodušeně znázorněna na obrázku 2, kde je vyobrazen tachyzoit (trofozoit) – stádium rychle se množícího jedince v organismu mezipřijematele. Stádium tachyzoita (trofozoita) je popsáno v kapitole 4.1. Funkce jednotlivých struktur a organel jsou vysvětleny v textu kapitoly 3.2.

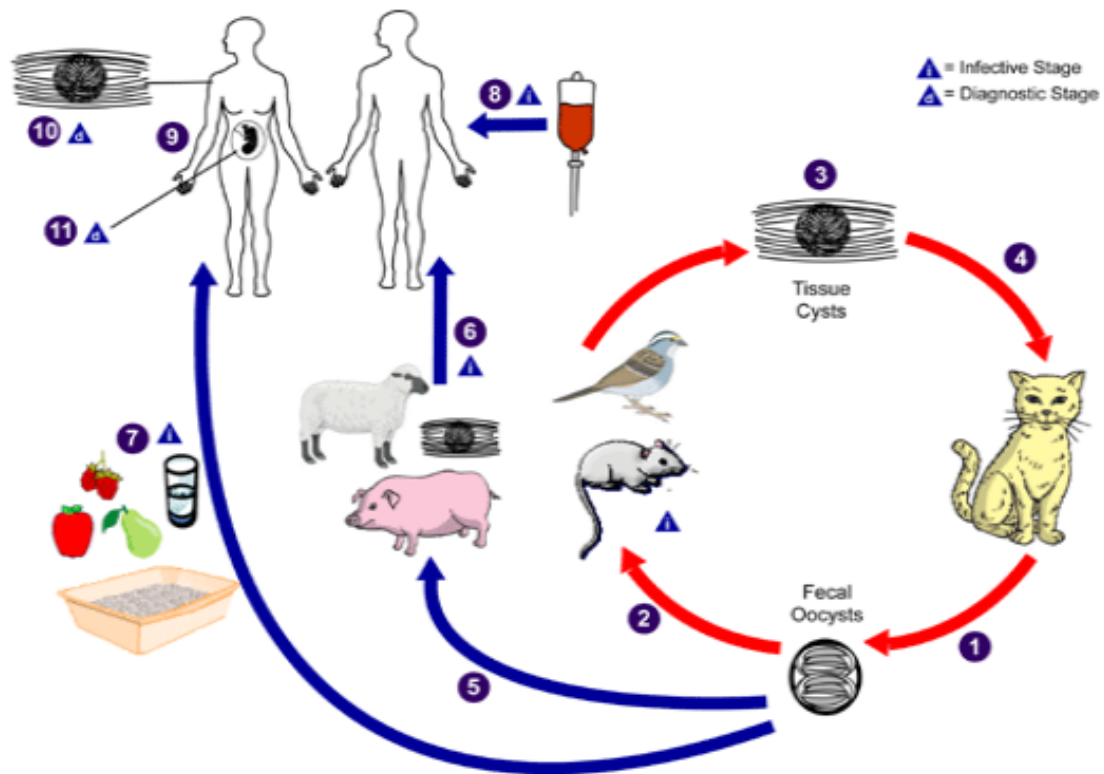


Obr. 2: Stavba parazitického prvka *Toxoplasma gondii* (tachyzoit/trofozoit). Stavba od apikálního (předního) pólu tachyzoita: konoid, apikální polární prstenec, (dva prekonoidální prstence nevyobrazeny), mikronemy (modře), rhoptrie (béžově), denzní tělíska/granule (fialově), subpelikulární mikrotubuly – zmíněný soubor organel tvoří tzv. apikální komplex. Dále vnitřní membránový komplex (IMC) s nevyobrazenou subpelikulární sítí, mitochondrie (žlutooranžově), apikoplast (zeleně), jádro – nucleus (světle modře), endoplazmatické retikulum (hnědě), plazmatické membrána / buněčná membrána (tmavě hnědě) a konečně posteriorní pól. Převzato z: <https://www.nature.com/scitable/topicpage/the-apicoplast-an-organelle-with-a-green-14231555/#>

4 Životní cyklus *Toxoplasmy gondii*

Parazit *Toxoplasma gondii* způsobuje euryxenní (vícehostitelskou), endemickou, protozoickou zoonózu, šířící se alimentární, fekálně-orální, či transplacentární cestou. Prvoka popsali Charles Nicolle a Louis Herbert Manceaux v Tunisku již v roce 1908. O své objevy se zasloužil i český oftalmolog Josef Janků, který v roce 1923 popsal tkáňové cysty tohoto parazita u 11měsíčního chlapce. Životní cyklus byl prvně objasněn až v roce 1970 badatelem W. M. Hutchisonem, který popsal možné mezihostitele i konečné hostitele tohoto parazita. Po složitých mechanismech rozmnožování *Toxoplasmy gondii* se však pátralo ještě dalších 30 let (Jíra, 2009; Hutchison, 1969).

Životní cyklus začíná oocystou, kterou konečný hostitel – kočka domácí, vyloučí v trusu. Na vzduchu oocysta dozrává ve sporocystu. Každá sporocysta obsahuje čtyři sporozoity – infekční formy (viz 4.2). Sporocysty následně pozře mezihostitel (teplokrevný obratlovec, pták, savec). V těle mezihostitele se parazit rychle množí v tzv. trofozoity (viz 4.1). Po pomnožení trofozoiti migrují do centrální nervové soustavy (CNS), svalů, oka, kde probíhá jejich klidová vegetativní fáze ve formě bradyzoitů. Bradyzoiti jsou pozřeni druhým mezihostitelem, například člověkem. Uvnitř organismu mohou bradyzoiti iniciovat tvorbu tkáňové cysty (klidová forma) nebo se mohou měnit na tachyzoity a opět se množit. Definitivním hostitelem jsou kočkovité šelmy, ve kterých probíhá pohlavní fáze životního cyklu, formou schizogonie (merogonie), gamogonie (gametogonie) a sporogonie. Pohlavní fáze životního cyklu je popsána v kapitole 4.2 (Volf, 2007). Životní cyklus *Toxoplasmy gondii* je detailněji znázorněn na obrázku 3.



Obr. 3: Životní cyklus (ŽC) prvoka *Toxoplasmy gondii*. ŽC začíná oocystou, která odchází, spolu s výkaly, ven z těla kočky domácí (1). Oocysta dozrává ve sporocystu, kterou pozře mezihostitel – pták, savec, a tak se nakazí (i) (2). V mezihostiteli se vytvoří tkáňová cysta (zoitocysta) obsahující bradyzoity (3). Mezihostitel je pozřen konečným (definitivním) hostitelem, kterým je kočkovitá šelma, nejčastěji kočka domácí, ve které následně probíhá vznik sporocyst (4). Oocystami se může nakazit i ovce, prase, kráva, v nichž se také vytvoří tkáňová cysta obsahující bradyzoity (i) (5). Maso nakažených zvířat může pozřít člověk, který se tak nakazí (6). Člověk se může také nakazit špinavým, neumytým, či tepelně neupraveným jídlem (i) (7). Další možnou cestou nákazy člověka je krevní transfúze (i) (8). Nakažená matka může nakazit plod transplacentární cestou (9). V těle infikovaného člověka tvoří *Toxoplasma*, stejně jako u jiných živočichů (mezihostitelů), tkáňovou cystu (zoitocystu) (10). Diagnóza se dá stanovit sérologickými testy (10d). Diagnóza vrozených infekcí se dá stanovit detekcí DNA *Toxoplasmy* z plodové vody (11d). Převzato z: <https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/biology.html>

4.1 Nepohlavní (vegetativní) fáze životního cyklu

Životní cyklus *Toxoplasmy* je charakteristický střídáním meziphostitele (teplokrevní obratlovci, ptáci a savci, včetně člověka), tak konečného hostitele (kočkovité šelmy, zejména kočky domácí). Toxoplasmová fáze životního cyklu, tzv. nepohlavní (vegetativní) fáze, probíhá ve tkáních meziphostitelů i konečných hostitelů, kde dochází, již po pár hodinách od nákazy, k tvorbě tkáňových cyst (podrobněji viz 4.1.1). Vegetativní (nepohlavní) formou je tzv. trofozoit (syn. tachyzoit, či endozoit), který se množí procesem endodygonie. Proces je charakterizován dělením jádra mateřské buňky a postupným vznikáním jednotlivých organel dvou dceřiných jedinců. Nejdříve dochází ke vzniku nového Golgiho aparátu, následně jádra, endoplasmatického retikula a v pozdní fázi dělení ke vzniku mitochondrií. Pokud při endodygonii vzniknou pouze dva dceřiní jedinci, proces se označuje jako endodygonický typ množení. Jestliže vzniknou endodygonií více než dva jedinci, proces se označuje jako endopolygonický typ (Nishi, 2008; Hu, 2002; Jíra, 2009).

Tito trofozoiti (tachyzoiti / endozoiti) se uvnitř hostitele vyskytují v tzv. parazitoformních vakuolách (PV). Membrána parazitoformní vakuoly (PVM) pochází z buněčné membrány a částečně i plazmy hostitelské buňky, je však samotným parazitem značně modifikována. Modifikace PVM slouží k získávání živin hostitele a k obraně replikujících se trofozoitů uvnitř parazitoformní vakuoly. K modifikaci membrány přispívají tzv. GRA proteiny, díky nimž je vakuola nefuzogenní endolysosomálním systémem hostitele. Činnost GRA proteinů je pro patogenezi parazita uvnitř hostitele zásadní. Tak například *GRA₆* aktivuje hostitelský nukleární faktor aktivovaných T-buněk (NFAT), konkrétně NFAT₄, který se podílí na signálních drahách imunitní odpovědi a maximalizuje virulenci parazita. *GRA₁₆* a *GRA₂₄* ovlivňují expresní a signální dráhy hostitelských genů ve prospěch parazita. *GRA₁₇* udržuje stabilitu parazitoformní vakuoly (viz výše) a podílí se na přenosu malých molekul z intracelulárního prostředí hostitelské buňky do parazitoformní vakuoly (PV). *GRA₇*, *GRA₂₅* a *GRA₃₉* podporují virulenci narušením signálních drah (podobně jako *GRA₆*). *GRA₂₂* a *GRA₄₁* jsou důležité

proteiny zapojující se do výstupu parazita z hostitelské buňky (Bai, 2018; LaFavers, 2017; Ahn, 2006).

Parazitoformní vakuola se nachází v hostitelské buňce v blízkosti mitochondrií a endoplazmatického retikula (ER). Trofozoiti se v tkáni shlukují do útvaru zvaného pseudocysta, která obsahuje parazity ve fázi dělení. Pseudocysta se tvoří nejčastěji v období akutního stádia infekce, kdy je proces tvorby doprovázen zánětlivými změnami okolní tkáně. Po rozpadu pseudocysty se trofozoiti uvolňují do extracelulárního prostředí hostitele, kde přijímají potřebné živiny endocytózou a nespecifickou pinocytózou (Botero-Kleiven, 2001; Bai, 2018).

4.1.1 Klidová forma nepohlavní (vegetativní) fáze

Klidovou formou v rámci nepohlavní (vegetativní) fáze životního cyklu *Toxoplasmy gondii* je tzv. tkáňová cysta (zoitocysta). Jedná se o infekční stádium, které se nachází v imunitně privilegovaných orgánech (mozek, svaly, oko). Zoitocysta je kryta silnou a elastickou membránou, která ji chrání před mechanickým tlakem. V okolí tkáňové cysty nebývají zánětlivé změny, jako je tomu typické u pseudocysty obsahující trofozoity (viz. 4.1). Zoitocysta obsahuje tzv. cystozoity, kteří jsou, díky svému pomalému způsobu množení, nazýváni bradyzoiti. Bradyzoitů je v zoitocystě odhadem několik set až tisíc (Volf, 2007; Jíra, 2009).

4.2 Pohlavní (izosporová) fáze životního cyklu

Izosporová fáze životního cyklu probíhá v enterocytech konečného hostitele, kterým jsou obecně kočkovité šelmy, nejčastěji však kočka domácí. Ta se nakazí pozřením nakaženého meziphostitele, například myši. Ve střevním epitelu, který je tvořen enterocyty – střevními buňkami, dochází k tzv. merogonii (schizogonii), kdy se jedinec parazitického prvoka, v tomto případě vícejaderný schizont, množí na dva dceřiné jedince. K schizogonii (merogonii) dochází opakovaně 2krát až 3krát. Následně dochází k tvorbě velkých nepohyblivých samičích makrogamet a menších pohyblivých samčích mikrogamet. Proces tvorby gamet se nazývá gamogonie (gametogonie). Splynutím samičí

makrogamety a samčí mikrogamety, procesem syngamie, vzniká diploidní zygota. Ta se transformuje v oocystu. Oocysta se mění procesem sporogonie (sporulace) ve sporoblast, který je prekurzorem sporocysty. Sporulace je u *Toxoplasmy* exogenní, probíhá tedy mimo střevo hostitele. Každá vzniklá sporocysta obsahuje 4 sporozoity (infekční formy). Tímto končí pohlavní (izosporová) fáze biologického cyklu *Toxoplasmy* (Black, 2000; Volf, 2007; Jíra 2009).

Zralí sporozoiti se dostávají výkaly ven z těla kočky. Sporocysty (oocysty) jsou značně odolné. Mimo hostitele jsou, za standardních podmínek, schopny přežít až 18 měsíců (ve vodném prostředí i déle než 1 rok). Sporocysty jsou pohlceny mezihostitelem, ve kterém se rychle množí na trofozoity (tachyzoity). Zde nastává nepohlavní (vegetativní) fáze (viz 4.1) (Jíra, 2009).

5 Imunitní systém hostitele a obrané reakce proti *Toxoplasmě*

Každý živý organismus je denně vystavován mnoha cizorodým látkám (antigenům), které nejsou pro organismus přirozené. Pro přežití takového organismu je nezbytné, aby byl vybaven souborem mechanismů, díky kterým je schopen tyto cizorodé látky – antigeny, účinně blokovat, odstranit, či zabít. Soubor takových mechanismů se nazývá imunitní systém (IS). Imunitní systém každého organismu je charakteristický: 1. obranyschopností před patogenními mikroorganismy, 2. autotolerancí (schopností rozpoznávat vlastní tkáň), 3. imunitním dohledem nad škodlivinami v organismu (mikroorganismy, cizorodé částice, toxiny,...) a za 4. schopností rozpoznávat antigeny a účinně na ně reagovat. Imunitní systém (IS) zabezpečuje dva podtypy imunity, kterými jsou nespecifická a specifická imunita.

Nespecifická imunita (přirozená, vrozená, neadaptivní)

- evolučně starší
- rychlost reakce: minuty
- paměť: ne
- struktura: - buněčná (fagocyty, makrofágy, NK-buňky)
- humorální (komplement, interferony (IFN))

Specifická imunita (získaná, adaptivní)

- evolučně mladší
- rychlost reakce: hodiny/dny
- paměť: ano
- struktura: - buněčná (T-lymfocyty, B-lymfocyty)
- humorální (protilátky, tzv. imunoglobuliny (Ig))

5.1 Nespecifická (vrozená) imunita

Nespecifická imunita je vrozená, každý organismus ji má plně funkční již od narození. Tento druh imunity nemá paměť, proto na setkání s antigenem reaguje vždy stejnými mechanismy. Buňky nespecifické imunity jsou stále přítomny v krvi, proto je reakce tak rychlá (minuty) (Jílek, 2019).

Do buněčné složky nespecifické imunity patří fagocyty, čili neutrofilny (neutrofilní granulární leukocyty) a eozinofily (eozinofilní granulární leukocyty). Dále monocyty, které se po vycestování z krevního řečiště mění na makrofágy) a NK-buňky (*natural killer cells*) (Jílek, 2019).

Do humorální složky nespecifické imunity patří tzv. komplement a interferony (IFN). Komplement je tvořen membránovými a sérovými proteiny účastníci se imunitní odpovědi. Jednotlivé proteiny jsou syntetizovány v játrech, makrofázích a fibroblastech (stavební buňky vazivové tkáně). Interferony (IFN) patří mezi tzv. cytokiny. Jde o velkou skupinu signálních molekul, které zprostředkovávají komunikaci mezi buňkami specifické a nespecifické imunity. IFN se obecně podílí na protivirové obraně. Jednotlivé typy IFN (IFN α , IFN β , IFN γ) jsou secernovány makrofágy, fibroblasty a pomocnými Th1-lymfocyty (viz 5.4) (Jílek, 2019; Kittnar, 2011).

5.2 Specifická (získaná) imunita

Specifická imunita je získaná, adaptivní, fyziologicky se rozvíjí až po narození. Specifická imunita vždy spolupracuje s imunitou přirozenou – nespecifickou. Reakce specifické (získané) imunity je obecně pomalejší než u nespecifické, důvodem je její aktivace až po setkání s antigenem (Jílek, 2019).

Do buněčné složky specifické imunity patří T a B-lymfocyty. T-lymfocyty vznikají v kostní dřeni během prenatálního vývoje a vyžívají v thymu (brzlík). Následně vstupují do krve, kterou jsou transportovány do sekundárních lymfatických orgánů (slezina, mízní uzliny). Tam dochází k setkání se svým antigenem, což má za následek aktivaci T-lymfocytů a rozvoj zánětu. B-lymfocyty vznikají v kostní dřeni a zde také vyžívají. Z kostní dřene jsou transportovány, stejně jako T-lymfocyty, do sekundárních lymfatických orgánů, kde se, po setkání

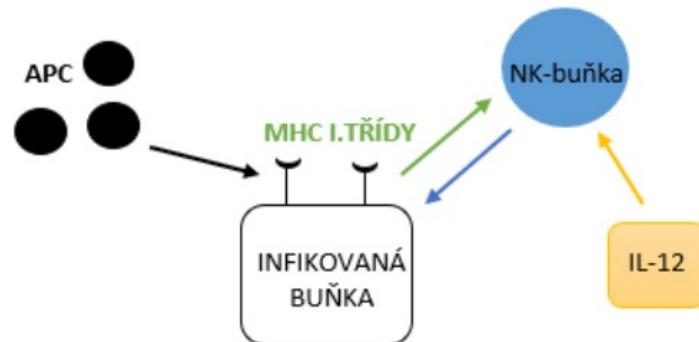
s antigenem, aktivují. Konečným stádiem diferenciací B-lymfocytů je tzv. plazmatická buňka produkující protilátky proti konkrétnímu antigenu nebo toxinu (Jílek, 2019; Kittnar, 2011).

Do humorální složky specifické imunity patří protilátky, tzv. imunoglobuliny (Ig). Imunoglobuliny jsou tvořeny B-lymfocyty (plazmatickými buňkami). Rozeznáváme 5 typů imunoglobulinů (IgG, IgA, IgM, IgD a IgE). Každý typ imunoglobulinu je charakteristický svým působením během specifické (získané) imunitní odpovědi. Obecně mezi tyto odpovědi patří neutralizace toxinů (IgG), aktivace komplementu (IgG, IgM), reakce časně přecitlivělosti, neboli alergie (IgE), opsonizace (označení buněk určených k fagocytóze) (IgG, IgA) (Jílek, 2019; Kittnar, 2011).

5.3 Reakce nespecifické (vrozené) imunity hostitele

Nejčastější vrozenou (nespecifickou) reakcí napadeného hostitele parazitem je extravazace neutrofilů (neutrofilních granulárních leukocytů) z periferie do infikované tkáně. Jedinci *Toxoplasmy* mohou do neutrofilů penetrovat a unikat tak fagocytóze. Infikované neutrofilie *Toxoplasma* nemohou parazita usmrtit, mohou však zpomalit jeho dělení (Jíra, 2009).

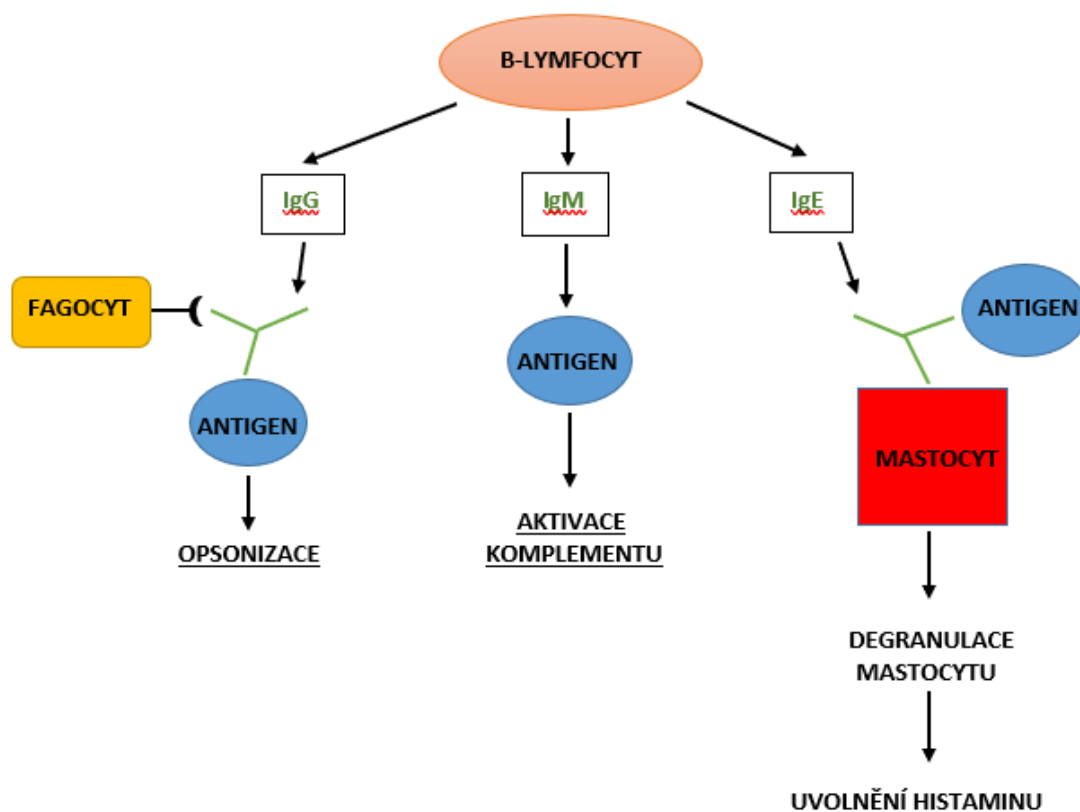
Druhou nejběžnější reakcí vrozené imunity je aktivace NK-buněk (*natural killer cells*). K aktivaci NK-buněk dochází za předpokladu, že jsou rozeznány infikované buňky, které musí mít na svém povrchu malé množství molekul hlavního histokompatibilního komplexu I. třídy (MHC). „Označení“ takto infikovaných buněk se děje za přítomnosti tzv. antigen prezentujících buněk (APC), mezi něž patří B-lymfocyty, monocyty, makrofágy a dendritické buňky. Při této reakci dochází ke spolupráci nespecifické imunity (NK-buňky, monocyty, makrofágy) a specifické imunity (B-lymfocyty). NK-buňky mají v organismu hostitele dva úkoly: likvidovat označené infikované buňky a lyzovat parazita. K lýze parazita NK-buňkou dochází přes interleukin-2 (IL-2), který NK-buňku aktivuje. Aktivaci NK-buněk znázorňuje zjednodušeně obrázek 4 (Chapel, 2018; Jílek 2018).



Obr. 4: Reakce nespecifické (vrozené) imunity na infikovanou buňku prostřednictvím NK-buněk. Infikované buňky jsou označeny pomocí histokompatibilního komplexu I. třídy (MHC I.třídy). Označení se děje za přítomnosti tzv. antigen prezentujících buněk (APC) – černá šipka. Po označení infikovaných buněk dochází k aktivaci NK-buňky – zelená šipka. NK-buňka následně tuto infikovanou buňku zlikviduje – modrá šipka. NK-buňky jsou také aktivovány pomocí Interleukinu 12 (IL-12) – žlutá šipka (Chapel, 2018).

5.4 Reakce specifické (získané) imunity hostitele

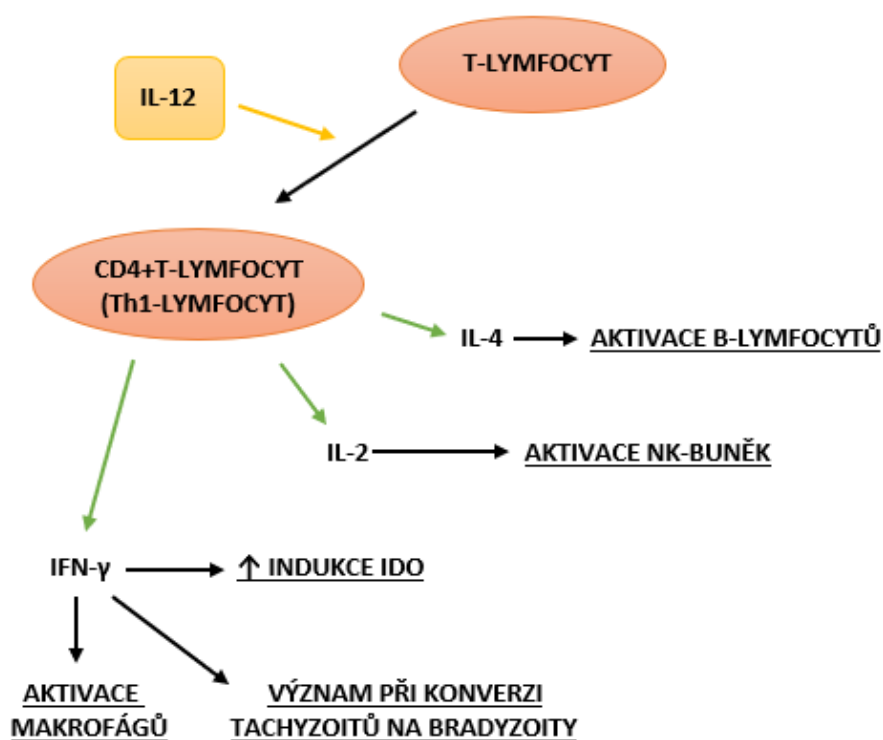
Toxoplasma gondii stimuluje, během infekce v hostiteli, B-lymfocyty k sekreci imunoglobulinů tříd - IgG, IgM a IgE. IgG se vážou na antigeny a současně na fagocyty (prostřednictvím Fc receptorů), jejich působení je tak opsonizační. IgM je první třída imunoglobulinů (protilátka), tvořící se po setkání s antigenem. Úkolem IgM je aktivace komplementu (viz kapitola 5.1), jakožto nejdůležitější humorální složky vrozené imunity. IgE hraje důležitou úlohu v obraně proti parazitům, kde se společně s antigenem, váže na mastocyty (žírné buňky) a tím je aktivuje. Navázání vede k degranulaci mastocytů a uvolnění mediátoru – histaminu. Histamin je jedním z důležitých mediátorů zánětu, který hraje roli při akutní anafylaktické reakci. Podle toho, na jaký receptor se histamin váže, takovou odpověď spustí. Vazbou na H₁-receptor dochází k vazodilataci (rozšíření cév) spojenou se zvýšením permeability cévní stěny a k tvorbě edému. Vazbou histaminu na žaludeční H₂-receptor dochází ke zvýšené tvorbě HCl. Sekrece imunoglobulinů zprostředkovaná B-lymfocyty je zjednodušeně znázorněna na obrázku 5 (Chapel, 2018; Hořejší, 2017; Jílek 2018).



Obr. 5: Sekrece Imunoglobulinů (IgG, IgM, IgE) zprostředkovaná B-lymfocyty. IgG se váže na fagocyt a zároveň na antigen. Následně dochází k opsonizaci. IgM se váže na antigen (cizorodou látku) a dochází k aktivaci komplementu. Poté nastává imunitní odpověď. IgE se váže, spolu s antigenem, na mastocyt (žírnou buňku). Následně dochází k degranulaci mastocytu a uvolnění histaminu (Chapel, 2018).

Stejně jako B-lymfocyty, tak i T-lymfocyty mají nezastupitelnou úlohu během reakcí specifické (získané) imunity. T-lymfocyty spouští produkci interferonu- γ (IFN- γ). IFN- γ je tvořen T-lymfocyty, přesněji CD4+T-lymfocyty, tzv. Th1-buňkami (pomocné T-lymfocyty). Produkce IFN- γ probíhá po stimulaci přes IL-12. IFN- γ je tvořen také NK-buňkami. CD4+T-lymfocyty (pomocné T-lymfocyty) produkují, mimo IFN- γ , také IL-2 a IL-4, které zpětně stimulují B-lymfocyty a NK-buňky, což následně vede k jejich proliferaci a produkci protilátek. Reakce specifické imunity zprostředkovaná T-lymfocyty je znázorněna na obrázku 6 (Chapel, 2018; Krejsek, 2016).

IFN- γ je zásadní v tzv. antitoxoplazmových efektorových mechanismech. *Toxoplasma gondii* potřebuje ke své replikaci esenciální aminokyselinu tryptofan. Aby tělo zabránilo replikaci, čili rozmnožování *Toxoplasmy*, musí tryptofan efektivně a rychle degradovat. Prvním krokem degradace aminokyseliny tryptofanu je její přeměna (oxidace) na N-formylkynurenin. Hlavním enzymem této reakce je indoleamin 2,3-dioxygenáza (IDO). IFN- γ stimuluje k vyšší produkci IDO, čímž dochází k rychlejší degradaci tryptofanu a k následnému útlumu replikace *Toxoplasmy gondii* (Krejsek, 2016; Koolman, 2012; Matouš, 2010).



Obr. 6: Reakce specifické imunity zprostředkované T-lymfocyty. T-lymfocyty se prostřednictvím Interleukinu 12 (IL-12) mění na CD4+T-lymfocyty (Th1-lymfocyty). Ty produkují Interferon- γ (IFN- γ), díky němuž dochází k aktivaci makrofágů a vyšší produkci enzymu Indoleamin 2,3-dioxygenázy (IDO). IFN- γ je také významný při konverzi tachyzoitů na bradyzoity. CD4+T-lymfocyty produkují také Interleukin-4 (IL-4), zodpovědný za aktivaci B-lymfocytů a Interleukinu-2 (IL-2), aktivující NK-buňky (Krejsek, 2016).

6 Nemoci vyvolané *Toxoplasmou gondii*

Předchozí kapitola se zabývala stručným popisem imunitního systému hostitele a také obrannými reakcemi imunity proti *Toxoplasmě*. V této kapitole charakterizují typické onemocnění vyvolané *Toxoplasmou*, nazývané toxoplasmóza. Podle způsobu nákazy můžeme toto onemocnění dělit na dvě formy, lišící se průběhem nákazy a klinickými symptomy. První forma toxoplasmózy je vrozená (kongenitální), je získaná již v prenatálním období. Druhá forma je postnatální (akvirovaná), získaná tedy v průběhu života.

6.1 Vrozená (kongenitální) forma toxoplasmózy

Jedná se o formu toxoplasmózy, která je vyvolána průnikem parazita placentou, během prenatálního vývoje. Jde tedy o infekci ohrožující plod. U této formy toxoplasmózy obecně platí, že čím dříve je plod napaden parazitem, tím větší je jeho poškození. Poškození plodu je nejvyšší během prvního trimestru těhotenství, avšak riziko infekce je „jen“ 10-25 %. Během druhého trimestru klesá závažnost možného poškození plodu, riziko infekce však stoupá na 30-45 %. Ve třetím trimestru je pravděpodobnost nákazy vysoká (60-80 %), nemusí se ale projevit žádné symptomy, ani patologické stavy. Nákazy v prvním trimestru mají, velmi často, za následek porod mrtvého dítěte nebo předčasný potrat. Pokud se porodí dítě živé, trpí takzvanou Sabinovou triádou, popřípadě tetradou. Sabinova triáda je charakteristická třemi patologickými stavy, mezi které je řazena chorioretinitida (chorioretinitis), hydrocefalus a intrakraniální kalcifikace (viz dále). Sabinova tetráda je charakteristická, ještě navíc, výskytem křečů (Maršolková, 2018; Muntau, 2014).

6.1.1 Chorioretinitida (chorioretinitis)

Toxoplasmová chorioretinitida se vyskytuje u 70-90 % pacientů s vrozenou (kongenitální) formou toxoplasmózy, je tedy nejčastěji se vyskytujícím patologickým stavem ze Sabinovy triády (viz 6.1). Chorioretinitida patří mezi tzv. zadní uveitidy. Jde o zánětlivé postižení chorioidey (cévnatky) a retiny (sítnice), doprovázené edémem makuly (žluté skvrny) a zánětem zrakového nervu. Právě edémy makuly patří mezi největší komplikace

chorioretinitidy, vedoucí k ireverzibilní ztrátě zraku, které mohou být spojeny s neurologickými obtížemi, mezi které se řadí epilepsie, křeče a psychomotorická retardace. Toxoplasmová chorioretinitida je doprovázena dalšími očními vadami typu katarakta (šedý zákal), glaukom (zelený zákal) nebo strabismus (šilhavost) (Maršolková, 2018; Melamed, 2009; Jíra, 2009).

6.1.2 Hydrocefalus a intrakraniální kalcifikace

Hydrocefalus je způsoben zvětšením objemu likvoru (mozkomíšního moku) a dilatací, čili rozšířením mozkových komor. Hydrocefalus je doprovázen zvýšením intrakraniálního (nitrolebečního) tlaku, k němuž dochází vlivem větší nadprodukce likvoru nebo poruchou likvorové resorpce. Následkem hydrocefalu je zvětšení objemu lebky nad fyziologickou mez. K jevu dochází již před porodem nebo pár dní po porodu. Jedinci *Toxoplasmy* se soustředí primárně na zrakový orgán, kde způsobují chorioretinitidu (viz 6.1.1) a na mozek, kde způsobují právě hydrocefalus, doprovázen uzavřením postranních komor nebo Silviova kanálu spojující III. a IV. mozkovou komoru (tzv. obstrukční hydrocefalus). Zhruba v 50 až 90 % případů, kdy je mozek napaden toxoplasmózou, dochází k tzv. intrakraniální kalcifikaci (nitrolebeční zvápenatění), kdy se v mozku ukládá nadměrné množství vápníků v podobě vápenatých solí. To má zásadní negativní dopad na mozkovou tkáň a její fungování (Nečas, 2005; Kala, 2005; Jíra, 2009).

6.2 Získaná (akvirovaná) forma toxoplasmózy

K této formě toxoplasmózy dochází postnatálně, tedy v průběhu života jedince. Onemocnění se může projevit v dětském, adolescentním i dospělém věku. Mezi akvirované formy toxoplasmózy řadíme uzlinovou (lymfoglandulární) toxoplasmózu, neurotoxoplasmózu a exantemickou toxoplasmózu. Vedle těchto forem toxoplasmózy patří mezi akvirované formy i toxoplasmová chorioretinitida (viz 6.1.1). Ta je primárně řazena mezi formy kongenitální, může však manifestovat i v pozdějším věku, proto se sekundárně řadí i mezi formy akvirované.

6.2.1 Uzlinová (lymfoglandulární) toxoplasmóza

Onemocnění je nejčastěji doprovázeno subfebrilními teplotami (teplota 37-38 stupňů Celsia), bolestmi svalů a hlavy, malátností a otokem mízních uzlin, a to převážně krčních. Méně často se vyskytuje hepatosplenomegalie, kdy dochází ke zvětšení jater a sleziny. Projevy uzlinové toxoplasmózy v drtivé většině zcela mizí a přechází do latentní fáze již během několika týdnů. Komplikované průběhy akvirovaných forem toxoplasmózy jsou velmi vzácné a dochází k nim zpravidla jen u imunodeficientních pacientů, u kterých se projevuje tzv. neurotoxoplasmóza (Michala, 2005).

6.2.2 Neurotoxoplasmóza

U imunodeficientních pacientů dochází k tzv. reaktivaci latentní toxoplasmózy. Důvodem je snížené množství CD4+ T-lymfocytů pod fyziologickou hodnotu, čímž opětovně propukne infekce. Následně dochází k ruptuře zoitocysty, která obsahuje klidové formy toxoplasmy – cystozoity / bradyzoity (viz 4.1.1). Bradyzoiti přechází do stádia rychle se množících tachyzoitů, kteří se uvolní do okolní tkáně (viz 3.1). Reaktivací latentní toxoplasmózy dochází k neurotoxoplasmóze, kterou představuje tzv. toxoplasmová encefalitida (Michala, 2005; Beneš, 2009).

6.2.2.1 Toxoplasmová encefalitida

Toxoplasmová encefalitida je projevem reaktivace latentní toxoplasmózy u imunodeficientních pacientů. Imunodeficienci nejčastěji způsobuje onemocnění HIV (AIDS). 10 (20)-45 % pacientů s AIDS jsou postiženy toxoplasmovou encefalitou. Nejčastějšími projevy je horečka, bolesti hlavy, křeče, poruchy hybnosti, mentální poruchy a obrny mozkových nervů. Dále jsou pozorovány afázie (ztráta, či porucha řeči), ataxie (porucha koordinace pohybů), dezorientace, apatie a komatózní stavy. Mentální poruchy jsou pozorovány až u 60 % nemocných. Toxoplasmová encefalitida postihuje různé oddíly CNS, nejčastěji bazální ganglia, či kortikomedulární spojení hemisfér. U 1/5 pacientů s toxoplasmovou encefalitou jsou postiženy i jiné orgány mimo CNS, nejčastěji srdce a plíce (Michala, 2005; Jíra, 2009; Beneš, 2009).

6.2.3 Exantemická toxoplasmóza

Jde o vzácnou formu akvirované toxoplasmózy. Počátky nemoci se projevují horečkou, únavou, nevolností a bolestmi kloubů a svalů. Nejvýraznějším symptomem je vyrážka objevující se nejčastěji na dlaních a chodidlech. Sekundárně se může projevit adenopatie, čili obecné, blíže nediagnostikované onemocnění štítné žlázy a splenomegalie (zvětšení sleziny) (Jíra, 2009).

6.3 Epidemiologie a prevence proti toxoplasmóze

Toxoplasmóza, onemocnění vyvolané parazitem *Toxoplasma gondii*, se vyskytuje po celém světě, její výskyt tak není prakticky ničím omezen. Vyšší výskyt je zaznamenán v zemích, kde je obecně nižší míra hygieny a hygienických návyků. S vyšším výskytem toxoplasmózy úzce souvisí i vyšší konzumace syrového, či nedostatečně tepelně upraveného masa, jako je tomu například ve Francii. V Evropských zemích má cca 10-60 % obyvatelstva vytvořené protilátky. U obyvatel České republiky je přítomnost protilátek, tzv. séropozitivita, závislá na pohlaví. U žen je to 34,1 %, u mužů méně (26,3 %). U imunodeficientních osob s HIV+ je výskyt toxoplasmózy vyšší. Prevalence u HIV+ žen je 42,7 %, u HIV+ mužů 42,8 % (Tomková, 2008).

U české populace gravidních žen je prevalence od 20,1 % do 44,8 %. Nejvíce hlášenými případy toxoplasmózy za posledních dvacet let je uzlinová (lymfoglandulární) forma toxoplasmózy. Ta se vyskytuje u 73,7 % případů. Druhou nejčastější formou je akutní primární infekce (tzv. primoinfekce) v graviditě, vyskytující se u 4 % případů. Oční forma toxoplasmózy – chorioretinitida je u 3,7 % případů. Nejméně případů souvisí s vrozenou (kongenitální) formou toxoplasmózy, která má prevalenci 0,4 %, což činí cca 90 infikovaných dětí ročně (Gelenecky, 2017; Michala, 2005).

Nejúčinnější a nejspolehlivější prevencí proti onemocnění *Toxoplasma* je pravidelná a důkladná hygiena a dostatečná tepelná úprava masných pokrmů, a to zejména vepřového, skopového a králíčího masa. Teplota tepelné úpravy by neměla klesnout pod 65-70 stupňů Celsia. Dále je důležité, během přípravy pokrmů, důkladně umývat syrovou zeleninu, ovoce a použité kuchyňské náčiní.

Důležité je také pravidelné a důkladné mytí rukou, a to jak při vaření, tak po práci na zahradě, na které se mohly vyskytovat kočky. Majitelé koček by měli být zvláště opatrní při kontaktu s kočičími výkaly, například při uklízení. Mezi rizikové faktory patří nejen nedostatečně tepelně upravené suroviny a kontakt se zemí, ale i cestování do zemí s nízkou mírou hygieny (Michala, 2005; Jíra, 2009).

6.4 Farmakologická terapie při onemocnění toxoplasmózou

Pokud se u člověka toxoplasmóza vyskytne, jde s ní, do určité míry, bojovat, a to farmakologickou terapií. Ta se nasazuje individuálně, podle formy toxoplasmózy. U některých forem ale farmakologická terapie neexistuje. Takovým případem je například uzlinová (lymfoglandulární) toxoplasmóza (viz 6.2.1) patřící mezi získané (akvirované) formy toxoplasmózy. Uzlinová toxoplasmóza nevyžaduje specifickou léčbu, protože sama přechází do celoživotní latentní fáze (Michala, 2005).

6.4.1 Farmakologická terapie při oční toxoplasmóze

Terapie je důležitá při oční toxoplasmóze (chorioretinitida), tedy u kongenitální formy toxoplasmózy, kdy se nasazuje pyrimethamin v kombinaci se sulfadiazinem. Tato kombinace farmak je obecně nejpoužívanější farmakologickou terapií při onemocnění toxoplasmou. Při léčbě chorioretinitidy je také významný klindamycin. První volbou terapie je pyrimethamin v kombinaci se sulfadiazinem. Pyrimethamin v dávce 100 mg 1. den, dále 25-50 mg/den. Sulfadiazin se podává v dávce 2-4 g/den ve čtyřech dávkách + kyselina listová (5-10 mg 2-3 x týdně). Druhou volbou je klindamycin (1,2 g/den ve čtyřech dávkách) (Boščíková, 2016; Jíra, 2009; Beneš 2009).

Pyrimethamin je selektivní inhibitor dihydrofolátreduktázy (viz dále). Prodává se pod obchodními značkami Daraprim, Chloridin, Malocide. Podává se vždy s léčivými zvyšující jeho účinek. Takovými léčivými je nejčastěji, již zmíněný sulfadiazin, dále kotrimoxazol nebo spiramycin. Nežádoucími účinky pyrimethaminu jsou gastrointestinální potíže, trombocytopenie, či granulocytopenie, tedy stavy, kdy se sníží množství trombocytů (krevních

destiček) nebo neutrofilů (granulárních leukocytů) v krvi. Druhým léčivem je sulfadiazin, který se prodává pod značkami Adiazin, Cremodiazine, Debenal a další. Podává se vždy v kombinaci s pyrimethaminem. Nežádoucí účinky sulfadiazinu jsou gastrointestinální potíže, alergické kožní reakce, porucha funkce jater a ledvin. Třetím léčivem, které se nasazuje proti oční toxoplasmóze je klindamycin (Cleocin, Dalalcin C, Klimicin a další). Jedná se o bakteriální antibiotikum, které u apikomplexních parazitů inhibuje syntézu proteinů v apikoplastu. Klindamycin inhibuje peptidyltransferázu důležitou při translačním procesu na ribozomech. Mezi nežádoucí účinky se řadí kožní alergie, či poškození jater (Jíra, 2009).

6.4.2 Farmakologická terapie při toxoplasmové encefalitidě

Při toxoplasmové encefalitidě (viz 6.2.2.1), ke které dochází reaktivaci latentní toxoplasmózy (u imunodeficientních pacientů), se doporučuje stejná kombinace farmak, jako je tomu u chorioretinitidy (pyrimethamin + sulfadiazin). Jako alternativum se podává klindamycin a atovakvon. První volbou terapie je pyrimethamin v dávce 150-200 mg 1. den, dále 75-100 mg/den. Sulfadiazin v dávce 4-6 g/den ve čtyřech dávkách + kyselina listová (10-15 mg/den). Alternativou je klindamycin v dávce 2,4 g/den ve čtyřech dávkách. Kombinovat můžeme s atovakvonem v množství 750 mg denně po dobu 8 týdnů (Boštíková 2016; Jíra, 2009; Beneš, 2009).

Atovakvon (Mepron, Wellvone) se podává jako širokospektrální antiprotozoikum, inhibující syntézu ATP v rámci mitochondriálního transportu elektronů. Působí na endozoity (trofozoity) i na zoitocysty (tkáňové cysty) *Toxoplasmy* (4.1 a 4.1.1). Nežádoucími účinky jsou anémie, hypotenze (snížený krevní tlak) a gastrointestinální potíže. Účinky atovakvonu snižují antibiotika typu tetracyklin, rifabutin a další (Jíra, 2009).

Vše „pro“ má i své „proti“. Ani farmakologická terapie proti toxoplasmóze není výjimkou. Pyrimethamin se hojně využívá při léčbě chorioretinitidy a toxoplasmové encefalidity. Nasazuje se u novorozenců s příznaky nemoci i u gravidních žen. Bohužel však působí na organismus pacienta, stejně jako ostatní farmaka, také po negativní stránce. Pyrimethamin blokuje enzym

dihydrofolátreduktázu. Tento enzym je zodpovědný za přeměnu (redukci) kyseliny listové na účinný tetrahydrofolát (THF), neboli kyselinu tetrahydrolistovou. THF slouží v těle jako důležitý kofaktor enzymů podílejících se na syntéze purinů, pyrimidinů, čili na syntéze DNA. Dále je také součástí enzymů, které regulují dělení buněk. Nasadí-li se tedy, v rámci terapie, pyrimethamin, může docházet v lidském organismu k mnoha patologickým stavům. Důvodem je následný deficit THF v těle. Mezi patologické stavy patří megaloblastická anémie, záněty sliznice jazyka, sterilita. U starších osob se mohou projevit neuropsychické poruchy, například deprese nebo degenerace míchy. Zvláště velké nebezpečí hrozí těhotným ženám, respektive plodu, u kterého může dojít k vývojovým vadám neurální trubice. Je tedy velmi důležité, aby se v rámci terapie, která obsahuje pyrimethamin, podávaly rovněž syntetické preparáty kyseliny listové, například Acidum folicum, Folate De Calcium a další (Stránský, 2011; Koolman, 2012; Jíra, 2009).

7 Diagnostické vyšetření *Toxoplasmy*

Infekce vyvolaná *Toxoplasmou* je nejčastěji diagnostikována nepřímo, tedy na základě vyšších hladin imunoglobulinů (protilátek) v séru, v tekutině ze zadní komory očí, či z pupečnickové krve. Pro akutní infekci v těhotenství je typická vysoká hladina imunoglobulinů (protilátek) třídy IgA, IgM a IgG, eventuelně IgE (viz 5.2). Charakteristickým rysem je prudký nárůst IgA a IgM, pozvolný nárůst je pozorován jen u IgG. Po odeznění akutní fáze infekce IgA a IgM pozvolně klesají, IgG zůstávají zvýšené. Vyšší hladina protilátek se obecně vyskytuje od 2. týdne od infekce, maximálních hodnot dosáhnou kolem třetího měsíce, poté postupně klesají. Ve vyšších hodnotách však mohou přetrvávat měsíce i roky, což značně diagnózu akutní infekce komplikuje (Hejnar, 2001; Michala, 2005).

Nejspolehlivějším markerem (ukazatelem) akutní infekce je imunoglobulin M (IgM), neboť se jeho vyšší hladina objeví ve vzorku jako první. Imunoglobulin A (IgA) je spíše „jen“ důležitým potvrzovacím znakem akutní infekce. Ke stanovení specifických protilátek – imunoglobulinů, se používají některé diagnostické metody jako imunoenzymatická metoda ELISA (*Enzyme-Liked Immunosorbent Assay* – enzymová imunosorpční analýza), či imunosorbentní aglutinace, též imunosorpční aglutinační test (ISAGA), popřípadě opakované kvantitativní stanovení imunoglobulinů IgM a IgG (Hejnar, 2001; Jíra, 2009).

Kongenitální (vrozená) toxoplasmóza se diagnostikuje komplikovaněji. Důvodem je fakt, že u novorozenců není ještě plně vyvinuta tvorba protilátek. Například imunoglobulin M (IgM) se tvoří jen asi u poloviny infikovaných dětí, proto je vhodné kontrolovat hladiny imunoglobulinů třídy A (IgA), které jsou pozitivní u všech infikovaných dětí. Pro diagnostiku infekce plodu se využívá izolace *Toxoplasmy* nebo detekce toxoplasmové DNA z plodové vody, či z krve plodu. K tomu se využívá metody polymerázové řetězové reakce (PCR). Tato metoda se využívá ve chvíli, kdy nelze nebo lze jen těžko, prokázat přítomnost parazita mikroskopicky nebo kultivací. Metoda PCR tedy pouze objasní, zda je parazit ve vyšetřovacím materiálu, v tomto případě v plodové vodě nebo v krvi, přítomen, či nikoliv. Náročnější, dražší, avšak spolehlivější diagnostickou

metodou, pro vyšetření kongenitální toxoplasmózy, je tzv. Western Blot, kdy se vyšetřují párová séra matka/plod nebo matka/novorozeneček (Hejnar, 2001; Boštíková 2016).

U oční toxoplasmózy (chorioretinitidy) bývají sérové hladiny protilátek (imunoglobulinů) obecně nižší. Lokální procesy nevyvolávají takové systémové odpovědi, jako je tomu například u akutní infekce (viz výše). Oční toxoplasmóza se vyšetřuje tzv. komplementfixační reakcí (KFR) (Hejnar, 2001; Michala 2005).

K obecně nejpoužívanějším (rutinním) metodám pro diagnostiku *Toxoplasmy* patří v České republice již zmíněná enzymová imunosorpční analýza (ELISA), imunosorpční aglutinační test (ISAGA), různé metody kvantitativního stanovení imunoglobulinů, metoda polymerázové řetězové reakce (PCR), či komplementfixační reakce (KFR). K méně častým metodám patří například nepřímá imunofluorescence (NIFR). Její nevýhodou je náročnost na laboratorní vybavení a subjektivní hodnocení (Boštíková, 2016; Jíra, 2009).

8 Vliv *Toxoplasmy gondii* na chování člověka

Již řadu let se vedou u nás i ve světě mnohé studie zabývající se vlivem *Toxoplasmy* na chování svého hostitele. Obecným cílem parazita je dostat se do svého konečného (definitivního) hostitele, v něm se rozmnožit a následně hostitelský organismus opustit. Stejný cíl má i zmíněný parazit *Toxoplasma gondii*. U organismu napadeného (infikovaného) *Toxoplasma* byl pozorován tzv. fatální fenomén přitažlivosti (*fatal attraction phenomenon* – FAP). FAP byl nejvíce pozorován a zkoumán u laboratorních myší a potkanů. Při FAP dochází u infikovaných zvířat ke změně nativního strachu z pachu koček na přitažlivost k tomuto pachu. Následkem zmíněného fenoménu je fakt, že se infikovaný organismus (např. krysa) stává snadnější kořistí pro kočku. Ta svou kořist polapí, pozře a parazit se tak objeví ve střevě kočky, čili ve svém definitivním hostiteli, kde se může pomnožit. Mechanismus FAP spočívá v procesu demethylace specifických promotorů genů v amygdale. Podněty, které tak za normálních okolností spouští (aktivují) obvody související se strachem, nyní spouští i obvody související se sexuálním vzrušením. Souvislost mezi strachem a sexuálním vzrušením byla pozorována také u lidí. O *Toxoplasmě* a jejímu vlivu na sexuální chování u člověka se podrobněji věnuje následující kapitola (Flégr, 2017).

8.1 Sexuální chování u infikovaných osob

O vlivu *Toxoplasmy* na sexuální chování člověka bylo napsáno již mnoho studií. V České republice se touto problematikou nejvíce zabývá evoluční biolog a parazitolog, Jaroslav Flégr a jeho tým. V jedné jeho konkrétní studii s názvem: „Zvyšuje infekce *Toxoplasmy* sexuální masochismus a submisivitu?“ (*Does Toxoplasma infection increase sexual masochism and submissiveness?*), dochází Jaroslav Flégr k závěru, že osoby infikované *Toxoplasma* vykazují, v rámci sexuálního chování, obecně vyšší sklony k nekonvenčním sexuálním praktikám typu BDSM. Infikovaní jedinci také preferují, ve svých fantaziích, sexuální ponižení a obecně masochistické sklony. S podobnými výsledky přichází i o rok starší studie s názvem: „Vztah *Toxoplasma* infekce a sexuální přitažlivosti ke strachu, nebezpečí, bolesti a submisivitě.“ (*The Relation of Toxoplasma Infection and Sexual Attraction to Fear, Danger, Pain, and Submissiveness*). I v této studii

vykazují infikované subjekty větší sklony k BDSM, násilí a fetišismu (Flégr, 2017; 2016).

Zajímavostí však zůstává fakt, že přestože se u infikovaných osob vyskytují tyto sexuální fantazie prokazatelně více, reálně tyto sexuální činnosti více praktikují osoby neinfikované. Dalo by se tedy závěrem říci, že infikovaná osoba o těchto praktikách obecně více fantazíruje. Nicméně není doposud vědecky doložitelné, že by taková osoba skutečně a reálně, vlivem nákazy *Toxoplasmou*, více tíhla k masochismu a obecně k sexuálním praktikám BDSM (Flégr, 2017; 2016).

8.2 *Toxoplasma* a rozvoj schizofrenie

Toxoplasmová infekce je spojována se schizofrenií již celou řadu let. Za tu dobu se provedlo mnoho epidemiologických, neuropatologických, neurofyziologických a farmakologických vědeckých studií, které potvrzují úzký vztah mezi Toxoplasmovou infekcí a rozvojem schizofrenie, jakožto duševní poruchy. Jeden z hlavních mechanismů, kterým k rozvoji schizofrenie dochází, bude popsán dále v textu (Flégr, 2017).

V kapitole 4.1.1 byla popsána klidová forma vegetativní fáze životního cyklu *Toxoplasmy gondii*. *Toxoplasma* ve svém mezipřenositeli přechází do klidové formy, kdy v imunitně privilegovaných orgánech (mozek, svaly, oko) vytváří tkáňové cysty (zoitocysty), které obsahují bradyzoity. Tato klidová (latentní fáze) může u člověka trvat celou řadu let. Důležité je však zmínit, že jedinci *Toxoplasmy*, obsahují 2 specifické řídicí geny kódující enzym tyrosinhydroxylázu. Tyto geny se nazývají AaaH1 a AaaH2 (*Aromatic amino acid hydroxylase 1 a 2*). Enzym tyrosinhydroxyláza katalyzuje přeměnu L-tyrosinu na L-dihydroxyphenylalanin (L-DOPA). Tato reakce je zásadní při syntéze dopaminu a následné syntéze katecholaminů, čili noradrenalinu a adrenalinu. Je-li vylučováno větší množství těchto řídicích genů pro tyrosinhydroxylázu, dochází k větší syntéze dopaminu. Zvýšená hladina dopaminu v některých oddílech mozku, kterými jsou *corpus striatum*, či spodní část středního mozku – ventrální tagmentální oblast (VTA), vede k 2,7krát větší pravděpodobnosti rozvoje

schizofrenie, či k symptomům, které schizofrenii doprovází (Afonso, 2017; Flégr, 2017; Gaskell, 2009).

8.3 *Toxoplasma* a deprese

Jednou z reakcí specifické (získané) imunity je tzv. antitoxoplasmový efektorový mechanismus, jehož principem je zajištění rychlé degradace tryptofanu, čímž se zablokuje replikace *Toxoplasmy*. Pochod byl podrobněji popsán v kapitole 5.4. Bohužel má tento děj i svou nevýhodu. Pokud začne v organismu docházet k rychlejší degradaci tryptofanu (na N-formylkynurenin), zablokuje se biosyntéza 5-hydroxytryptofanu (5-HTP), který je prekurzorem pro vznik serotoninu. Nedostatek serotoninu může vést u člověka k rozvoji duševních poruch a depresí (Flégr, 2013).

8.4 *Toxoplasma* a výkonnostní testy

Nejnápadnější rozdíly mezi infikovanými a zdravými osobami byly pozorovány v rámci výkonnostních testů, konkrétně v měření rychlosti reakce na určitý podnět. U nakažených osob (žen i mužů) se zjistily prodloužené reakční časy oproti zdravým osobám. Bylo zjištěno, že infikované osoby vykazují 2,6x vyšší pravděpodobnost, že budou obětí dopravní nehody, bez ohledu na to, v jaké roli se budou právě nacházet, čili zda budou jako řidiči, či chodci. Podobná studie byla provedena na 3 900 vojenských řidičích, u kterých bylo zjištěno, že infikovaní řidiči (Rh negativní) mají 6x vyšší riziko autonehody, než řidiči nenakažení (Flégr, 2016).

8.5 *Toxoplasma* a vliv na rozmnožování

Ženám, které byly nakaženy krátce před otěhotněním, se rodí častěji synové, než ženám, které jsou nakaženy již delší dobu, těm se naopak rodí více dcery. Studie ukázaly, že poměr mezi mužským a ženským pohlavím u novorozenců, silně koreluje s výskytem toxoplasmózy u infikovaných gravidních žen v jednotlivých státech. Tedy ženy nakažené již v dětství, rodí kvantitativně více novorozenců s ženským pohlavím. Děti takto nakažených žen vykazují, v prvních letech života, obecně pomalejší psychomotorický vývoj, než děti narozené zdravým (nenakaženým) matkám (Flégr, 2016).

9 Závěr

Cílem této bakalářské práce bylo popsat parazitického prvoka *Toxoplasma gondii*. Úvodní kapitola se věnovala stručné historii protozoologického výzkumu. Byli zmíněni nejvýznamnější vědci, kteří se zasloužili o rozvoj nejen protozoologie, ale i vědy a vědeckých výzkumů obecně. O popis prvoka *Toxoplasmy* se v roce 1908 zasloužili dva vědci - Charles Nicolle a Louis Herbert Manceaux. V další kapitole bylo popsáno taxonomické zařazení *Toxoplasmy*, včetně velmi stručné charakteristiky jednotlivých taxonomických skupin. Kapitola se dále věnovala popisu jednotlivých organel a buněčných struktur, včetně detailnějšího popisu apikálního komplexu, jakožto dominantního znaku, charakteristického pro parazity z kmene Apicomplexa. Další kapitoly se věnovaly popisu životního cyklu a detailnější charakteristice jednotlivých fází tohoto cyklu. Práce dále seznamuje s imunitním systémem hostitele a základními reakcemi, kterými se napadený hostitel brání proti infekci.

Stěžejní část práce seznamuje s jednotlivými nemocemi, které parazit *Toxoplasma* vyvolává a možnostmi, jak se proti takovým onemocněním bránit v rámci farmakologické terapie. Dále byla stručně popsána epidemiologie a prevence proti nákaze. V této části jsem popsala i diagnostické vyšetření *Toxoplasmy*, včetně nejpoužívanějších metod, které se v diagnostice *Toxoplasmy* využívají.

Poslední část práce seznamuje s vlivem *Toxoplasmy* na chování člověka. Jak ovlivňuje sexuální chování u infikovaných osob, jaký má vliv na rozmnožování a také jak dochází, vlivem *Toxoplasmy*, k rozvoji schizofrenie, či deprese.

10 Seznam literatury

AFONSO, Cristina. Toxoplasma-induced changes in host risk behaviour are independent of parasite-derived AaaH2 tyrosine hydroxylase. In: <https://www.nature.com/> [online]. SCIENTIFIC REPORTS. 23 October 2017. [cit. 30.11.2019]. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-13229-y>

AHN, Hye-Jin. Interactions between secreted GRA proteins and host cell proteins across the parasitophorous vacuolar membrane in the parasitism of *Toxoplasma gondii*. In: <https://www.e-sciencecentral.org> [online]. The Korean Journal of Parasitology 2006 December 20 [cit. 16.10.2019]. Dostupné z: <https://www.e-sciencecentral.org/articles/SC000010519>

ANDERSON-WHITE, Brooke. Cytoskeleton assembly in *Toxoplasma gondii* cell division. In: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles> [online]. Int Rev Cell Mol Biol., 23 Jun 2014. [cit. 9.11.2019]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4066374>

BAI, Meng-Jie. Functional Characterization of Dense Granule Proteins in *Toxoplasma gondii* RH Strain Using CRISPR-Cas9 System. In: <https://www.frontiersin.org/articles/> [online]. Front. Cell. Infect. Microbiol., 28 August 2018 [cit. 16.10.2019]. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2018.00300/full>

BENEŠ, Jiří, 2009. *Infekční lékařství*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-644-1

BLACK, Michael W. Lytic Cycle of *Toxoplasma gondii*. In: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/> [online]. Microbiol Mol Biol Rev. 2000 Sep [cit. 17.10.2019]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC99006/>

BOŠTÍKOVÁ, Vanda. Vybrané virové a bakteriální perinatálně přenosné infekce – 3. část: Toxoplazmóza. In: <https://www.pediatricpropraxi.cz/> [online]. Pediatr. praxi. 2016; 17(2): 77–79. [cit. 21.11.2019]. Dostupné z: <https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2016/02/03.pdf>

BOTERO-KLEIVEN, Silvia. Receptor-mediated endocytosis in an apicomplexan parasite (*Toxoplasma gondii*). In: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> [online]. Exp Parasitol. 2001 Jul [cit. 16.10.2019]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11527436>

ELLIOTT, William, 2001. *Biochemistry and molecular biology*. 2nd edition. Oxford: Oxford University Press Inc. ISBN 0-19-870045-8

FLÉGR, Jaroslav. Does *Toxoplasma* infection increase sexual masochism and submissiveness?. In: <https://web.natur.cuni.cz/> [online]. COMMUNICATIVE & INTEGRATIVE BIOLOGY 15 March 2017 [cit. 30.11.2019]. Dostupné z: <https://web.natur.cuni.cz/flegr/pdf/yesno.pdf>

FLÉGR, Jaroslav. The Relation of *Toxoplasma* Infection and Sexual Attraction to Fear, Danger, Pain, and Submissiveness. In: <https://web.natur.cuni.cz/> [online]. Evolutionary Psychology. 24 June 2016. [cit. 30.11.2019]. Dostupné z: <https://web.natur.cuni.cz/flegr/pdf/toxomasochism.pdf>

FLÉGR, Jaroslav. Vliv parazita toxoplazmy na lidské chování, psychiku, sex, reprodukci a zdraví. In: <http://ziva.avcr.cz/> [online]. živa 5/2016 [cit. 04.12.2019]. Dostupné z: <http://ziva.avcr.cz/files/ziva/pdf/vliv-parazita-toxoplazmy-na-lidske-chovani-psychik.pdf>

FLÉGR, Jaroslav. How and why *Toxoplasma* makes us crazy. In: <https://web.natur.cuni.cz/> [online]. Trends in Parasitology. 2013 April. [cit. 30.11.2019]. Dostupné z: <https://web.natur.cuni.cz/flegr/pdf/toxomental.pdf>

GASKELL, Elizabeth A. A Unique Dual Activity Amino Acid Hydroxylase in *Toxoplasma gondii*. In: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> [online]. PLoS One 2009 Mar 11 [cit. 30.11.2019]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2653193/>

GELENEKY, Markéta. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu toxoplasmózy. In: <https://www.infekce.cz/>. [online]. Společnost infekčního lékařství ČLS JEP. 7. 11. 2017. [cit. 04.12.2019]. Dostupné z: <https://www.infekce.cz/DoporToxo17.htm>

HAUSMANN, Klaus, 1996. *Protozoologie*. 2. vyd. Stuttgart: nakladatelství Georg Thieme Verlag. ISBN 80-200-0978-7

HEJNAR, Petr. SPECIFIKA NEPŘÍMÉ DIAGNOSTIKY TOXOPLAZMÓZY A LYMESKÉ BORELIÓZY U DĚTÍ. In: <https://www.pediatriepropraxi.cz/> [online]. *Pediatric pro praxi*. 2001. [cit. 03.12.2019]. Dostupné z: <https://www.pediatriepropraxi.cz/pdfs/ped/2001/03/03.pdf>

HU, Ke. Daughter Cell Assembly in the Protozoan Parasite *Toxoplasma gondii*. In: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/> [online]. *Mol Biol Cell*. 2002 Feb 13 [cit. 15.10.2019]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC65652/>

HUTCHISON, W. M. Life cycle of *toxoplasma gondii*. In: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/> [online]. *Br Med J*. 1969 Dec 27 [cit. 15.10.2019]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1630290/?page=1>

CHAPEL, Helen, 2018. *Základy klinické imunologie*. Praha: Triton. 978-80-7553-396-8

JÍLEK, Petr, 2019. *Imunologie*. 2. vyd. Praha: GRADA Publishing, a.s. ISBN 978-80-271-0595-3

JÍRA, Jindřich, 2009. *Lékařská protozoologie*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-381-5

KALA, Miroslav, 2005. *Hydrocefalus*. Praha: GRADA Publishing, a.s. ISBN 80-7262-303-6

KITTAR, Otomar, 2011. *Lékařský fyziologie*. Praha: Grada Publishing, a. s. ISBN 978-80-247-3068-4

KOOLMAN, Jan. *Barevný atlas biochemie*. Praha: Grada Publishing, a. s. ISBN 978-80-247-2977-0

KREJSEK, Jan, 2016 *Imunologie člověka*, Hradec Králové: Garamon s.r.o. ISBN 978-80-86472-74-4

- LAFEVERS, Kaice. A novel dense granule protein, GRA41, regulates timing of egress and calcium sensitivity in *Toxoplasma gondii*. In: <https://onlinelibrary.wiley.com> [online]. Cellular microbiology 2017 April 24 [cit. 16.10.2019]. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cmi.12749>
- MADIGAN, Michael, 2012. *Biology of microorganisms*. 13th edition. San Francisco: Pearson Education. ISBN 13: 978-0-321-73551-5
- MARŠOLKOVÁ, Kristýna. Vrozená centrální choriorentinitida toxoplasmové etiologie – kazuistika. In: <https://www.prolekare.cz/> [online]. Čes. a slov. Oftal. 2018 červenec 19 [cit. 17.11.2019]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-oftalmologie/2018-3-13/vrozena-centralni-choriorentinitida-toxoplasmove-etologie-kazuistika-106122>
- MATOUŠ, Bohuslav, 2010 *Základy lékařské chemie a biochemie*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-702-8
- MELAMED, J. Ocular manifestations of congenital toxoplasmosis. In: <https://www.nature.com/articles/> [online]. Eye 2009 June 12 [cit. 17.11.2019]. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/eye2009140>
- MICHALA, Ladislav. Toxoplazmóza. In: <https://www.internimedicina.cz/> [online]. INTERNÍ MEDICÍNA PRO PRAXI. 3/2005 [cit. 18.11.2019]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2005/03/03.pdf>
- MUNTAU, Ania Carolina, 2014. *Pediatric*. 6. vydání. Praha: Grada Publishing, a. s. ISBN 978-80-247-4588-6
- NISHI, Manami. Organellar dynamics during the cell cycle of *Toxoplasma gondii*. In: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> [online]. J Cell Sci. 2008 May 1 [cit. 16.10.2019]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18411248>
- ROSYPAL, Stanislav, 2003. *Nový přehled biologie*. Praha: Scientia. ISBN 978-80-86960-23-4
- SILBERNAGL, Stefan, 2016. *Atlas fyziologie člověka*. 4. vyd. Praha: Grada Publishing, a. s. ISBN 978-80-247-4271-7

SPERELAKIS, Nicholas, 2012. *Cell Physiology*. 4th edition. London: Academic Press. ISBN 978-0-12-387738-3

STRÁNSKÝ, Miroslav. Preventivní účinky kyseliny listové. In: <https://www.internimedica.cz/> [online]. Interní Med. 2011; 13(4): 159–162 [cit. 22.11.2019]. Dostupné z: <https://www.internimedica.cz/pdfs/int/2011/04/03.pdf>

TOMKOVÁ, J. Toxoplazmóza. In: <http://www.cskb.cz/>. [online]. Klin. Biochem. Metab., 16 (37), 2008 [cit. 04.12.2019]. Dostupné z: <http://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2008/4-08/Tomkova1.pdf>

VOLF, Petr, 2007. *Paraziti a jejich biologie*. Praha: TRITON. ISBN 978-80-7387-008-9

WEISS, Louis, 2007. *Toxoplasma gondii. The model Apicomplexan: Perspectives and Methods*. Academic Press. ISBN 978-0-12-369542-0