

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Tomáš Macháček

**Imunitní odpověď hostitele při neuroinfekcích
způsobených parazitickými helminty**

The host immune response in neuroinfections
caused by parasitic helminths

Bakalářská práce

Školitelka: Mgr. Lucie Lichtenbergová Ph.D.

Praha 2012

Prohlášení

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

V Čerčanech dne 11. května 2012

Tomáš Macháček

Poděkování

Děkuji své školitelce Mgr. Lucii Lichtenbergové, Ph.D. za rady a podněty, které mi během psaní dávala. Bez jejího vedení a pomoci by tato práce v předkládané podobě nevznikla.

Děkuji svým rodičům a celé rodině za plnou podporu a pochopení během svého studia. Bez zázemí, které mi poskytují, by nemohlo probíhat, jak probíhalo.

Děkuji Jirkovi, Hance a Šimonovi za povídání o anatomii lidského těla. Díky rozhovorům s nimi se pro mě některé věci staly jasnějšími a především představitelnějšími.

Děkuji oběma Ivetám, Alžbětě, Denise i všem dalším přátelům za povídání i o jiných věcech, než jsou imunologie, nervová soustava a paraziti. Bez toho by to také nešlo.

Abstrakt

Mezi parazitickými helminty jsou i takoví, kteří se mohou v některé části svého ontogenetického vývoje vyskytovat v centrální nervové soustavě člověka. I zde proti nim hostitel vyvíjí imunitní odpověď, a to navzdory původní představě tzv. imunitního privilegia centrální nervové soustavy. Imunitních reakcí se zde účastní jak buňky imunitního systému, tak rezidentní imunokompetentní buňky (astrocyty a mikroglie). Imunitní odpověď hostitele zahrnuje jak buněčnou, tak protilátkovou složku. Tato bakalářská práce se zabývá obecnou charakteristikou imunitní odpovědi v centrální nervové soustavě a jejím popisem při vybraných helmintárních neuroinfekcích: neuroschistosomóze, neurocysticercóze a neurotoxokaróze.

Klíčová slova: centrální nervový systém, astrocyty, mikroglie, neuroschistosomóza, neurocysticercóza, neurotoxokaróza, imunitní odpověď, cytokiny, protilátky

Abstract

Among helminths, there are some parasites which may dwell in the central nervous system of humans during their ontogenic development. Contrary to the former concept of so called immune privilege of this site, hosts develop the immune response against them. Both immune cells and resident immunocompetent cells (astrocytes, microglia) participate in these immune reactions. The host immune response consists of cellular as well as humoral immunity. This bachelor's thesis gives the general features of the immune response in the central nervous system and describes the immune response during particular helminthic neuroinfections: neuroschistosomiasis, neurocysticercosis and neurotoxocarosis.

Key words: central nervous system, astrocytes, microglia, neuroschistosomiasis, neurocysticercosis, neurotoxocarosis, immune response, cytokines, antibodies

Obsah

Úvod	1
1. Imunitní odpověď v centrální nervové soustavě	2
1.1. Buňky CNS a jejich role v imunitní odpovědi	2
1.2. Zánět v CNS	4
1.3. Koncept CNS jako imunoprivilegovaného systému	7
2. Infekce CNS motolicemi rodu <i>Schistosoma</i>	9
2.1. Neuroschistosomóza	9
2.2. Patologie neuroschistosomózy	10
2.3. Imunitní odpověď při neuroschistosomóze	11
3. Infekce CNS tasemnicí <i>Taenia solium</i>	14
3.1. Neurocysticerkóza	14
3.2. Patologie neurocysticerkózy	15
3.3. Imunitní odpověď při neurocysticerkóze	16
4. Infekce CNS hlísticemi rodu <i>Toxocara</i>	19
4.1. Neurotoxokaróza	19
4.2. Patologie neurotoxokarózy	20
4.3. Imunitní odpověď při neurotoxokaróze	21
Závěr	23
Literatura	24

Úvod

Centrální nervová soustava (CNS) je stejně jako každý jiný tělní systém vystavena invazi patogenních agens, mezi kterými najdeme viry, bakterie, protista i mnohobuněčné parazity. Mezi posledně jmenovanými existuje skupina parazitických helmintů, kteří se v některé fázi svého životního cyklu vyskytují anebo mohou vyskytovat právě v prostředí CNS.

U některých helmintů je CNS obvyklým místem, kde se jejich určitá ontogenetická stadia přirozeně vyskytují. Jsou to například metacestodi tasemnice *Taenia multiceps* dlící v mozku ovčí anebo larvy hlístice *Angiostrongylus cantonensis*, které v CNS prodělávají třetí a čtvrté svlékání a opouští ji jako mladí dospělci. Pro jiné druhy helmintů představuje CNS ektopickou lokalizaci daného stadia. To je třeba případ motolic rodu *Schistosoma*, jejichž vajíčka jsou tam zanesena krevním oběhem. Afinitu k CNS vykazují i někteří helminti, kteří se dostanou během svého vývoje do nesprávného hostitele. Toto lze pozorovat u metacestodů tasemnice *Taenia solium* nebo larev škrkavek rodu *Toxocara*. Existují i červi, kteří CNS využívají jako migrační dráhu, kterou se dostávají na místo své definitivní lokalizace. Takový vzorec neurotropního chování vykazuje ptačí motolice *Trichobilharzia regenti*.

Přítomnost parazita vyvolává imunitní odpověď hostitele, a to i tehdy, je-li přítomen v prostředí CNS. Původní představa CNS jako imunoprivilegovaného systému totiž není zcela správná. Ukázalo se, že i zde imunitní reakce probíhají, byť jsou v některých ohledech (imunokompetentní buňky, prezentace antigenu, reakce nervové tkáně na poškození aj.) mírně odlišné než v jiných částech těla. A tak i proti parazitickým helmintům dokáže hostitel vyvinout více či méně účinnou imunitní odpověď, a to jak buněčnou, tak humorální. I v CNS však platí, že imunitní reakce jsou dvousečnou zbraní, která může jak zničit parazita, tak zároveň poškodit hostitele a přispět k rozvoji patologie.

Cílem této práce je proto (1) popsat obecné schéma imunitní odpovědi v CNS s ohledem na její odlišnosti oproti jiným částem těla, (2) popsat imunitní odpověď hostitele při třech vybraných helmintárních neuroinfekcích působených různými vývojovými stadii různých skupin helmintů a (3) zasadit tyto imunitní reakce do kontextu patologie a symptomatologie daných onemocnění.

1. Imunitní odpověď v centrální nervové soustavě

CNS je esenciální řídicí jednotkou lidského organismu. Jakékoliv její poškození může být fatální anebo jedince přinejmenším oslabí a znevýhodní vůči ostatním. Právě pro svou důležitost a současně omezenou regenerační schopnost musí být nervová tkáň chráněna nejen vůči mechanickému poškození a infekci, ale zároveň i proti rozvoji nesprávně regulované imunitní odpovědi, jejíž produkty mohou nervovou tkáň v důsledku spíše poškodit než ochránit.

1.1. Buňky CNS a jejich role v imunitní odpovědi

Tkáň CNS je tvořena dvěma typy buněk: (1) neurony, které jsou základní funkční a strukturní jednotkou CNS, a (2) gliovými buňkami, které chrání nervová vlákna, vyživují neurony, starají se o udržení homeostázy a účastní se imunitních reakcí probíhajících v CNS; mezi gliové buňky se v CNS řadí astrocyty, mikroglie a oligodendrocyty.

Neurony jsou vzrušivé buňky, jejichž hlavní funkcí je přenos a zpracování elektrochemického signálu. Z imunologického hlediska jsou zajímavé tím, že vykazují jen nízkou expresi glykoproteinů hlavního histokompatibilního komplexu (major histocompatibility complex, MHC) I. třídy. Dochází tedy k omezené prezentaci fragmentů jejich vlastních proteinů na povrchových MHC I. třídy (Joly *et al.* 1991; Joly, Oldstone 1992). To neurony chrání před útokem cytotoxických T-lymfocytů, které rozpoznávají peptidové štěpy asociované právě s MHC I. třídy. Neurony jsou zdrojem různých regulačních molekul (CD22, CD47, CD200 aj.) schopných inhibovat imunitní odpověď jiných buněk, především aktivovaných mikroglíí¹ (Galea *et al.* 2007). V reakci na poškození také produkují cytokiny, například faktor nekrotizující nádory² (tumor necrosis factor, TNF)- α , interleukin (IL)-1, IL-6 nebo transformující růstový faktor (transforming growth factor, TGF)- β (Acarin *et al.* 2000), které mohou aktivovat astrocyty k produkci gliové jizvy (Fitch, Silver 2008), viz dále.

Astrocyty jsou buňky s dlouhými výběžky, kterými obklopují mozkové kapiláry. Podílí se tak na vzniku hematoencefalické bariéry (Janzer, Raff 1987) a stávají se prostředníky v transportu látek mezi krevním řečištěm a neurony (Kacem *et al.* 1998). Jsou zodpovědné za vývoj a uspořádávání nervové tkáně, udržují stálost vnitřního prostředí CNS (regulují pH a koncentraci extracelulárního draslíku) a podílejí se i na přenosu nervového signálu (Verkhratsky, Parpura 2010). Astrocyty lze považovat za buňky, které v rámci CNS brání

¹ Aktivované mikroglie jsou stejně jako makrofágy schopné produkovat kyslíkové radikály, které mohou neurony poškodit (Haider *et al.* 2011), proto je nutné jejich aktivitu pečlivě regulovat.

² České názvy molekul jsou použité podle základní učebnice imunologie od Hořejšího a Bartůňkové (2009).

rozvoji zánětu. Po stimulaci IL-1 β zvyšují produkci prostaglandinu E₂ (Katsuura *et al.* 1989), který negativně reguluje aktivaci mikroglií zvýšením produkce jejich autokrinního inhibičního cytokinu IL-10 (Aloisi *et al.* 1999). IL-10 a prostaglandin E₂ v mikrogliích inhibují produkci prozánětlivého IL-12 (Aloisi *et al.* 1997). Doposud neidentifikovaným způsobem také zvyšují expresi molekuly CTLA (cytotoxic T-lymphocyte antigen)-4 na povrchu pomocných T-lymfocytů, což vede k utlumení jejich aktivity³. Astrocyty také exprimují molekulu CD95L (FasL), která po kontaktu se svým membránovým receptorem CD95 (Fas) na povrchu T-lymfocytů, které vcestovaly do mozku, iniciuje jejich apoptózu (Bechmann *et al.* 2002). Astrocyty jsou zdrojem celé řady cytokinů, produkují například: IL-1, IL-6, TNF- α , TNF- β , interferon (INF)- α , INF- β (Lieberman *et al.* 1989), IL-8 (Shah, Kumar 2010), IL-10 (Ledeboer *et al.* 2002) nebo IL-17 (Tzartos *et al.* 2008). V případě poškození nervové tkáně produkují astrocyty extracelulárně proteoglykany s chondroitin sulfátovými postranními řetězci, které tvoří tzv. gliovou jizvu (McKeon *et al.* 1999; Tang *et al.* 2003). Ta reparuje poškozenou tkáň a odděluje ji od té zdravé. Gliová jizva se pozitivně uplatňuje jako bariéra bránící difúzi škodlivých molekul a zánětlivých buněk (Roitbak, Syková 1999), může však způsobovat inhibici růstu axonů (Smith-Thomas *et al.* 1994; Fidler *et al.* 1999). Význam astrocytů jako profesionálních APC je stále poněkud kontroverzní (Chastain *et al.* 2011) a bude probrán později v podkapitole 1.2.

Mikroglie jsou rezidentní makrofágy a antigen prezentující buňky CNS (Yang *et al.* 2010). V závislosti na morfologických parametrech a aktivitě se rozlišuje několik vývojových forem: mladé améboidní mikroglie se širokými pseudopodii, klidové mikroglie s dlouhými a bohatě větvenými výběžky, aktivované mikroglie s krátkými výběžky a pleomorfní reaktivní mikroglie funkčně shodné s makrofágy (Davis *et al.* 1994). V aktivovaném stavu navozeném například zraněním nebo infekcí mikroglie proliferují (Eliason *et al.* 2002), migrují mozkovým parenchymem (Carbonell *et al.* 2005) a fagocytují poškozenou tkáň (Schroeter *et al.* 1997; Huizinga *et al.* 2012). Struktury určené k fagocytóze rozpoznávají mikroglie pomocí Fc γ receptorů (Peress *et al.* 1993), komplementových receptorů (Reichert, Rotshenker 2003; Choucair-Jaafar *et al.* 2011) a scavengerových receptorů (Bell *et al.* 1994). Mikroglie mají také regulační funkci a produkují celou řadu cytokinů a chemokinů, například: IL-1 β (Hartlage-Rübsamen *et al.* 1999), IL-6 (Suzumura *et al.* 1996), IL-10 (Aloisi *et al.* 1999), IL-12, IL-23 a IL-27 (Sonobe *et al.* 2005), prozánětlivý INF- γ (Kawanokuchi *et al.* 2006), myelinoto-

³ CTLA-4 na rozdíl od svého homologu (molekuly CD28) nepřenáší po styku s antigen prezentující buňkou (APC) do nitra T-lymfocytu kostimulační, ale naopak inhibiční signál vedoucí k zastavení buněčného cyklu a přerušení sekrece růstového faktoru IL-2 (Alegre *et al.* 2001).

xický TNF- α (Floden *et al.* 2005), monocytární chemotaktický protein (monocyte chemoattractant protein, MCP)-1 (Babcock *et al.* 2003), chemokinový ligand (CCL)-5 (Chen *et al.* 2004; Si *et al.* 2002), chemotaktický faktor pro monocyty (macrophage inflammatory protein, MIP)-1 (Si *et al.* 2002) a další. Cytokinový profil shrnuje Hanish (2002). Mikroglie jsou také zdrojem oxidu dusnatého (NO) (Bagasra *et al.* 1995).

Oligodendrocyty jsou gliové buňky s několika dlouhými výběžky, jimiž mnohonásobně obalují axony neuronů a vytváří kolem nich spirální multilamelární myelinovou pochvu (Bunge *et al.* 1962; Peters 1964). Její jednotlivé segmenty jsou oddělené Ranvierovými zářezy, mezi kterými dochází k saltatornímu vedení akčního potenciálu (Frankenhaeuser 1952). Myelin je ze 70–80 % tvořen lipidy, mezi nimiž dominují cholesterol, glykolipidy (galaktoce-ramidy a sulfogalaktoce-ramidy) a éterové fosfolipidy plasmalogeny, zbytek potom připadá na proteiny – těmi nejhojnějšími jsou proteolipid protein (PLP) a myelinový bazický protein (MBP) (Stoffel, Bosio 1997; Jahn *et al.* 2009). Oligodendrocyty jsou náchylné k poškození produkty imunitních reakcí probíhajících v CNS. Například TNF- α produkovaný mikroglie působí apoptózu oligodendrocytů (Paintlia *et al.* 2011) a inhibuje jejich diferenciaci (Su *et al.* 2011). Apoptózu navozuje i TNF- β produkovaný aktivovanými T-lymfocyty (Selmaj *et al.* 1991a). Stejně účinky (inhibice diferenciaci z progenitorových buněk a poškození DNA vedoucí k apoptóze) má na oligodendrocyty i oxidativní stres působený kyslíkovými radikály (French *et al.* 2009; Haider *et al.* 2011), proti nimž se však oligodendrocyty dokážou bránit efektivněji než neurony (Hirrlinger *et al.* 2002). Fatální může být pro oligodendrocyty i exprese heat shock proteinů (hsp) stimulovaná prozánětlivým cytokinem IL-1 (D'Souza *et al.* 1994), neboť hsp jsou rozpoznány $\gamma\delta$ T-lymfocyty (Freedman *et al.* 1991; Selmaj *et al.* 1991b), které je cytotoxicky ničí (Zeine *et al.* 1998). Nedávná studie hovoří i o poškození oligodendrocytů toxickými faktory B-lymfocytů neimunoglobulinové povahy (Lisak *et al.* 2012). Poškození oligodendrocytů imunitním systémem a s tím spojená demyelinizace axonů je příčinou neurologických potíží u roztroušené sklerózy (RS) (Lassmann *et al.* 2007).

1.2. Zánět v CNS

Zánět, je-li správně regulován, je považován za fyziologickou odpověď organismu na porušení jeho vnitřního prostředí, která vede k lokalizaci poškození, jeho eliminaci a následnému zhojení postižené tkáně (Allan, Rothwell 2003). Navzdory původní představě, že je CNS imunoprivilegovaný systém (viz dále v podkapitole 1.3.), se ukázalo, že i v něm mohou probíhat zánětlivé reakce. Jich se účastní jak rezidentní buňky parenchymu CNS, tak imunitní

buňky cirkulující v krevním řečišti, především pak T-lymfocyty, které do CNS vstupují přes hematoencefalickou bariéru (HEB)⁴. Tu tvoří nefenestrováný endotel, jehož buňky jsou spojené pevnými spoji (Wolburg, Lippoldt 2002), dále vrstva mezibuněčné hmoty bazální membrány tohoto endotelu, do které jsou zanořené pericyty spoluvytvářející cévní stěnu (Krueger, Bechmann 2010), a konečně i výběžky astrocytů tvořená *glia limitans* se svojí bazální membránou (Braak 1975). V prostoru mezi bazálními membránami endotelu a *glia limitans* jsou lokalizovány perivaskulární makrofágy (Fabriek *et al.* 2005) a dendritické buňky (DC) (Greter *et al.* 2005).

Migrace imunitních buněk cirkulujících v krevním řečišti přes HEB do parenchymu CNS je založená na interakci různých adhezivních a signálních molekul exprimovaných na povrchu leukocytů a endotelových buněk (Engelhardt 2008). Tento proces začíná kontaktem leukocytárních $\alpha 4\beta 1$ -integrinů (very late antigen, VLA-4) s cévní adhezivní molekulou (vascular cell adhesion molecule, VCAM-1)⁵ (Alon *et al.* 1995; Kerfoot, Kubes 2002), případně interakcí P-selektinového ligandu (P-selectin glycoprotein ligand, PSGL-1) na povrchu leukocytů s P-selektiny na endoteliích (Piccio *et al.* 2002; Kerfoot, Kubes 2002). To leukocyty zpomalí a způsobí jejich kutálení po cévní stěně. Leukocyt poté svými receptory⁶ interaguje s chemokiny vystavenými na povrchu endotelových buněk (viz Tabulku 1) a to v důsledku vede ke zvýšení afinity jeho povrchových VLA-4 k endoteliální molekule VCAM-1. To má za následek zastavení leukocytu a jeho pevnou adhezi k endotelu (Chen *et al.* 1999; Laschinger, Engelhardt 2000; Chan *et al.* 2001), na které se podílejí i $\alpha L\beta 2$ -integriny (lymphocyte function-associated antigen, LFA-1), jejichž ligandem je mezibuněčná adhezivní molekula (intercellular adhesion molecule, ICAM-1) (Piccio *et al.* 2002).

Tabulka 1: Hlavní vazebné dvojice chemokin-chemokinový receptor, které se uplatňují při adhezi leukocytů na endotelu HEB.

Chemokin	Chemokinový receptor	Reference
CCL19	CCR7 (CD197)	(Alt <i>et al.</i> 2002)
CCL21	CCR7, CXCR3	(Alt <i>et al.</i> 2002)
CXCL12	CXCR4 (CD184)	(Krumbholz <i>et al.</i> 2006; Man <i>et al.</i> 2012)

⁴ T-lymfocyty mohou do CNS vstupovat i přes choroidální plexus (Kivisäkk *et al.* 2003).

⁵ Expres VCAM-1 se zvyšuje po stimulaci lipopolysacharidem, TNF- α a IL-1 β (Wong, Dorovini-Zis 1995).

⁶ Jde o chemokinové receptory, které jsou spřažené se signalizačními G-proteiny (Bargatze, Butcher 1993; Warnock *et al.* 1998).

Po pevném přilnutí na endotel musí leukocyt přes tuto vrstvu buněk proniknout, a to buď transcelulární nebo paracelulární cestou. Při transcelulární migraci dochází k průchodu leukocytu skrz endotelovou buňku bez poškození jejích pevných spojů (Wolburg *et al.* 2005), přičemž diapedéza je zprostředkována zejména interakcí ICAM-1 s LFA-1 (Carman *et al.* 2003) a adhezivní molekuly aktivovaných leukocytů (activated leukocyte cell adhesion molecule, ALCAM) s molekulou CD6 na povrchu leukocytů (Cayrol *et al.* 2008). V případě paracelulární migrace, kdy leukocyt prochází mezi dvěma endotelovými buňkami, se uplatňují jeho LFA-1, které se vážou na adhezivní molekuly mezibuněčných spojů (junctional adhesion molecule, JAM-A) (Ostermann *et al.* 2002), čímž destabilizují jejich vzájemnou vazbu (Wojcikiewicz *et al.* 2009). Dále se diapedézy účastní i adhezivní molekula destiček a endotelíí (platelet endothelial cell adhesion molecule, PECAM-1) (Akers *et al.* 2010) a nejspíš i prionový protein PrP^C (Viegas *et al.* 2006; Watanabe *et al.* 2011). Klaudiny a okludiny, proteiny tvořící pevné spoje mezi endotelovými buňkami, které musí leukocyt překonat, jsou degradovány matrixovými metaloproteázami (MMP) produkovanými leukocyty (Feng *et al.* 2011; Liu *et al.* 2012). MMP degradující proteiny extracelulární matrix slouží i pro průnik leukocytů skrz bazální membránu endotelu (Fukuda *et al.* 2004; Rosell *et al.* 2008) a astrocytární *glia limitans* (Agrawal *et al.* 2006).

Z imunitních buněk cirkulujících v krevním řečišti, které přestupují přes HEB, jsou důležitými efektorovými buňkami T-lymfocyty, které hrají hlavní roli v buněčné imunitní odpovědi. T-lymfocyty umí rozpoznávat peptidové fragmenty vázané na MHC (Neefjes *et al.* 2011). Pro jejich úspěšnou aktivaci je však nezbytný ještě druhý signál, který jim přes receptor CD28 dávají kostimulační molekuly CD80/CD86, jež jsou přítomné na povrchu profesionálních APC (Sharpe 2009). Za rezidentní APC jsou v rámci CNS považovány mikroglie, které na svém povrchu exprimují MHC I. i II. třídy (De Simone *et al.* 1995). V klidovém stavu ovšem nefungují jako efektivní APC, ba dokonce indukují apoptózu CD4⁺ lymfocytů (Ford *et al.* 1996)⁷. Profesionálními APC se stávají v aktivovaném stavu, například po stimulaci lipopolysacharidem (LPS) a INF- γ (Matsumoto *et al.* 1992; Iglesias *et al.* 1997), kdy se zvyšuje exprese MHC II. třídy i kostimulačních molekul (De Simone *et al.* 1995), a tak jsou mikroglie schopné aktivovat T-lymfocyty (Aloisi *et al.* 1998).

U astrocytů je situace poněkud méně přehledná. MHC I. třídy exprimují jen málo, exprese se zvyšuje po stimulaci TNF- α (Lavi *et al.* 1988). Exprese MHC II. třídy byla *in vivo* potvrzena pouze při RS (Zeinstra *et al.* 2000) a *in vitro* po stimulaci INF- γ (Zeinstra *et al.* 2006).

⁷ Apoptóza může být zprostředkována molekulou CD95L, již mikroglie exprimují (Frigerio *et al.* 2000).

Astrocyty jsou však na MHC II. třídy schopné prezentovat pouze peptidové fragmenty, nativní protein ale zpracovat nedokážou (Kort *et al.* 2006). Kostimulační molekuly CD80 a CD86 astrocyty za normálního stavu neexprimují (Cross, Ku 2000), některé práce ale ukazují na zvýšení jejich exprese po stimulaci buněk INF- γ (Nikcevič *et al.* 1997; Cornet *et al.* 2000), jiné tento jev ovšem nepotvrzují (Iglesias *et al.* 1997; Aloisi *et al.* 1998)⁸. V lézích u pacientů s RS kostimulační molekuly na povrchu astrocytů nacházíme (Zeinstra *et al.* 2003), ovšem při experimentální autoimunitní encefalomyelitidě, myším modelu RS, tomu tak není (Cross, Ku 2000). Zdá se tedy, že za určitých podmínek se astrocyty prezentace antigenu účastnit mohou, avšak jejich hlavní úlohou je v tomto směru nejspíš reaktivace T-lymfocytů již aktivovaných (Tompkins *et al.* 2002).

Antigeny přítomné v CNS mohou být zpracovány i mozkovými DC (Bulloch *et al.* 2008), které posléze migrují do lymfatických uzlin, kde dochází k prezentaci antigenů T-lymfocytům, jež potom putují do CNS (Karman *et al.* 2004). Perivaskulární DC jsou schopné prezentovat antigen i naivním T-lymfocytům, jež vmigrovaly do CNS (McMahon *et al.* 2005), stejně se chovají i perivaskulární makrofágy (Fabriek *et al.* 2005).

Tkáň CNS může být při zánětu poškozována mnoha způsoby, a to jak rezidentními mikroglie, které jsou při zánětu hlavními efektorovými buňkami, tak T-lymfocyty, které překročily HEB. Tyto mechanismy tkáňového poškození byly uváděny průběžně v předchozím textu. Je tedy zjevné, že v CNS imunitní reakce probíhají, byť v mírně odlišných podmínkách. Nelze se proto divit, že tyto odlišnosti nebyly hned zpočátku rozpoznány, a na CNS tak bylo nahlíženo jako na imunoprivilegovaný systém.

1.3. Koncept CNS jako imunoprivilegovaného systému

Představa CNS jako imunoprivilegovaného systému má svůj počátek ve dvacátých letech 20. století. Tehdy transplantační pokusy ukázaly, že pokud se přenese sarkom z myši do mozku potkana, křečka nebo holuba, roste nádor dál na rozdíl od situace, kdy nádorové štěpy inokulujeme pokusnému zvířeti podkožně nebo do svalu. Růst tumoru byl ovšem utlumen, pokud byla spolu s ním transplantována do mozku i příjemcova slezina (Murphy, Sturm 1923). O dvacet pět let později použil Medawar pro tento stav termín imunitní privilegium a vysvětlil ho zdánlivou absencí jasných lymfatických cév v mozku, což podle něj vede k zadržení antigenů v těchto tkáních a vytváří stav podobný stavu imunologické ignorace

⁸ Nezvýšení exprese kostimulačních molekul může být zapříčiněno použitím nižšího množství INF- γ , zvýšení například kontaminací kultury astrocytů mikroglie.

(Medawar, 1948; cit. dle Niederkorn, 2006). Další experimenty ukázaly, že aplikace LPS, typického endotoxinu gramnegativních bakterií, do mozkového parenchymu nestimuluje akutní imunitní odpověď v podobě nárůstu počtu makrofágů v řádu hodin jako v případě injekce LPS podkožně nebo do břišní dutiny, ale dochází k tomu až s třídním zpožděním (Andersson *et al.* 1992). Pro vyvolání imunitní reakce proti oslabeným mykobakteriím injikovaným do mozkového parenchymu je třeba periferní senzitivace (Matyszak, Perry 1995). Stejně tak injekce viru do mozkového parenchymu žádnou imunitní odpověď nevyvolává (Stevenson *et al.* 1997). To však neznamená, že v CNS imunitní reakce vůbec neprobíhají, jsou pouze regulované pečlivěji než jinde v těle.

Regulace imunitních procesů je v CNS dosahováno prostřednictvím mnoha mechanismů, z nichž některé byly zmíněny již dříve (HEB, exprese Fas ligandu, produkce inhibičních molekul – CTLA-4, prostaglandin E₂). Dále se uplatňuje exprese Fas ligandu na endotelových buňkách, které tak brání extravazaci zánětlivých buněk do mozkového parenchymu (Walsh, Sata 1999; Sata *et al.* 2000). Účinkům komplementu se mohou nervové buňky bránit expresí jeho regulátorů, například molekul CD46 a CD59 (Harrower *et al.* 2004).

I když by se mohlo zdát, že je CNS vskutku imunoprivilegovaným místem, „privilegium“ není zcela absolutní a všude stejné. Dojde-li k aplikaci antigenu do mozkové komory, tedy mimo parenchym, rozvíjí se adekvátní imunitní odpověď (Murphy, Sturm 1923; Stevenson *et al.* 1997). Pozorována byla i další kompartmentalizace imunitních reakcí v rámci CNS: větší počet makrofágů a neutrofilů se po mechanickém poškození nachází v míše než v mozkovém parenchymu (Schnell *et al.* 1999) a při injekci LPS do mozku se infiltrace neutrofilů a makrofágů objevuje (se zpožděním) pouze v bílé hmotě (Andersson *et al.* 1992).

Závěrem lze tedy konstatovat, že „imunitní privilegium“ rozhodně neznamená izolaci CNS od dohledu imunitního systému, ale je spíše souhrnem různých mechanismů, které aktivně regulují imunitní odpověď v CNS (Carson *et al.* 2006).

2. Infekce CNS motolicemi rodu *Schistosoma*

Schistosomóza je parazitární onemocnění způsobené krevními motolicemi rodu *Schistosoma* z čeledi Schistosomatidae. Z hlediska humánní medicíny jsou významné druhy *S. haematobium*, *S. japonicum* a *S. mansoni*⁹. Dospělé schistosomy jsou 7–20 milimetrů dlouzí červi se dvěma přísavkami žijící v cévách kolem střev (*S. japonicum*, *S. mansoni*) nebo močového měchýře (*S. haematobium*). Na rozdíl od drtivé většiny ostatních motolic jsou schistosomy odděleného pohlaví a mají výrazný sexuální dimorfismus. Samice žijí v rýze na ventrální straně těla samce označované jako *canalis gynaecophorus*, kopulují a produkují vajíčka. Ta obsahují obrvené miracidium a odchází z těla spolu se stolicí nebo močí. Ve vodním prostředí se miracidium z vajíčka uvolňuje a vyhledává meziphostitelského plže, ve kterém se z něj po odvržení ciliárních destiček stává mateřská sporocysta. Z ní vzniká dceřiná sporocysta, jež produkuje cercárie. Ty plže opouštějí, vyhledávají ve vodě definitivního hostitele, člověka, a perkutánně do něj pronikají. Během migrace krevním řečištěm přes srdce, plíce a játra parazit dospívá, přičemž dospělci následně kolonizují venózní plexy kolem močového měchýře nebo střev.

2.1. Neuroschistosomóza

V případech, že se vajíčka schistosom dostanou krevním oběhem do CNS¹⁰, hovoříme o neuroschistosomóze (NS). Dospělé samice denně produkují řádově první stovky (*S. mansoni*, *S. haematobium*) až první tisíce (*S. japonicum*) vajíček (Carod-Artal 2010), přičemž jen 25–30 % z nich však odchází do vnějšího prostředí a zbytek zůstává zachycen ve stěně střeva nebo močového měchýře, odkud se uvolňují do krevního oběhu (Pittella 1997b; Ross *et al.* 2012). V případě diseminace vajíček do CNS se menší, kulatá vajíčka *S. japonicum* většinou dostanou až do mozku, větší vajíčka *S. mansoni* a *S. haematobium* jsou kvůli povrchovým trnům zachycena obvykle již ve spodní části míchy (Ferrari 2004).

NS se sice rozvíjí v méně než 5 % případů schistosomózy (Ross *et al.* 2012), ale toto číslo je pravděpodobně podhodnocené, jelikož NS nebývá vždy správně rozpoznána a diagnostikována (Carod-Artal 2010; Ferrari, Moreira 2011). Na základě lokalizace vajíček, patogeneze (která bude rozvedena v podkapitole 2.2.) a klinických projevů můžeme NS rozdělit do tří forem (Ferrari, Moreira 2011), které přehledně shrnuje Tabulka 2.

⁹ U člověka dále parazitují ještě *S. intercalatum* a *S. mekongi*, areál jejich rozšíření je však relativně mnohem menší, a tak mají především lokální význam (Gryseels *et al.* 2006).

¹⁰ Vajíčka však mohou přímo v cévách CNS klást i anomálně migrující samice (Pittella 1997b).

Tabulka 2: Formy neuroschistosomózy (Ferrari, Moreira 2011).

Forma	Patogeneze	Klinické projevy
Akutní schistosomová encefalopatie	eozinofily či ischemií zprostředkovaná vaskulitida	bolesti hlavy, změny psychiky, záchvaty, poruchy čítí, slabost končetin, ataxie
Tumorová mozková schistosomóza	periovulární granulomy	bolesti hlavy, poruchy hybnosti a čítí, záchvaty, změny psychiky, závrat'
Míšní schistosomóza	periovulární granulomy	bolest ve spodní polovině zad přecházející i do končetin, slabost dolních končetin

2.2. Patologie neuroschistosomózy

Jak již bylo naznačeno, hlavním patogenním agens jsou při NS vajíčka deponovaná v CNS. Z nich se pory uvolňují rozpustné antigenní molekuly (soluble egg antigens, SEA) glykoproteinové povahy (Cass *et al.* 2007). U *S. mansoni* byly identifikovány tři takové glykoproteiny, které z vajíček v těle hostitele difundují a podílejí se na následné imunitní odpovědi: alfa-1¹¹, který indukuje uvolnění IL-4 z bazofilů (Schramm *et al.* 2003), hepatotoxický omega-1 účastnící se (prozatím neznámým způsobem) iniciace Th2 odpovědi (Everts *et al.* 2009) a majoritní kappa-5, který je rozpoznáván imunoglobuliny (Ig) E (Schramm *et al.* 2009; Meevissen *et al.* 2011).

SEA vyvolávají kolem vajíček rozvoj zánětu v podobě granulomu (Lukacs, Boros 1992), který postupně prochází třemi stadii (Pittella 1997b). V počáteční nekroticko-exsudativní fázi je granulom velký s průměrem 500–600 μm (Raso *et al.* 2006). Kolem vajíčka je nekrotická zóna, kde se často nachází imunokomplexy SEA s IgM. Buněčný infiltrát je tvořený eozinofily, lymfocyty, plasmacyty a makrofágy, které mívají podobu protáhlých epiteloidních buněk (Pittella 1997b). Granulomy produktivního stadia jsou menší, vajíčka v jejich centru jsou fragmentovaná a deformovaná, nekrotická zóna již není patrná. Stále jsou přítomné epiteloidní makrofágy, které mohou splývat do obrovských multinukleárních buněk. Kolem nich se nachází lymfocyty a plasmacyty produkující cytokiny a protilátky (Pittella 1997b). V poslední fázi, fázi hojení, jsou zbytky vajíčka s nemnoha makrofágy a lymfocyty obklopeny fibrózní tkání (Cabral, Pittella 1989), u chronických případů je přítomna astroglióza (Pittella 1985), léze mohou i kalcifikovat (Cabral, Pittella 1989; Crowell *et al.* 2011). Patogenní efekt granu-

¹¹ Imunogenní glykoprotein alfa-1 je známý i pod označením IPSE (IL-4-inducing principle from schistosome eggs), příp. IPSE/α1 (Schramm *et al.* 2006).

lomatózní reakce spočívá jednak ve vzniku nekrotických ložisek, jednak v tom, že granulom utlačuje nervovou tkáň – jeho objem může až stonásobně převýšit objem vajíčka, které granulom obklopuje (Loubiere, Ette 1982, cit. dle Pittella 1997b). Přítomnost granulomů nekroticko-exsudativního stadia ve *vermis cerebelli* může vést k hydrocefalu a zvýšení nitrolebního tlaku (Carod-Artal 2010).

U některých pacientů se především v počáteční akutní fázi infekce rozvíjí vaskulitida vedoucí v CNS ke vzniku ischemických lézí nebo hemoragií (Pittella 1997b; Ferrari, Moreira 2011). Vaskulitida je patrně způsobena toxickým působením eozinofilů, jejichž počet se v krvi při infekci zvyšuje, na buňky cévního endotelu (Jauréguiberry *et al.* 2007). Příčinou vaskulitidy může být i ukládáním imunokomplexů, vzniklých v akutní fázi infekce, ve stěnách cév (de Jesus *et al.* 2002; Houdon *et al.* 2010).

2.3. Imunitní odpověď při neuroschistosomóze

Za většinu patologických procesů probíhajících při NS je zodpovědná buněčná imunitní odpověď řízená CD4+ T-lymfocyty (Ferrari *et al.* 2008). Při míšní schistosomóze byla pozorována zvýšená koncentrace IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10 (Ferrari *et al.* 2006) a IL-13 (Sousa-Pereira *et al.* 2006) a nízké hladiny INF- γ a TNF- α v mozkomíšním moku (likvoru) a séru a zároveň negativní korelace mezi koncentrací IL-10 a TNF- α (Ferrari *et al.* 2006). Tento cytokinový profil lze vzhledem k vysoké koncentraci IL-4 a IL-10 a také i oproti zdravým kontrolám nižším koncentracím INF- γ a TNF- α považovat za průkaz polarizace imunitní odpovědi spíše ve směru Th2. Rozdíl koncentrací IL-4 a IL-10 mezi likvorem a sérem pacientů s míšní schistosomózou může být zároveň možným důkazem jejich intratekální syntézy (Ferrari *et al.* 2006)¹². Studie zabývající se rolí těchto cytokinů v imunitních reakcích probíhajících při NS chybí, a tak můžeme na jejich možný význam usuzovat pouze z analogie s jejich rolí v imunitní odpovědi při jiných formách schistosomózy (jaterní, střevní), jak to shrnuje Tabulka 3 (na následující straně).

¹² Za předpokladu, že nedochází k jejich transportu přes HEB.

Tabulka 3: Cytokiny produkované při neuroschistosomóze a jejich možný význam.

Cytokin	Význam při schistosomóze	Možný význam při NS
IL-1 β	Spolu s IL-23 stimuluje Th buňky k produkci IL-17, což je spojováno s těžkým průběhem nemoci (Rutitzky <i>et al.</i> 2005; Shainheit <i>et al.</i> 2011).	U virových infekcí indukuje IL-1 β u astrocytů expresi leukocytárního chemoatraktantu CCL5 (Chen <i>et al.</i> 2011), tak se může uplatňovat i při NS. IL-17 v CNS při NS zatím prokázán nebyl.
IL-4	Stimuluje polarizaci odpovědi ve směru Th2 a rozvoj granulomů (především pak nábor eozinofilů), reguluje také tvorbu škodlivých kyslíkových radikálů (Chensue <i>et al.</i> 1994; Fallon <i>et al.</i> 2000; La Flamme <i>et al.</i> 2001; Patton <i>et al.</i> 2002).	Takto se může uplatňovat i v CNS. Bylo například potvrzeno, že IL-4 indukuje apoptózu mikroglíí (Yang <i>et al.</i> 2002).
IL-6	Jeho produkce je indukována schistosomulami v endoteliálních buňkách v plicích, IL-6 tam suprimuje lokální imunitní odpověď (Angeli <i>et al.</i> 2001).	V CNS jsou přítomna vajíčka červů, a tak je toto spíše nepravděpodobné ¹³ . IL-6 může indukovat reparaci poškozené tkáně (Swartz <i>et al.</i> 2001)
IL-10	Snižuje produkci INF- γ a TNF- α , reguluje intenzitu granulomatózní reakce v chronické fázi infekce, udržuje rovnováhu mezi Th1 a Th2 odpovědí (Chensue <i>et al.</i> 1994; Malaquias <i>et al.</i> 1997; Hoffmann <i>et al.</i> 2000; Sadler <i>et al.</i> 2003).	Takto se může uplatňovat i v CNS.
IL-13	Podporuje tvorbu fibrózní tkáně (Fallon <i>et al.</i> 2000).	Takto se může uplatňovat i v CNS. Také indukuje apoptózu mikroglíí. (Yang <i>et al.</i> 2002)

¹³ Hypoteticky možné by bylo pouze utlumení imunitní odpovědi v případě anomální migrace dospělých samic při kladení vajíček přímo v prostoru CNS.

Při NS se kromě buněčné uplatňuje i humorální složka imunitní odpovědi, o čemž svědčí přítomnost specifických protilátek proti SEA v likvoru. Majoritně jsou v něm zastoupeny IgM, IgG1 a IgG4, méně potom IgA, IgG2, IgG3 a IgE (Ferrari *et al.* 1995; Magalhães-Santos *et al.* 2003; Jiang *et al.* 2008; Ferrari *et al.* 2011). Tyto protilátky mohou do CNS přestupovat z krve přes porušenou HEB, nicméně u některých pacientů byla potvrzena zvýšená hladina IgG pouze v likvoru, a ne v séru. To nasvědčuje tomu, že k produkci minimálně některých (pod)tříd protilátek může docházet i intratekálně v prostředí CNS (Ferrari *et al.* 1999; Magalhães-Santos *et al.* 2003; de Jongste *et al.* 2010; Ferrari *et al.* 2011). V likvoru pacientů s míšní schistosomózou byla také prokázána přítomnost imunokomplexů s antigeny schistosom, jejich konkrétní role v patogenezi však zůstává zatím neznámá (Ferrari *et al.* 2011). Spekuluje se o jejich možném podílu na vzniku vaskulitidy a cévních lézích nebo o regulaci granulomatózní reakce, zatím však bez konkrétních dat (Ferrari *et al.* 2011).

Projevy imunitní odpovědi hostitele lze využít jako pomocný údaj při diagnostice NS. Průkaz protilátek proti SEA z likvoru metodou ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) má 56% senzitivitu a 95% specifitu¹⁴, přičemž jejich koncentrace vyšší než 1,4 µg/ml prakticky potvrzuje NS (Ferrari *et al.* 1995). Pro NS je typický i zvýšený poměr koncentrace protilátek proti SEA a protilátek proti antigenům dospělých schistosom v likvoru a séru, explicitní referenční hodnota tohoto indexu však stanovena není (de Jongste *et al.* 2010). Důležité je, že anti-SEA protilátky nevykazují zkříženou reaktivitu s antigeny *Taenia solium* u pacientů s neurocysticercózou (Magalhães-Santos *et al.* 2003). Je však nutné uvést, že vzhledem k přítomnosti protilátek v likvoru i po vyléčení nemoci nedokáže sérologie spolehlivě rozlišit infekci právě probíhající od té již prodělané (Ferrari, Moreira 2011). Samotná vajíčka schistosom v likvoru pozorována nebývají a nespecifická eozinofilie se vyskytuje asi u 50 % pacientů (Moreno-Carvalho *et al.* 2003; Carod-Artal 2008). Při výše popsaných příznacích (viz Tabulku 2) je proto nutné diagnózu zakládat i na dalších vyšetřeních, jako je průkaz vajíček schistosom ve stolici nebo moči a odhalení granulomatózních lézí v CNS pomocí zobrazovacích metod (Ferrari, Moreira 2011; Ross *et al.* 2012). Za definitivní potvrzení NS se tradičně považuje nález vajíček obklopených granulomy při histologickém vyšetření odebrané nervové tkáně (Pittella 1997b; Carod-Artal 2008; Carod-Artal 2010).

¹⁴ Za důležitý diagnostický marker se považuje intratekálně syntetizovaný IgG1 (Magalhães-Santos *et al.* 2003).

3. Infekce CNS tasemnicí *Taenia solium*

Taenia solium je dvouhostitelská tasemnice z čeledi Taeniidae. Jejím definitivním hostitelem je člověk, mezihostitelem prase. Dospělci jsou 2–4 metry dlouzí červi žijící v tenkém střevě člověka, kde se rozmnožují. Články s vajíčky odchází spolu se stolicí do vnějšího prostředí, kde se stávají zdrojem infekce pro dalšího hostitele. Tím je prase, v jehož trávicím traktu se z vajíčka líhne onkosféra, která proniká střevní stěnou a migruje krevním oběhem. Predilekčně se usidluje ve svalovině a v mozku, kde z ní vzniká larvální stadium zvané cysticercus. Ten je infekční pro definitivního hostitele, v jehož střevě se vyvíjí v dospělou tasemnici. Vajíčkem se však může nakazit i člověk¹⁵, v takovém případě hovoříme o cysticercóze. Pokud onkosféra migruje do CNS, kde se vyvíjí cysticercus, hovoříme o neurocysticercóze (NCC).

3.1. Neurocysticercóza

NCC je onemocnění způsobené přítomností cysticerků *T. solium* v CNS. NCC je rozšířená v řadě rozvojových zemí světa, případy v rozvinutých státech jsou většinou importované infekce (Del Brutto 2012). Klinický obraz NCC je pleomorfní a závisí na počtu cysticerků v CNS, jejich lokalizaci, stadiu vývoje, ale i na imunitní odpovědi hostitele (Pittella 1997a; Sotelo 2011). Podle lokalizace cysticerků můžeme rozlišit formu parenchymální, subarachnoidální, intraventrikulární a spinální (Del Brutto, Sotelo 1988). Parenchymální formy jsou považovány za benigní, formy extraparenchymální (obzvláště ty intraventrikulární) však mají maligní prognózu a často je nutné jejich chirurgické odstranění (Estañol *et al.* 1986). Podle vitality cysticerku dělí Del Brutto a Sotelo (1988) NCC na aktivní, kdy je parazit živý, a inaktivní, kdy je cysticercus mrtvý a kalcifikovaný. Carpio *et al.* (1994, cit. dle Carpio 2002) mezi tyto fáze vkládají ještě tzv. přechodné stadium, kdy cysticercus degeneruje. Pittella (1997a) podle lokalizace cysticerků a manifestace onemocnění vymezuje deset klinickopatologických forem NCC¹⁶.

Symptomy NCC jsou velmi pestré a v závislosti na formě onemocnění zahrnují různé nespecifické neurologické obtíže. Parenchymální formy jsou spojovány s bolestmi hlavy, paré-

¹⁵ Člověk se vajíčky může nakazit při konzumaci kontaminované potravy (heteroinfekce) nebo při špatných hygienických návycích fekálně-orální cestou, pokud sám trpí taeniózou (vnější autoinfekce) (Carpio 2002; Garcia *et al.* 2003). Teoreticky je při taenióze možná i vnitřní autoinfekce, takový případ ale zatím popsán nebyl a vzhledem ke značné vzdálenosti, kterou by musela vajíčka absolvovat, je spíše nepravděpodobný.

¹⁶ Klinickopatologické formy NCC: asymptomatická forma, záchvatovitá forma, cysticerková leptomeningitida, intraventrikulární cysticercóza, cerebrovaskulární cysticercóza, cysticerková encefalitida, diseminovaná cysticercóza, cysticercóza s rozvojem demence, míšní cysticercóza, kombinovaná forma (Pittella 1997a).

zami končetin a záchvaty (Ishikawa *et al.* 2007; Ahmad, Sharma 2010; Kelvin *et al.* 2011). Intraventrikulární a subarachnoidální formy se manifestují zvýšeným nitrolebním tlakem a hydrocefalem, cysticerky totiž brání správnému proudění likvoru (Hanak *et al.* 2011; Kelesidis, Tsiodras 2011). Spinální forma se projevuje slabostí dolních končetin a jejich bolestivostí (Jongwutiwes *et al.* 2011; Qi *et al.* 2011).

3.2. Patologie neurocysticerkózy

Patogenním agens jsou cysticerky, které můžeme podle vzhledu a obvyklé lokalizace rozlišit na dva typy. Mnohem častější je *cysticercus cellulosae*, který má průměr asi 5–15 mm, má vyvinutý skolex a často se vyskytuje v subarachnoidálním prostoru, v parenchymu a komorovém systému. Naproti tomu *cysticercus racemosus* je větší (průměr 4–12 cm), nemá vyvinutý skolex a predilekčně je lokalizován v bazálních cisternách (Pittella 1997a).

Parenchymální cysticerky prochází postupným vývojem¹⁷, který je klasifikován do tří (Pittella 1997a) nebo čtyř (Carpio 2002; Del Brutto 2012) fází, které shrnuje Tabulka 4.

Tabulka 4: Fáze vývoje parenchymálních cysticerků.

Klasifikace dle Pittely (1997a) ¹⁸	Klasifikace dle Carpio (2002) a Del Brutta (2012)	Charakteristika léze v dané fázi
Cystická	vezikulární	Membrána cysticerku je transparentní, tekutina uvnitř čirá, skolex invaginovaný. Zánět v okolním parenchymu je minimální.
Nekrotická	koloidální	Tekutina cysticerku se zakaluje, skolex začíná degenerovat. Objevuje se zánětlivý infiltrát makrofágů a neutrofilů.
	granulo-nodulární	Stěny cysticerku se ztlušují, ve skolexu se objevují minerazilovaná granula. Rozvíjí se zánět a fibrilární astroglióza.
Fibrokalifikovaná	kalcifikovaná	Parazit je mrtvý, léze je vyplněna fibrózní tkání, zánětlivá odpověď odeznívá.

¹⁷ Cysticerky lokalizované subarachnoidálně nebo intraventrikulárně zpravidla neprochází tímto vývojem, respektive zůstávají ve vezikulární fázi (Carpio 2002).

¹⁸ Tyto fáze vývoje cysticerků v zásadě postupně odpovídají aktivnímu, přechodnému a inaktivnímu stadiu NCC, jak je popsáno v podkapitole 3.1.

V granulomu, který v koloidální a granulo-nodulární fázi cysticerkus obklopuje, můžeme rozeznat čtyři tyto zóny: (1) centrální nekrotické ložisko s degenerujícím parazitem, (2) vrstvu epiteloidních histiocyty, které mohou splývat a tvořit mnohojaderné buňky, (3) fibrózní kapsli tvořenou kolagenem typu I a III a fibrinem a (4) zánětlivý infiltrát s makrofágy, B- a T-lymfocyty a neutrofilny (Restrepo *et al.* 2001). V přiléhající nervové tkáni dochází k aktivaci mikroglie a astrocyty, které vytváří kolem léze gliovou jizvu (Alvarez *et al.* 2002).

Patogenní efekt cysticerků spočívá jednak v utlačování nervové tkáně, jednak v obstrukci přirozeného proudění likvoru. Poškození způsobuje také zánět, který kolem cysticerků vzniká, především jsou-li lokalizovány extraparenchymálně. Tehdy může docházet k rozvoji leptomeningitidy (Kelesidis, Tsiodras 2011) nebo ependymitidy (Hortobágyi *et al.* 2009). Extraparenchymální výskyt umožňuje větší růst cysticerků, což je spojeno s často větší patogenitou. Patogenně mohou působit i sekreční produkty mastocytů, které se při NCC v CNS vyskytují (Mašlíňiska *et al.* 2001).

3.3. Imunitní odpověď při neurocysticerkóze

Zdrojem antigenů, které vyvolávají imunitní odpověď hostitele, jsou cysticerky. Majoritním je antigen B, glykoprotein detekovatelný v likvoru pacientů s NCC (Das *et al.* 2002)¹⁹, který je schopný vázat molekulu C1q (Laclette *et al.* 1989), čímž se snižuje riziko poškození parazita²⁰. Dalšími antigeny jsou ty secernované do prostředí, mezi nimi například glykoprotein HP10, jehož stanovení v likvoru nebo séru lze využít při diagnostice (Bobes *et al.* 2006; Fleury *et al.* 2007). Silně imunogenní jsou i antigeny s molekulovou hmotností <25 kDa obsažené v tekutině cysticerku (Amit *et al.* 2011), konkrétní molekuly ale zatím identifikovány nebyly. Obsáhlý přehled antigenů produkovaných *T. solium* podávají na základě obšírné literární rešerše Sciutto *et al.* (2007). Tyto antigeny aktivují jak buněčnou, tak humorální složku imunitní odpovědi.

Buněčná odpověď zahrnuje produkci různých cytokinů. Přímo v granulomech byla imunohistochemicky prokázána produkce IL-4, IL-10, IL-13, IL-18, INF- γ a TGF- β (Restrepo *et al.* 2001; Alvarez *et al.* 2002). V likvoru pacientů s NCC se zvyšuje koncentrace IL-1 β , IL-5, IL-6 a IL-10, přičemž toto pozitivně koreluje s množstvím likvorových eozinofilů (Rodrigues *et al.* 2000; Chavarría *et al.* 2005; Sáenz *et al.* 2012). Systémová odpověď analyzovaná na zá-

¹⁹ Využití antigenu B v diagnostice je však omezeno tím, že se vyskytuje i u pacientů s tuberkulózní meningitidou, což je třeba brát v úvahu (Das *et al.* 2002).

²⁰ Molekula C1q je součástí komplexu C1, který po interakci s protilátkami (navázanými na antigen) indukuje klasickou cestu aktivace komplementu.

kladě cytokinového profilu v sérech pacientů se liší u symptomatické a asymptomatické formy onemocnění. V případech asymptomatické NCC se zvyšuje koncentrace IL-4, IL-5, IL-10 a IL-13, u symptomatických forem naopak dominují prozánětlivé mediátory INF- γ , TNF- α , IL-17 a IL-23 (Chavarría *et al.* 2006; Verma *et al.* 2011). Po *in vitro* stimulaci antigeny *T. solium* produkují periferní krevní mononukleární buňky IL-4, IL-5 a IL-13 (Chavarría *et al.* 2003), v jiné studii však zaznamenali produkci IL-2 a INF- γ (Grewal *et al.* 2000). Z uvedeného se zdá, že při NCC dochází k polarizaci imunitní odpovědi spíše ve směru Th2, kde jsou majoritně zastoupené cytokiny IL-4 (stimuluje B-lymfocyty, indukuje izotopový přesmyk na IgE a IgG4), IL-5 (aktivátor eozinofilů), IL-10 (inhibuje produkci prozánětlivých cytokinů). Odpověď Th1 se uplatňuje patrně pouze při některých symptomatických formách a je spojena s především lokální produkcí INF- γ a aktivací mikroglíí (Restrepo *et al.* 2001; Alvarez *et al.* 2002; Verma *et al.* 2011).

V souvislosti s buněčnou odpovědí je zajímavé zmínit, že lymfocyty pacientů s NCC vykazují při proliferačních testech oproti zdravým kontrolám sníženou frekvenci dělení, a to především u případů, kdy je parazit v poslední, kalcifikované fázi vývoje (Bueno *et al.* 2001). Nemocní mají průkazně nižší počty CD8+ lymfocytů (Grewal *et al.* 2000). S touto supresí imunitní odpovědi může souviset zvýšený výskyt leukémií a lymfomů, který byl u pacientů s NCC prokázán (Herrera *et al.* 1999).

Významná je při NCC i humorální odpověď, a to jak v patogenezi (aktivace komplementu nebo mastocytů), tak pro diagnostiku. V likvoru pacientů s NCC byly detekovány všechny třídy protilátek, přičemž nejvíce se jich tvořilo v případě intraventrikulární lokalizace cysticerků (Odashima *et al.* 2002; Chavarría *et al.* 2005). U IgG byla potvrzena intratekální syntéza (Minelli, Takayanagui 2005; Arruda *et al.* 2006). Dále je známo, že IgA a IgE se více tvoří v inaktivní fázi (Bueno *et al.* 2000), naopak IgG se více tvoří v aktivní fázi, což někteří autoři považují za výhodné pro využití v terénu, kde není zobrazovací technika, pro ověření diagnózy (Molinari *et al.* 2002). Carod *et al.* (2012) recentně upozorňují na riziko spojené s rutinním užíváním komerčních diagnostických setů, které mají relativně nízkou senzitivitu, u testovaných produktů nepřesahuje 72 %, a mohou tak poskytovat falešně negativní výsledky.

Závěrem je nutné zmínit, že imunitní odpověď hostitele vyvolává zpětnou reakci parazita, která má zabránit jeho poškození. Jak již bylo uvedeno, antigen B je schopný vázat komplementový protein C1q (Laclette *et al.* 1989). Za další mechanismus, který parazitovi pomáhá uniknout před útokem imunitního systému hostitele, někteří autoři považují obměnu glyko-konjugátů v tegumentu *T. solium* a jejich případné imunomodulační účinky (Alvarez *et al.*

2008). Studie zabývající se podrobněji touto problematikou však nejsou k dispozici. K úspěšnému úniku před imunitní odpovědí hostitele může sloužit i cysteinová proteáza, která je součástí exkrečních-sekrečních (E/S) produktů cysticerků a patrně indukuje (prozatím neobjasněným způsobem) apoptózu CD4+ lymfocytů (Molinari *et al.* 2000; Tato *et al.* 2004; Solano *et al.* 2006; Sikasunge *et al.* 2008).

4. Infekce CNS hlísticemi rodu *Toxocara*

Škrkavky rodu *Toxocara* (čeled' Ascaridae) jsou paraziti psovitých (*T. canis*) a kočkovitých (*T. cati*) šelem²¹. Dospělí červi dlouzí 5–12 centimetrů žijí v jejich střevech, kde také kopulují. Samice pak kladou vajíčka, která odchází do vnějšího prostředí spolu s výkaly. Rozrýhovaná vajíčka jsou infekční pro dalšího hostitele, který se nakazí perorálně. V jeho tenkém střevě se z vajíček líhne larva stadia L2, která podniká migraci do jater, srdce a plic, kde se svléká. Larva L3 se pak průdušnicí vrací zpět do trávicího traktu, ve střevě se dvakrát svlékne a dospívá. Pokud však vajíčko pozře člověk nebo jiný nevhodný hostitel, není larva schopná vrátit se zpět do střeva a osidluje jiné orgány: oči, játra, svaly nebo mozek. Syndrom spojený s migrací larvy v těle se nazývá *larva migrans visceralis*. V případě, že se larva při této migraci dostane do CNS, hovoříme o neurotoxokaróze (NTK).

4.1. Neurotoxokaróza

Onemocnění způsobené přítomností larev toxokar v nervové soustavě označujeme jako NTK. Ve srovnání s NS a NCC jde o spíše vzácnou infekci, doposud bylo popsáno méně než 100 případů NTK. Souhrn kazuistik podávají Moreira-Silva *et al.* (2004) nebo Finsterer a Auer (2007), recentnější případy uvádí například Kinčeková *et al.* (2008), Helsen *et al.* (2011), Singer *et al.* (2011) nebo Fukae *et al.* (2012). V České republice záznam o NTK není, 2 případy infekce dětí jsou popsány ze Slovenska (Virgala *et al.* 1985; Kinčeková *et al.* 2008).

Larvy toxokar se mohou vyskytovat v mozku i míše (Moiyadi *et al.* 2007). Jejich přítomnost v CNS se podle lokalizace manifestuje jako encefalitida (Xinou *et al.* 2003), meningitida (Gould *et al.* 1985), myelitida (Fukae *et al.* 2012), vaskulitida (Helbok *et al.* 2007); v případě rozsáhlejší infekce se může rozvinout meningoencefalitida (Moreira-Silva *et al.* 2004), encefalomyelitida (Helsen *et al.* 2011), meningomyelitida (Eberhardt *et al.* 2005) anebo velice závažná meningoencefalomyelitida (Singer *et al.* 2011). Klinický obraz infekce je pestrý, příznaky zahrnují různé neurologické obtíže (slabost nebo bolestivost končetin, parézy, poruchy kognitivních funkcí aj.), jejichž charakter závisí na počtu a lokalizaci larev (Finsterer, Auer 2007). Velmi pravděpodobný je také podíl NTK na rozvoji epilepsie (Nicoletti *et al.* 2007; Nicoletti *et al.* 2008). NTK může přejít do chronické fáze, Scheid *et al.* (2008) popisují případ, kdy neurologické potíže přetrvávaly sedm let.

²¹ Dubná *et al.* (2007) určovali prevalenci *T. canis* u psů v České republice na základě koprologického vyšetření. V Praze bylo pozitivních 6,2 % vyšetřovaných psů, na venkově 13,7 %. V obou případech byla toxokaróza nejčastější detekovanou parazitózou.

4.2. Patologie neurotoxokarózy

Patologie spojené s NTK způsobuje larva migrující prostředím CNS. Je třeba si uvědomit, že na rozdíl od vajíček schistosom a cysticerek *T. solium* jde o aktivně se pohybující agens (Liao, Fan *et al.* 2008; Othman *et al.* 2010). Jedna larva proto může způsobit vznik více lézí, což zvyšuje její patogenní potenciál; poloha lézí zpravidla kopíruje dráhu migrace larvy (Xinou *et al.* 2003). S tím, jak larvy pronikají CNS, dochází také k poškození HEB (Liao, Cho *et al.* 2008).

Vzhledem k velmi nízkému počtu případů NTK u lidí a kvůli rizikům spojeným s bioptickým odběrem nervové tkáně pacientů chybí studie, které by se podrobněji zabývaly patologií NTK u lidí. Data ze zvířecích modelů ukazují, že migrující larva vyvolává hlavně mechanické poškození nervové tkáně spojené s astrogliózou (Liao, Fan *et al.* 2008; Othman *et al.* 2010), fokální hemoragií a nekrózou neuronů (Cardillo *et al.* 2009). Perilarvální zánětlivý infiltrát se obvykle nevyskytuje²², larva ani není enkapsulována jako je tomu v jiných orgánech (Liao, Fan *et al.* 2008; Cardillo *et al.* 2009; Othman *et al.* 2010). Dent *et al.* (1956) popisují případ devatenáctiměsíčního dítěte s NTK, v jehož mozku byly *post mortem* nalezeny granulomy, a to jak s larvami, tak bez nich²³. Granulomy obsahovaly obrovské mnohojaderné buňky, eozinofily, plazmacyty, lymfocyty a též zmnožené epiteloidní buňky a mikroglie (Dent *et al.* 1956). Podobné granulomy s lymfocyty a obrovskými mnohojadernými buňkami našli v mozku dítěte s NTK i Nelson *et al.* (1990).

Na patogenezi se pravděpodobně podílejí toxické produkty eozinofilů²⁴, jejichž počet se při infekci zvyšuje v krvi (Xinou *et al.* 2003; Helsen *et al.* 2011), případně (ale ne vždy) i likvoru (Vidal *et al.* 2003; Helsen *et al.* 2011)²⁵. Příčinou neurologických potíží, záchvatů a kognitivních poruch může být kromě mechanického poškození tkáně i rozvrat homeostázy neurotransmiterů v CNS popsán u myšího modelu NTK (Othman *et al.* 2010). Popsána je i zvýšená exprese indukovatelné NO-syntázy (Hamilton *et al.* 2008; Othman *et al.* 2010), což je nepřímý důkaz zvýšení produkce oxidu dusnatého v postižené nervové tkáni. Jeho zvýšená koncentrace může způsobovat apoptózu neuronů (Chuang *et al.* 2010) a indukovat rozvoj záchvatů (Kovács *et al.* 2009).

²² Moiyadi *et al.* (2007) popisují infiltrát eozinofilů v akutní fázi infekce, ovšem bez tvorby granulomu.

²³ Nepřítomnost larev v některých granulomech svědčí patrně o tom, že jsou je larvy schopné aktivně opouštět, tj. nezůstávají v nich uvězněny a imobilizovány (Xinou *et al.* 2003).

²⁴ Jde o různé molekuly obsažené v cytoplazmatických granulích eozinofilů, které vyvolávají lokální zánět (leukotrieny) anebo poškozující okolní tkáň (kyslíkové radikály, lysozomální hydrolázy) (Klion, Nutman 2004). Durack a Sumi (1979) popsali eozinofilový neurotoxin, který způsobuje ztrátu Purkyňových buněk a vakuolizaci nervové tkáně.

²⁵ Je popsán i případ, kdy se počet eozinofilů v krvi nezvyšuje a eozinofilie je jen v likvoru (Singer *et al.* 2011).

4.3. Imunitní odpověď při neurotoxokaróze

Antigeny, které při NTK stimulují imunitní odpověď hostitele, jsou E/S produkty toxokar. Většinou jde o glykoproteiny povrchového pláště (Gems, Maizels 1996), proteoglykany extracelulární matrix (Yamasaki *et al.* 1998), odpadní metabolity nebo enzymy vylučované červem do vnějšího prostředí (Lee *et al.* 2009). Podobně jako u cysticerek mohou tyto molekuly ovlivňovat imunitní odpověď hostitele, studie na toto téma však chybí.

Stejně jako v předchozí části o patologii NTK i o imunitní odpovědi hostitele při NTK existuje jen málo literárních pramenů. Případy lidské NTK jsou obvykle kazuistiky, kde je imunitní odpověď pacienta uváděna pouze jako výstup diagnostických testů²⁶. Díky nim víme, že se v séru i likvoru tvoří anti-toxokarové IgG (Xinou *et al.* 2003; Singer *et al.* 2011) a IgM (Xinou *et al.* 2003; Moreira-Silva *et al.* 2004). Protilátky mohou do CNS pronikat přes migraci červa poškozenou hematoencefalickou bariéru, případně je *in situ* produkují plazmacyty, jejichž přítomnost byla prokázána v granulomech (Dent *et al.* 1956). Intratekální syntézu protilátek popsali u pětasedmdesátileté ženy s neurotoxokarovou vaskulitidou Helbok *et al.* (2007). U pískomilů, jednoho ze zvířecích modelů NTK, Alba-Hurtado *et al.* (2009) prokázali, že jejich sérové protilátky rozeznávají osm E/S antigenů. Zajímavé je, že počet rozpoznávaných antigenů se v průběhu infekce postupně zvyšuje (Alba-Hurtado *et al.* 2009). Zdrojem antigenů je parazit i po své smrti, kdy se imunitnímu systému hostitele odhalují vnitřní antigeny parazita, které mu před tím nebyly exponované. Příkladem toho je svalový protein myosin – koncentrace anti-myosinových protilátek v průběhu léčby stoupá a koreluje s poškozením parazita (Hrckova *et al.* 2007).

Cytokinové profily pacientů s NTK prakticky známé nejsou a minimum údajů je k dispozici i pro zvířecí modely. Hamilton *et al.* (2008) popsali v mozcích myši s NTK zvýšenou expresi IL-5, IL-10 a INF- γ , Othman *et al.* (2010) pak ještě IL-6 a TNF- α . Vzhledem k tomu, že ani v jedné práci nebyla provedena imunohistochemická analýza, není možné určit, jaké buňky (zda lymfocyty anebo rezidentní buňky CNS) jsou zdrojem těchto cytokinů. Stejně tak jejich účinky je možné pouze analogicky odhadovat. IL-5 je nejspíš zodpovědný za nábor a aktivaci eozinofilů, jejichž počet při NTK rapidně stoupá a které jsou pravděpodobně spoluzodpovědné za patologii NTK (Klion, Nutman 2004; Helsen *et al.* 2011). IL-6 se může

²⁶ Diagnóza NTK se při relevantní symptomatologii a anamnéze stanovuje obvykle právě na základě sérologického vyšetření přítomnosti antitoxokarových specifických protilátek v séru nebo likvoru (Moreira-Silva *et al.* 2004). Vyšetření magnetickou rezonancí (MRI) nebo výpočetní tomografií (CT) jsou spíše jen doplňující a orientační, jelikož jejich výsledky nejsou pro NTK nijak specifické (Xinou *et al.* 2003). Úplným potvrzením je histologický nález larvy v nervové tkáni, nicméně jak již bylo řečeno, tento způsob konfirmace se pro svou rizikovitost zpravidla nepoužívá.

ve spolupráci s epidermálním růstovým faktorem podílet na aktivaci astrocytů a tvorbě gliové jizvy (Levison *et al.* 2000). Tuto myšlenku podkládá skutečnost, že IL-6 deficientním myším se léze v nervové tkáni způsobené mechanickým poškozením hojí hůře (Swartz *et al.* 2001) a blokace receptorů pro IL-6 suprimuje rozvoj astrogliózy při poranění páteře (Okada *et al.* 2004). Zdrojem prozánětlivého INF- γ mohou být mikroglie (Kawanokuchi *et al.* 2006), a tak aktivovat makrofágy k produkci oxidu dusnatého a fagocytóze fragmentů parazita. Tyto aktivity makrofágů potom může regulovat protizánětlivý IL-10, který zároveň stimuluje diferenciaci B-lymfocytů na plazmacyty produkující protilátky (Rousset *et al.* 1992). Poslední prokázaný cytokin, TNF- α , se může podílet na indukci lokálního zánětu při tvorbě granulomu, ale může být také příčinou zhoršení kognitivních funkcí u osob s NTK. Ukazuje se totiž, že inhibice syntézy TNF- α v CNS vede ke zlepšení kognitivních poruch způsobených chronickým zánětem (Belarbi *et al.* 2012).

Závěr

Tato práce shrnuje důležité aspekty imunitní odpovědi v CNS a popisuje její odlišnosti ve srovnání s imunitními ději probíhajícími jinde v těle. Dále předkládá klíčové poznatky o imunitní odpovědi hostitele při třech vybraných helmintárních neuroinfekcích (neuroschistosomóze, neurocysticercóze a neurotoxokaróze) a klade tyto imunitní reakce do kontextu patologie a symptomatologie těchto onemocnění.

Imunitní odpověď je v CNS založena na stejných principech jako všude jinde v těle, a to navzdory původní představě o vyloučení „imunoprivilegované“ CNS z dohledu imunitního systému. Buňky imunitního systému překonávají díky interakci adhezivních molekul a chemokinů HEB a pronikají do parenchymu CNS. Zde jsou schopné vykonávat své efektorové funkce, včetně rozpoznávání antigenů v komplexech s MHC. Za profesionální APC se v CNS považují mikroglie a za určitých podmínek i astrocyty. Tyto gliové buňky také produkují celou řadu cytokinů, a tak mají důležité imunoregulační funkce. Vzhledem k náchylnosti nervové tkáně k poškození je totiž nesmírně důležité probíhající imunitní reakce správně a efektivně usměrňovat.

Imunitní odpověď při vybraných helmintárních neuroinfekcích je závislá na charakteru infekčního agens. V případě neuroschistosomózy a neurocysticercózy jde o prakticky nepohyblivá stadia lokalizovaná v parenchymu CNS. Kolem nich se objevuje zánětlivý infiltrát a vzniká typický granulom. V cytokinovém profilu dominují IL-4, IL-10 a IL-13, což svědčí o polarizaci imunitní odpovědi ve směru Th2. Naopak u neurotoxokarózy je infekční agens aktivně pohyblivé. To zvyšuje jeho patogenitu především ve smyslu mechanického poškození nervové tkáně, která na to odpovídá reaktivní astrogliózou. Při neurotoxokaróze hrají důležitou úlohu při boji s parazitem, ale i v poškození tkáně hostitele eozinofily. Ty jsou aktivované IL-5, jehož koncentrace při infekci vzrůstá. U všech tří zmiňovaných infekcí zahrnuje imunitní odpověď hostitele i tvorbu specifických protilátek, jejichž stanovování patří k základním diagnostickým metodám těchto onemocnění.

Závěrem lze konstatovat, že výzkum imunitní odpovědi v CNS probíhá především v souvislosti s různými celosvětově rozšířenými autoimunitními chorobami, jako je například roztroušená skleróza, a u helmintárních neuroinfekcí se zaměřuje především na diagnostické výstupy použitelné v klinické praxi. Proto zde zůstává celá řada nevyřešených otázek především v oblasti imunopatologie.

Literatura

- Acarin L, González B, Castellano B (2000).** Neuronal, astroglial and microglial cytokine expression after an excitotoxic lesion in the immature rat brain. *European journal of neuroscience*, 12(10): 3505-20.
- Agrawal S, Anderson P, Durbeej M, van Rooijen N, Ivars F, Opdenakker G, Sorokin LM (2006).** Dystroglycan is selectively cleaved at the parenchymal basement membrane at sites of leukocyte extravasation in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of experimental medicine*, 203(4):1007-19.
- Ahmad A, Sharma V (2010).** Parenchymal neurocysticercosis. *Internal medicine journal*, 40(8):601-2.
- Akers SM, O'Leary HA, Minnear FL, Craig MD, Vos JA, Coad JE, Gibson LF (2010).** VE-cadherin and PECAM-1 enhance ALL migration across brain microvascular endothelial cell monolayers. *Experimental hematology*, 38(9):733-43.
- Alba-Hurtado F, Muñoz-Guzmán MA, Valdivia-Anda G, Tórtora JL, Ortega-Pierres MG (2009).** *Toxocara canis*: larval migration dynamics, detection of antibody reactivity to larval excretory-secretory antigens and clinical findings during experimental infection of gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Experimental parasitology*, 122(1):1-5.
- Alegre ML, Frauwirth KA, Thompson CB (2001).** T-cell regulation by CD28 and CTLA-4. *Nature reviews. Immunology*, 1(3):220-8.
- Allan SM, Rothwell NJ (2003).** Inflammation in central nervous system injury. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 358(1438): 1669-77.
- Aloisi F, Penna G, Cerase J, Menéndez Iglesias B, Adorini L (1997).** IL-12 production by central nervous system microglia is inhibited by astrocytes. *Journal of immunology*, 159(4):1604-12.
- Aloisi F, Ria F, Penna G, Adorini L (1998).** Microglia are more efficient than astrocytes in antigen processing and in Th1 but not Th2 cell activation. *Journal of immunology*, 160(10): 4671-80.
- Aloisi F, De Simone R, Columba-Cabezas S, Levi G (1999).** Opposite effects of interferon-gamma and prostaglandin E2 on tumor necrosis factor and interleukin-10 production in microglia: a regulatory loop controlling microglia pro- and anti-inflammatory activities. *Journal of neuroscience research*, 56(6):571-80.
- Alon R, Kassner PD, Carr MW, Finger EB, Hemler ME, Springer TA (1995).** The integrin VLA-4 supports tethering and rolling in flow on VCAM-1. *Journal of cell biology*, 128(6):1243-53.
- Alt C, Laschinger M, Engelhardt B (2002).** Functional expression of the lymphoid chemokines CCL19 (ELC) and CCL 21 (SLC) at the blood-brain barrier suggests their involvement in G-protein-dependent lymphocyte recruitment into the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis. *European journal of immunology*, 32(8):2133-44.
- Alvarez JI, Colegial CH, Castaño CA, Trujillo J, Teale JM, Restrepo BI (2002).** The human nervous tissue in proximity to granulomatous lesions induced by *Taenia solium* metacestodes displays an active response. *Journal of neuroimmunology*, 127(1-2):139-44.
- Alvarez JI, Rivera J, Teale JM (2008).** Differential release and phagocytosis of tegument glycoconjugates in neurocysticercosis: implications for immune evasion strategies. *PLoS neglected tropical diseases*, 2(4):e218.
- Amit P, Prasad KN, Kumar GR, Shweta T, Sanjeev J, Kumar PV, Mukesh T (2011).** Immune response to different fractions of *Taenia solium* cyst fluid antigens in patients with neurocysticercosis. *Experimental parasitology*, 127(3):687-92.
- Andersson P, Perry V, Gordon S (1992).** The acute inflammatory response to lipopolysaccharide in CNS parenchyma differs from that in other body tissues. *Neuroscience*, 48(1):169-86.
- Angeli V, Faveeuw C, Delerive P, Fontaine J, Barriera Y, Franchimont N, Staels B, Capron M, Trottein F (2001).** *Schistosoma mansoni* induces the synthesis of IL-6 in pulmonary microvascular endothelial cells: role of IL-6 in the control of lung eosinophilia during infection. *European journal of immunology*, 31(9): 2751-61.
- Arruda GC, Quagliato EM, Rossi CL (2006).** Intrathecal synthesis of specific immunoglobulin G antibodies in neurocysticercosis: evaluation of antibody concentrations by enzyme-linked immunosorbent assay using a whole cysticercal extract and cyst vesicular fluid as antigens. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 54(1): 45-9.
- Babcock AA, Kuziel WA, Rivest S, Owens T (2003).** Chemokine expression by glial cells directs leukocytes to sites of axonal injury in the CNS. *The Journal of neuroscience*, 23(21): 7922-30.

- Bagasra O, Michaels FH, Zheng YM, Bobroski LE, Spitsin SV, Fu ZF, Tawadros R, Koprowski H (1995).** Activation of the inducible form of nitric oxide synthase in the brains of patients with multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(26):12041-5.
- Bargatze RF, Butcher EC (1993).** Rapid G protein-regulated activation event involved in lymphocyte binding to high endothelial venules. *Journal of experimental medicine*, 178(1):367-72.
- Bechmann I, Steiner B, Gimsa U, Mor G, Wolf S, Beyer M, Nitsch R, Zipp F (2002).** Astrocyte-induced T cell elimination is CD95 ligand dependent. *Journal of neuroimmunology*, 132(1-2):60-5.
- Belarbi K, Jopson T, Tweedie D, Arellano C, Luo W, Greig NH, Rosi S (2012).** TNF-alpha protein synthesis inhibitor restores neuronal function and reverses cognitive deficits induced by chronic neuroinflammation. *Journal of neuroinflammation*, 9(1):23.
- Bell MD, Lopez-Gonzalez R, Lawson L, Hughes D, Fraser I, Gordon S, Perry VH (1994).** Upregulation of the macrophage scavenger receptor in response to different forms of injury in the CNS. *Journal of neurocytology*, 23(10):605-13.
- Bobes RJ, Hernández M, Márquez C, Frago G, García E, Parkhouse RM, Harrison LJ, Sciutto E, Fleury A (2006).** Subarachnoidal and intraventricular human neurocysticercosis: application of an antigen detection assay for the diagnosis and follow-up. *Tropical medicine, international health*, 11(6):943-50.
- Braak E (1975).** On the fine structure of the external glial layer in the isocortex of man. *Cell and tissue research*, 157(3):367-90.
- Del Brutto O (2012).** Neurocysticercosis: a review. *TheScientificWorldJournal*, 2012: 159821.
- Del Brutto O, Sotelo J (1988).** Neurocysticercosis: an update. *Reviews of infectious diseases*, 10(6): 1075-87.
- Bueno EC, Vaz AJ, Machado LD, Livramento JA (2000).** Neurocysticercosis: detection of IgG, IgA and IgE antibodies in cerebrospinal fluid, serum and saliva samples by ELISA with *Taenia solium* and *Taenia crassiceps* antigens. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 58(1):18-24.
- Bueno EC, Vaz AJ, Machado LR, Livramento JA, Avila SL, Ferreira AW (2001).** Antigen-specific suppression of cultured lymphocytes from patients with neurocysticercosis. *Clinical and experimental immunology*, 126(2):304-10.
- Bulloch K, Miller MM, Gal-Toth J, Milner TA, Gottfried-Blackmore A, Waters EM, Kaunzner UW, Liu K, Lindquist R, Nussenzweig MC, Steinman RM, McEwen BS (2008).** CD11c/EYFP transgene illuminates a discrete network of dendritic cells within the embryonic, neonatal, adult, and injured mouse brain. *Journal of comparative neurology*, 508(5):687-710.
- Bunge M, Bunge R, Pappas G (1962).** Electron microscopic demonstration of connections between glia and myelin sheaths in the developing mammalian central nervous system. *Journal of cell biology*, 12: 448-53.
- Cabral G, Pittella JE (1989).** Tumoural form of cerebellar schistosomiasis mansoni. Report of a surgically treated case. *Acta neurochirurgica*, 99(3):148-151.
- Carbonell WS, Murase SI, Horwitz AF, Mandell JW (2005).** Infiltrative microgliosis: activation and long-distance migration of subependymal microglia following periventricular insults. *Journal of neuroinflammation*, 2(1):5.
- Cardillo N, Rosa A, Ribicich M, López C, Sommerfelt I (2009).** Experimental infection with *Toxocara cati* in BALB/c mice, migratory behaviour and pathological changes. *Zoonoses and public health*, 56(4):198-205.
- Carman CV, Jun CD, Salas A, Springer TA (2003).** Endothelial cells proactively form microvilli-like membrane projections upon intercellular adhesion molecule 1 engagement of leukocyte LFA-1. *Journal of immunology*, 171(11): 6135-44.
- Carod-Artal FJ (2008).** Neurological complications of Schistosoma infection. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 102(2): 107-16.
- Carod-Artal FJ (2010).** Neuroschistosomiasis. *Expert review of anti-infective therapy*, 8(11):1307-18.
- Carod FJ, Randrianarison M, Razafimahefa J, Ramahefarisoa RM, Rakotondrazaka M, Debruyne M, Dautigny M, Cazal P, Andriantseho ML, Charles ER (2012).** Evaluation of the performance of 5 commercialized enzyme immunoassays for the detection of *Taenia solium* antibodies and for the diagnosis of neurocysticercosis. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 72(1):85-9.
- *Carpio A, Placencia M, Santillán F, Escobar A (1994).** A proposal for classification of neurocysticercosis. *Canadian journal of neurological sciences*, 21(1):43-7.

- Carpio A (2002).** Neurocysticercosis: an update. *Lancet infectious diseases*, 2(12):751-62.
- Carson MJ, Doose JM, Melchior B, Schmid CD, Ploix CC (2006).** CNS immune privilege: hiding in plain sight. *Immunological reviews*, 213: 48-65.
- Cass CL, Johnson JR, Califf LL, Xu T, Hernandez HJ, Stadecker MJ, Yates JR 3rd, Williams DL (2007).** Proteomic analysis of *Schistosoma mansoni* egg secretions. *Molecular and biochemical parasitology*, 155(2): 84-93.
- Cayrol R, Wosik K, Berard JL, Dodelet-Devillers A, Ifergan I, Kebir H, Haqqani AS, Kreymborg K, Krug S, Moundjian R, Bouthillier A, Becher B, Arbour N, David S, Stanimirovic D, Prat A (2008).** Activated leukocyte cell adhesion molecule promotes leukocyte trafficking into the central nervous system. *Nature immunology*, 9(2):137-45.
- Chan JR, Hyduk SJ, Cybulsky MI (2001).** Chemoattractants induce a rapid and transient upregulation of monocyte alpha4 integrin affinity for vascular cell adhesion molecule 1 which mediates arrest: an early step in the process of emigration. *Journal of experimental medicine*, 193(10):1149-58.
- Chastain EM, Duncan DS, Rodgers JM, Miller SD (2011).** The role of antigen presenting cells in multiple sclerosis. *Biochimica et biophysica acta*, 1812(2): 265-74.
- Chavarría A, Roger B, Fragoso G, Tapia G, Fleury A, Dumas M, Dessein A, Larralde C, Sciotto E (2003).** TH2 profile in asymptomatic *Taenia solium* human neurocysticercosis. *Microbes and infection*, 5(12):1109-1115.
- Chavarría A, Fleury A, García E, Márquez C, Fragoso G, Sciotto E (2005).** Relationship between the clinical heterogeneity of neurocysticercosis and the immune-inflammatory profiles. *Clinical immunology*, 116(3):271-8.
- Chavarría A, Fleury A, Bobes RJ, Morales J, Fragoso G, Sciotto E (2006).** A depressed peripheral cellular immune response is related to symptomatic neurocysticercosis. *Microbes and infection*, 8(4):1082-9.
- Chen C, Mobley JL, Dwir O, Shimron F, Grabovsky V, Lobb RR, Shimizu Y, Alon R (1999).** High affinity very late antigen-4 subsets expressed on T cells are mandatory for spontaneous adhesion strengthening but not for rolling on VCAM-1 in shear flow. *Journal of immunology*, 162(2): 1084-95.
- Chen CJ, Chen JH, Chen SY, Liao SL, Raung SL (2004).** Upregulation of RANTES gene expression in neuroglia by Japanese encephalitis virus infection. *Journal of virology*, 78(22):12107-19.
- Chen CJ, Ou YC, Chang CY, Pan HC, Liao SL, Raung SL, Chen SY (2011).** TNF- α and IL-1 β mediate Japanese encephalitis virus induced RANTES gene expression in astrocytes. *Neurochemistry international*, 58(2):234-42.
- Chensue SW, Warmington KS, Ruth J, Lincoln PM, Kunkel SL (1994).** Cross-regulatory role of interferon-gamma, IL-4 and IL-10 in schistosome egg granuloma formation: in vivo regulation of Th activity and inflammation. *Clinical and experimental immunology*, 98(3):395-400.
- Choucair-Jaafar N, Laporte V, Levy R, Poindron P, Lombard Y, Gies JP (2011).** Complement receptor 3 (CD11b/CD18) is implicated in the elimination of β -amyloid peptides. *Fundamental, clinical pharmacology*, 25(1):115-22.
- Chuang YC, Chen SD, Lin TK, Chang WN, Lu CH, Liou CW, Chan SH, Chang AY (2010).** Transcriptional upregulation of nitric oxide synthase II by nuclear factor-kappaB promotes apoptotic neuronal cell death in the hippocampus following experimental status epilepticus. *Journal of neuroscience research*, 88(9):1898-907.
- Cornet A, Bettelli E, Oukka M, Cambouris C, Avellana-Adalid V, Kosmatopoulos K, Liblau RS (2000).** Role of astrocytes in antigen presentation and naive T-cell activation. *Journal of neuroimmunology*, 106(1-2):69-77.
- Cross A, Ku G (2000).** Astrocytes and central nervous system endothelial cells do not express B7-1 (CD80) or B7-2 (CD86) immunoreactivity during experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of neuroimmunology*, 110(1-2):76-82.
- Crowell C, Kiruga JM, Figaji A, Simat K, Padayachy L, Pillay K, Yogev R (2011).** Neuroschistosomiasis due to *Schistosoma haematobium* presenting as spinal cord tumor. *Pediatric infectious disease journal*, 30(11):1006-8.
- Das S, Mahajan RC, Ganguly NK, Sawhney IM, Dhawan V, Malla N (2002).** Detection of antigen B of *Cysticercus cellulosae* in cerebrospinal fluid for the diagnosis of human neurocysticercosis. *Tropical medicine, international health*, 7(1):53-8.

- Davis EJ, Foster TD, Thomas WE (1994).** Cellular forms and functions of brain microglia. *Brain research bulletin*, 34(1):73-8.
- Dent JH, Nichols RL, Beaver PC, Carrera GM, Stagers RJ (1956).** Visceral larva migrans; with a case report. *The American journal of pathology*, 32(4):777-803.
- Dubná S, Langrová I, Nápravník J, Jankovská I, Vadlejch J, Pekár S, Fechtner J (2007).** The prevalence of intestinal parasites in dogs from Prague, rural areas and shelters of the Czech Republic. *Veterinary parasitology*, 140(1-2):120-8.
- Durack D, Sumi S (1979).** Neurotoxicity of human eosinophils. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 76(3): 1443-1447.
- D'Souza SD, Antel JP, Freedman MS (1994).** Cytokine induction of heat shock protein expression in human oligodendrocytes: an interleukin-1-mediated mechanism. *Journal of neuroimmunology*, 50(1):17-24.
- Eberhardt O, Bialek R, Nägele T, Dichgans J (2005).** Eosinophilic meningomyelitis in toxocariasis: case report and review of the literature. *Clinical neurology and neurosurgery*, 107(5):432-8.
- Eliason DA, Cohen SA, Baratta J, Yu J, Robertson RT (2002).** Local proliferation of microglia cells in response to neocortical injury *in vitro*. *Brain research. Developmental brain research*, 137(1):75-9.
- Engelhardt B (2008).** The blood-central nervous system barriers actively control immune cell entry into the central nervous system. *Current pharmaceutical design*, 14(16): 1555-65.
- Estañol B, Corona T, Abad P (1986).** A prognostic classification of cerebral cysticercosis: therapeutic implications. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 49(10): 1131-4.
- Everts B, Perona-Wright G, Smits HH, Hokke CH, van der Ham AJ, Fitzsimmons CM, Doenhoff MJ, van der Bosch J, Mohrs K, Haas H, Mohrs M, Yazdanbakhsh M, Schramm G (2009).** Omega-1, a glycoprotein secreted by *Schistosoma mansoni* eggs, drives Th2 responses. *Journal of experimental medicine*, 206(8): 1673-80.
- Fabriek BO, Van Haastert ES, Galea I, Polfliet MM, Döpp ED, Van Den Heuvel MM, Van Den Berg TK, De Groot CJ, Van Der Valk P, Dijkstra CD (2005).** CD163-positive perivascular macrophages in the human CNS express molecules for antigen recognition and presentation. *Glia*, 51(4): 297-305.
- Fallon PG, Richardson EJ, McKenzie GJ, McKenzie AN (2000).** Schistosome infection of transgenic mice defines distinct and contrasting pathogenic roles for IL-4 and IL-13: IL-13 is a profibrotic agent. *Journal of immunology*, 164(5): 2585-91.
- Feng S, Cen J, Huang Y, Shen H, Yao L, Wang Y, Chen Z (2011).** Matrix metalloproteinase-2 and -9 secreted by leukemic cells increase the permeability of blood-brain barrier by disrupting tight junction proteins. *PloS one*, 6(8): e20599.
- Ferrari TC, Moreira PR, Oliveira RC, Ferrari ML, Gazzinelli G, Cunha AS (1995).** The value of an enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of schistosomiasis mansoni myeloradiculopathy. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 89(5):496-500.
- Ferrari TC, Correa-Oliveira R, Xavier MA, Gazzinelli G, Cunha AS (1999).** Estimation of the local synthesis of immunoglobulin G (IgG) in the central nervous system of patients with spinal cord schistosomiasis by the IgG index. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 93(5):558-9.
- Ferrari TC (2004).** Involvement of central nervous system in the schistosomiasis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 99(5 Suppl 1): 59-62.
- Ferrari TC, Moreira PR, Sampaio MJ, da Cunha AS, de Oliveira JT, Gazzinelli G, Correa-Oliveira R (2006).** Intrathecal cytokines in spinal cord schistosomiasis. *Journal of neuroimmunology*, 177(1-2):136-41.
- Ferrari TC, Gazzinelli G, Corrêa-Oliveira R (2008).** Immune response and pathogenesis of neuroschistosomiasis mansoni. *Acta tropica*, 108(2-3):83-8.
- Ferrari TC, Faria LC, Vilaça TS, Correa CR, Góes AM (2011).** Identification and characterization of immune complexes in the cerebrospinal fluid of patients with spinal cord schistosomiasis. *Journal of neuroimmunology*, 230(1-2):188-90.
- Ferrari TC, Moreira P (2011).** Neuroschistosomiasis: clinical symptoms and pathogenesis. *Lancet neurology*, 10(9):853-64.
- Fidler PS, Schuette K, Asher RA, Dobbertin A, Thornton SR, Calle-Patino Y, Muir E, Levine JM, Geller HM, Rogers JH, Faissner A, Fawcett JW (1999).** Comparing astrocytic cell lines that are inhibitory or permissive for axon growth: the major axon-inhibitory proteoglycan is NG2. *Journal of neuroscience*, 19(20):8778-88.

- Finsterer J, Auer H (2007).** Neurotoxocarosis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 49(5):279–287.
- Fitch MT, Silver J (2008).** CNS injury, glial scars, and inflammation: Inhibitory extracellular matrices and regeneration failure. *Experimental neurology*, 209(2):294-301.
- La Flamme AC, Patton EA, Bauman B, Pearce EJ (2001).** IL-4 plays a crucial role in regulating oxidative damage in the liver during schistosomiasis. *Journal of immunology*, 166(3):1903-11.
- Fleury A, Hernández M, Avila M, Cárdenas G, Bobes RJ, Huerta M, Fragoso G, Uribe-Campero L, Harrison LJ, Parkhouse RM, Sciotto E (2007).** Detection of HP10 antigen in serum for diagnosis and follow-up of subarachnoidal and intraventricular human neurocysticercosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 78(9):970-4.
- Floden AM, Li S, Combs CK (2005).** Beta-amyloid-stimulated microglia induce neuron death via synergistic stimulation of tumor necrosis factor alpha and NMDA receptors. *Journal of neuroscience*, 25(10):2566-75.
- Ford A, Foulcher E, Lemckert F (1996).** Microglia induce CD4 T lymphocyte final effector function and death. *Journal of experimental medicine*, 184(5):1737-45.
- Frankenhaeuser B (1952).** Saltatory conduction in myelinated nerve fibres. *Journal of physiology*, 118(1):107-12.
- Freedman MS, Ruijs TC, Selin LK, Antel JP (1991).** Peripheral blood gamma-delta T cells lyse fresh human brain-derived oligodendrocytes. *Annals of neurology*, 30(6):794-800.
- French HM, Reid M, Mamontov P, Simmons RA, Grinspan JB (2009).** Oxidative stress disrupts oligodendrocyte maturation. *Journal of neuroscience research*, 87(14):3076-87.
- Frigerio S, Silei V, Ciusani E, Massa G, Lauro GM, Salmaggi A (2000).** Modulation of Fas-ligand (Fas-L) on human microglial cells: an *in vitro* study. *Journal of neuroimmunology*, 105(2):109-14.
- Fukae J, Kawanabe T, Akao N, Kado M, Tokoro M, Yokoyama K, Hattori N (2012).** Longitudinal myelitis caused by visceral larva migrans associated with *Toxocara cati* infection: Case report. *Clinical neurology and neurosurgery*, in press.
- Fukuda S, Fini CA, Mabuchi T, Koziol JA, Eggleston LL Jr, del Zoppo GJ (2004).** Focal cerebral ischemia induces active proteases that degrade microvascular matrix. *Stroke*, 35(4):998-1004.
- Galea I, Bechmann I, Perry V (2007).** What is immune privilege (not)? *Trends in immunology*, 28(1):12-8.
- García HH, Gonzalez AE, Evans CA, Gilman RH (2003).** *Taenia solium* cysticercosis. *Lancet*, 362(9383):547-56.
- Gems D, Maizels RM (1996).** An abundantly expressed mucin-like protein from *Toxocara canis* infective larvae: the precursor of the larval surface coat glycoproteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(4):1665-70.
- Gould IM, Newell S, Green SH, George RH (1985).** Toxocariasis and eosinophilic meningitis. *British medical journal*, 291(6504):1239-40.
- Greter M, Heppner FL, Lemos MP, Odermatt BM, Goebels N, Laufer T, Noelle RJ, Becher B (2005).** Dendritic cells permit immune invasion of the CNS in an animal model of multiple sclerosis. *Nature medicine*, 11(3):328-34.
- Grewal JS, Kaur S, Bhatti G, Sawhney IM, Ganguly NK, Mahajan RC, Malla N (2000).** Cellular immune responses in human neurocysticercosis. *Parasitology research*, 86(6):500-3.
- Gryseels B, Polman K, Clerinx J, Kestens L (2006).** Human schistosomiasis. *Lancet*, 368(9541):1106-18.
- Haider L, Fischer MT, Frischer JM, Bauer J, Höftberger R, Botond G, Esterbauer H, Binder CJ, Witztum JL, Lassmann H (2011).** Oxidative damage in multiple sclerosis lesions. *Brain*, 134(7):1914-24.
- Hamilton CM, Brandes S, Holland CV, Pinelli E (2008).** Cytokine expression in the brains of *Toxocara canis*-infected mice. *Parasite immunology*, 30(3):181-5.
- Hanak BW, Walcott BP, Codd PJ, Jones PS, Nahed BV, Butler WE, Asaad WF (2011).** Fourth ventricular neurocystercosis presenting with acute hydrocephalus. *Journal of clinical neuroscience*, 18(6):867-9.
- Hanisch UK (2002).** Microglia as a source and target of cytokines. *Glia*, 40(2):140-55.

- Harrower TP, Richards A, Cruz G, Copeman L, Dunnett SB, Barker RA (2004).** Complement regulatory proteins are expressed at low levels in embryonic human, wild type and transgenic porcine neural tissue. *Xenotransplantation*, 11(1):60-71.
- Hartlage-Rübsamen M, Lemke R, Schliebs R (1999).** Interleukin-1beta, inducible nitric oxide synthase, and nuclear factor-kappaB are induced in morphologically distinct microglia after rat hippocampal lipopolysaccharide/interferon-gamma injection. *Journal of neuroscience research*, 57(3):388-98.
- Helbok R, Brenneis C, Engelhardt K, Beer R, Lackner P, Brössner G, Pfausler B, Schmutzhard E (2007).** A rare case of *Toxocara canis* cerebral vasculitis. *European journal of neurology*, 14(1):e49.
- Helsen G, Vandecasteele SJ, Vanopdenbosch LJ (2011).** Toxocariasis presenting as encephalomyelitis. *Case reports in medicine*, 2011: 503913.
- Herrera LA, Benita-Bordes A, Sotelo J, Chávez L, Olvera J, Rascón A, López M, Ostrosky-Wegman P (1999).** Possible relationship between neurocysticercosis and hematological malignancies. *Archives of medical research*, 30(2):154-8.
- Hirrlinger J, Resch A, Gutterer JM, Dringen R (2002).** Oligodendroglial cells in culture effectively dispose of exogenous hydrogen peroxide: comparison with cultured neurones, astroglial and microglial cells. *Journal of neurochemistry*, 82(3):635-44.
- Hoffmann K, Cheever A, Wynn T (2000).** IL-10 and the dangers of immune polarization: excessive type 1 and type 2 cytokine responses induce distinct forms of lethal immunopathology in murine schistosomiasis. *Journal of immunology*, 164(12):6406-16.
- Hortobágyi T, Alhakim A, Biedrzycki O, Djurovic V, Rawal J, Al-Sarraj S (2009).** Cysticercosis of the fourth ventricle causing sudden death: a case report and review of the literature. *Pathology oncology research*, 15(1):143-6.
- Hořejší V, Bartůňková J (2009).** *Základy imunologie*. 4. vyd. Praha: Triton. ISBN 978-807-3872-809.
- Houdon L, Flodrops H, Rocaboy M, Bintner M, Fériot JP, Tournebize P, Renouil M, Ezzedine K, Malvy D (2010).** Two patients with imported acute neuroschistosomiasis due to *Schistosoma mansoni*. *Journal of travel medicine*, 17(4):274-7.
- Hrckova G, Velebný S, Obwaller A, Auer H, Kogan G (2007).** Evaluation of follow-up of therapy with fenbendazole incorporated into stabilized liposomes and immunomodulator glucan in mice infected with *Toxocara canis* larvae. *Acta tropica*, 104(2-3):122-32.
- Huizinga R, van der Star BJ, Kipp M, Jong R, Gerritsen W, Clarner T, Puentes F, Dijkstra CD, van der Valk P, Amor S (2012).** Phagocytosis of neuronal debris by microglia is associated with neuronal damage in multiple sclerosis. *Glia*, 60(3):422-31.
- Iglesias BM, Cerase J, Ceracchini C, Levi G, Aloisi F (1997).** Analysis of B7-1 and B7-2 costimulatory ligands in cultured mouse microglia: upregulation by interferon- γ and lipopolysaccharide and downregulation by interleukin-10, prostaglandin E2 and cyclic AMP-elevating agents. *Journal of neuroimmunology*, 72(1):83-93.
- Ishikawa E, Komatsu Y, Kikuchi K, Yamasaki H, Kimura H, Osuka S, Tsurubuchi T, Ito A, Matsu-mura A (2007).** Neurocysticercosis as solitary parenchymal lesion confirmed by mitochondrial deoxyribo-nucleic acid sequence analysis. *Neurologia medico-chirurgica*, 47(1):40-4.
- Jahn O, Tenzer S, Werner HB (2009).** Myelin proteomics: molecular anatomy of an insulating sheath. *Molecular neurobiology*, 40(1):55-72.
- Janzer RC, Raff MC (1987).** Astrocytes induce blood-brain barrier properties in endothelial cells. *Nature*, 325(6101):253-7.
- Jauréguiberry S, Ansart S, Perez L, Danis M, Bricaire F, Caumes E (2007).** Acute neuroschistosomiasis: two cases associated with cerebral vasculitis. *American journal of tropical medicine and hygiene*, 76(5):964-6.
- de Jesus AR, Silva A, Santana LB, Magalhães A, de Jesus AA, de Almeida RP, Rêgo MA, Burattini MN, Pearce EJ, Carvalho EM (2002).** Clinical and immunologic evaluation of 31 patients with acute schistosomiasis mansoni. *Journal of infectious diseases*, 185(1):98-105.
- Jiang YG, Zhang MM, Xiang J (2008).** Spinal cord schistosomiasis japonica: a report of 4 cases. *Surgical neurology*, 69(4):392-7.
- Joly E, Mucke L, Oldstone M (1991).** Viral persistence in neurons explained by lack of major histocompatibility class I expression. *Science*, 253(5025):1283-5.

- Joly E, Oldstone M (1992).** Neuronal cells are deficient in loading peptides onto MHC class I molecules. *Neuron*, 8(6):1185-90.
- de Jongste AH, Tilanus AM, Bax H, Willems MH, van der Feltz M, van Hellemond JJ (2010).** New insights in diagnosing *Schistosoma* myelopathy. *Journal of infection*, 60(3):244-7.
- Jongwutiwes U, Yanagida T, Ito A, Kline SE (2011).** Isolated intradural-extramedullary spinal cysticercosis: a case report. *Journal of travel medicine*, 18(4):284-7.
- Kacem K, Lacombe P, Seylaz J, Bonvento G (1998).** Structural organization of the perivascular astrocyte endfeet and their relationship with the endothelial glucose transporter: a confocal microscopy study. *Glia*, 23(1):1-10.
- Karman J, Ling C, Sandor M, Fabry Z (2004).** Initiation of immune responses in brain is promoted by local dendritic cells. *Journal of immunology*, 173(4):2353-61.
- Katsuura G, Gottschall PE, Dahl RR, Arimura A (1989).** Interleukin-1 beta increases prostaglandin E2 in rat astrocyte cultures: modulatory effect of neuropeptides. *Endocrinology*, 124(6):3125-7.
- Kawanokuchi J, Mizuno T, Takeuchi H, Kato H, Wang J, Mitsuma N, Suzumura A (2006).** Production of interferon-gamma by microglia. *Multiple sclerosis*, 12(5):558-64.
- Kelesidis T, Tsiodras S (2011).** Extraparenchymal neurocysticercosis in the United States: a case report. *Journal of medical case reports*, 5:359.
- Kelvin EA, Carpio A, Bagiella E, Leslie D, Leon P, Andrews H, Hauser WA (2011).** Seizure in people with newly diagnosed active or transitional neurocysticercosis. *Seizure*, 20(2):119-25.
- Kerfoot SM, Kubes P (2002).** Overlapping roles of P-selectin and alpha 4 integrin to recruit leukocytes to the central nervous system in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of immunology*, 169(2):1000-6.
- Kinčeková J, Bánovčin P, Fedor M, Poláček H, Pavlinová J, Šimeková K (2008).** Neurotoxokaróza u dieťaťa. *Neurológia pre prax*, (6):348-350.
- Kivisäkk P, Mahad DJ, Callahan MK, Trebst C, Tucky B, Wei T, Wu L, Baekkevold ES, Lassmann H, Staugaitis SM, Campbell JJ, Ransohoff RM (2003).** Human cerebrospinal fluid central memory CD4+ T cells: evidence for trafficking through choroid plexus and meninges via P-selectin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(14):8389-94.
- Klion AD, Nutman TB (2004).** The role of eosinophils in host defense against helminth parasites. *Journal of allergy and clinical immunology*, 113(1):30-7.
- Kort JJ, Kawamura K, Fugger L, Weissert R, Forsthuber TG (2006).** Efficient presentation of myelin oligodendrocyte glycoprotein peptides but not protein by astrocytes from HLA-DR2 and HLA-DR4 transgenic mice. *Journal of neuroimmunology*, 173(1-2):23-34.
- Kovács R, Rabanus A, Otáhal J, Patzak A, Kardos J, Albus K, Heinemann U, Kann O (2009).** Endogenous nitric oxide is a key promoting factor for initiation of seizure-like events in hippocampal and entorhinal cortex slices. *Journal of neuroscience*, 29(26):8565-77.
- Krueger M, Bechmann I (2010).** CNS pericytes: concepts, misconceptions, and a way out. *Glia*, 58(1):1-10.
- Krumbholz M, Theil D, Cepok S, Hemmer B, Kivisäkk P, Ransohoff RM, Hofbauer M, Farina C, Derfuss T, Hartle C, Newcombe J, Hohlfeld R, Mehl E (2006).** Chemokines in multiple sclerosis: CXCL12 and CXCL13 up-regulation is differentially linked to CNS immune cell recruitment. *Brain*, 129(1):200-11.
- Laclette JP, Rodriguez M, Landa A, Arcos L, de Alba P, Mancilla R, Willms K (1989).** The coexistence of *Taenia solium* cysticerci and the pig: role of the antigen B. *Acta Leidensia*, 57(2):115-22.
- Laschinger M, Engelhardt B (2000).** Interaction of alpha4-integrin with VCAM-1 is involved in adhesion of encephalitogenic T cell blasts to brain endothelium but not in their transendothelial migration *in vitro*. *Journal of neuroimmunology*, 102(1):32-43.
- Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF, (2007).** The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain pathology*, 17(2):210-8.
- Lavi E, Suzumura A, Murasko DM, Murray EM, Silberberg DH, Weiss SR (1988).** Tumor necrosis factor induces expression of MHC class I antigens on mouse astrocytes. *Journal of neuroimmunology*, 18(3):245-53.

- Ledeboer A, Brevé JJ, Wierinckx A, van der Jagt S, Bristow AF, Leysen JE, Tilders FJ, Van Dam AM (2002).** Expression and regulation of interleukin-10 and interleukin-10 receptor in rat astroglial and microglial cells. *European journal of neuroscience*, 16(7):1175-85.
- Lee SU, Yu JR, Huh S (2009).** Ultrastructural localization of *Toxocara canis* larval antigen reacted with a seropositive human serum. *Korean journal of parasitology*, 47(1):65-8.
- Levison SW, Jiang FJ, Stoltzfus OK, Ducceschi MH (2000).** IL-6-type cytokines enhance epidermal growth factor-stimulated astrocyte proliferation. *Glia*, 32(3):328-37.
- Liao CW, Cho WL, Kao TC, Su KE, Lin YH, Fan CK (2008).** Blood-brain barrier impairment with enhanced SP, NK-1R, GFAP and claudin-5 expressions in experimental cerebral toxocariasis. *Parasite immunology*, 30(10):525-34.
- Liao CW, Fan CK, Kao TC, Ji DD, Su KE, Lin YH, Cho WL (2008).** Brain injury-associated biomarkers of TGF-beta1, S100B, GFAP, NF-L, tTG, AbetaPP, and tau were concomitantly enhanced and the UPS was impaired during acute brain injury caused by *Toxocara canis* in mice. *BMC infectious diseases*, 8: 84.
- Lieberman AP, Pitha PM, Shin HS, Shin ML (1989).** Production of tumor necrosis factor and other cytokines by astrocytes stimulated with lipopolysaccharide or a neurotropic virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86(16):6348-52.
- Lisak RP, Benjamins JA, Nedelkoska L, Barger JL, Ragheb S, Fan B, Ouamara N, Johnson TA, Rajasekharan S, Bar-Or A (2012).** Secretory products of multiple sclerosis B cells are cytotoxic to oligodendroglia *in vitro*. *Journal of neuroimmunology*, 15;246(1-2):85-95.
- Liu J, Jin X, Liu KJ, Liu W (2012).** Matrix metalloproteinase-2-mediated occludin degradation and caveolin-1-mediated claudin-5 redistribution contribute to blood-brain barrier damage in early ischemic stroke stage. *Journal of neuroscience*, 32(9):3044-3057.
- *Loubiere R, Ette M (1982).** Histopathologie de la bilharziose. *Annales de pathologie*, 2(3):191-7.
- Lukacs N, Boros D (1992).** Utilization of fractionated soluble egg antigens reveals selectively modulated granulomatous and lymphokine responses during murine schistosomiasis mansoni. *Infection and immunity*, 60(8):3209-16.
- Magalhães-Santos IF, Lemaire DC, Andrade-Filho AS, Queiroz AC, Carvalho OM, Carmo TM, Siqueira IC, Andrade DM, Rego MF, Guedes AP, Reis MG (2003).** Antibodies to *Schistosoma mansoni* in human cerebrospinal fluid. *American journal of tropical medicine and hygiene*, 68(3):294-8.
- Malaquias LC, Falcão PL, Silveira AM, Gazzinelli G, Prata A, Coffman RL, Pizziolo V, Souza CP, Colley DG, Correa-Oliveira R (1997).** Cytokine regulation of human immune response to *Schistosoma mansoni*: analysis of the role of IL-4, IL-5 and IL-10 on peripheral blood mononuclear cell responses. *Scandinavian journal of immunology*, 46(4):393-8.
- Man S, Tucky B, Cotleur A, Drazba J, Takeshita Y, Ransohoff RM (2012).** CXCL12-induced monocyte-endothelial interactions promote lymphocyte transmigration across an *in vitro* blood-brain barrier. *Science translational medicine*, 4(119):119ra14.
- Matsumoto Y, Ohmori K, Fujiwara M (1992).** Immune regulation by brain cells in the central nervous system: microglia but not astrocytes present myelin basic protein to encephalitogenic T cells under *in vivo*-mimicking conditions. *Immunology*, 76(2):209-16.
- Matyszak M, Perry V (1995).** Demyelination in the central nervous system following a delayed-type hypersensitivity response to bacillus Calmette-Guérin. *Neuroscience*, 64(4):967-977.
- Maślińska D, Dambaska M, Kaliszek A, Maśliński S (2001).** Accumulation, distribution and phenotype heterogeneity of mast cells (MC) in human brains with neurocysticercosis. *Folia neuropathologica*, 39(1):7-13.
- McKeon R, Jury nec M, Buck C (1999).** The chondroitin sulfate proteoglycans neurocan and phosphacan are expressed by reactive astrocytes in the chronic CNS glial scar. *Journal of neuroscience*, 19(24):10778-88.
- McMahon EJ, Bailey SL, Castenada CV, Waldner H, Miller SD (2005).** Epitope spreading initiates in the CNS in two mouse models of multiple sclerosis. *Nature medicine*, 11(3):335-9.
- *Medawar P (1948).** Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *British journal of experimental pathology*, 29(1):58-69.
- Meevissen MH, Balog CI, Koeleman CA, Doenhoff MJ, Schramm G, Haas H, Deelder AM, Wuhrer M, Hokke CH (2011).** Targeted glycoproteomic analysis reveals that kappa-5 is a major, uniquely glycosy-

- lated component of *Schistosoma mansoni* egg antigens. *Molecular, cellular proteomics*, 10(5), p.M110.005710.
- Minelli C, Takayanagui OM (2005).** Evaluation of intrathecal synthesis of IgG in neurocysticercosis. *Journal of the neurological sciences*, 238(1-2):83-6.
- Moiyadi A, Mahadevan A, Anandh B, Shivashankar RS, Chickabasavaiah YT, Shankar SK (2007).** Visceral larva migrans presenting as multiple intracranial and intraspinal abscesses. *Neuropathology*, 27(4):371-4.
- Molinari JL, Mejia H, White AC Jr, Garrido E, Borgonio VM, Baig S, Tato P (2000).** *Taenia solium*: a cysteine protease secreted by metacestodes depletes human CD4 lymphocytes *in vitro*. *Experimental parasitology*, 94(3):133-42.
- Molinari JL, García-Mendoza E, de la Garza Y, Ramírez JA, Sotelo J, Tato P (2002).** Discrimination between active and inactive neurocysticercosis by metacestode excretory/secretory antigens of *Taenia solium* in an enzyme-linked immunosorbent. *American journal of tropical medicine and hygiene*, 66(6):777-81.
- Moreira-Silva SF, Rodrigues MG, Pimenta JL, Gomes CP, Freire LH, Pereira FE (2004).** Toxocariasis of the central nervous system: with report of two cases. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 37(2):169-74.
- Moreno-Carvalho OA, Nascimento-Carvalho CM, Bacelar AL, Andrade-Filho Ade S, Costa G, Fontes JB, Assis T (2003).** Clinical and cerebrospinal fluid (CSF) profile and CSF criteria for the diagnosis of spinal cord schistosomiasis. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 61(2B):353-8.
- Murphy JB, Sturm E (1923).** Conditions determining the transplantability of tissues in the brain. *Journal of experimental medicine*, 38(2):183-97.
- Neefjes J, Jongmsa ML, Paul P, Bakke O (2011).** Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. *Nature reviews. Immunology*, 11(12):823-36.
- Nelson J, Frost JL, Schochet SS (1990).** Unsuspected cerebral *Toxocara* infection in fire victim. *Clinical neuropathology*, 9(2): 106-8.
- Nicoletti A, Bartoloni A, Sofia V, Mantella A, Nsengiyumva G, Frescaline G, Preux PM (2007).** Epilepsy and toxocariasis: a case-control study in Burundi. *Epilepsia*, 48(5):894-9.
- Nicoletti A, Sofia V, Mantella A, Vitale G, Contrafatto D, Sorbello V, Biondi R, Preux PM, Garcia HH, Zappia M, Bartoloni A (2008).** Epilepsy and toxocariasis: a case-control study in Italy. *Epilepsia*, 49(4):594-9.
- Niederhorn JY (2006).** See no evil, hear no evil, do no evil: the lessons of immune privilege. *Nature immunology*, 7(4):354-9.
- Nikcevich KM, Gordon KB, Tan L, Hurst SD, Kroepfl JF, Gardinier M, Barrett TA, Miller SD (1997).** IFN-gamma-activated primary murine astrocytes express B7 costimulatory molecules and prime naive antigen-specific T cells. *Journal of immunology*, 158(2):614-21.
- Odashima NS, Takayanagui OM, Figueiredo JF (2002).** Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of IgG, IgM, IgE and IgA against *Cysticercus cellulosae* in cerebrospinal fluid of patients with neurocysticercosis. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 60(2-B):400-5.
- Okada S, Nakamura M, Mikami Y, Shimazaki T, Mihara M, Ohsugi Y, Iwamoto Y, Yoshizaki K, Kishimoto T, Toyama Y, Okano H (2004).** Blockade of interleukin-6 receptor suppresses reactive astrogliosis and ameliorates functional recovery in experimental spinal cord injury. *Journal of neuroscience research*, 76(2):265-76.
- Ostermann G, Weber KS, Zerneck A, Schröder A, Weber C (2002).** JAM-1 is a ligand of the beta(2) integrin LFA-1 involved in transendothelial migration of leukocytes. *Nature immunology*, 3(2):151-8.
- Othman AA, Abdel-Aleem GA, Saied EM, Mayah WW, Elatrash AM (2010).** Biochemical and immunopathological changes in experimental neurotoxocariasis. *Molecular and biochemical parasitology*, 172(1):1-8.
- Paintlia MK, Paintlia AS, Singh AK, Singh I (2011).** Synergistic activity of interleukin-17 and tumor necrosis factor- α enhances oxidative stress-mediated oligodendrocyte apoptosis. *Journal of neurochemistry*, 116(4):508-21.

- Patton EA, La Flamme AC, Pedras-Vasoncelos JA, Pearce EJ (2002).** Central role for interleukin-4 in regulating nitric oxide-mediated inhibition of T-cell proliferation and gamma interferon production in schistosomiasis. *Infection and immunity*, 70(1):177-84.
- Peress NS, Fleit HB, Perillo E, Kuljis R, Pezzullo C (1993).** Identification of Fc gamma RI, II and III on normal human brain ramified microglia and on microglia in senile plaques in Alzheimer's disease. *Journal of neuroimmunology*, 48(1):71-9.
- Peters A (1964).** Observations on the connexions between myelin sheaths and glial cells in the optic nerves of young rats. *Journal of anatomy*, 98:125-34.
- Piccio L, Rossi B, Scarpini E, Laudanna C, Giagulli C, Issekutz AC, Vestweber D, Butcher EC, Constantin G (2002).** Molecular mechanisms involved in lymphocyte recruitment in inflamed brain microvessels: critical roles for P-selectin glycoprotein ligand-1 and heterotrimeric G(i)-linked receptors. *Journal of immunology*, 168(4):1940-9.
- Pittella JE (1985).** Vascular changes in cerebral schistosomiasis mansoni: a histopathological study of fifteen cases. *American journal of tropical medicine and hygiene*, 34(5):898-902.
- Pittella JE (1997a).** Neurocysticercosis. *Brain pathology*, 7(1):681-93.
- Pittella JE (1997b).** Neuroschistosomiasis. *Brain pathology*, 7(1):649-62.
- Qi B, Ge P, Yang H, Bi C, Li Y (2011).** Spinal intramedullary cysticercosis: a case report and literature review. *International journal of medical sciences*, 8(5):420-3.
- Raso P, Tafuri A, Lopes NF, Monteiro ER, Tafuri WL (2006).** Forma tumoral da esquistossomose mansoni cerebelar: relato de caso e medida dos granulomas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 39(3):283-286.
- Reichert F, Rotshenker S (2003).** Complement-receptor-3 and scavenger-receptor-AI/II mediated myelin phagocytosis in microglia and macrophages. *Neurobiology of disease*, 12(1):65-72.
- Restrepo BI, Alvarez JI, Castaño JA, Arias LF, Restrepo M, Trujillo J, Colegial CH, Teale JM (2001).** Brain granulomas in neurocysticercosis patients are associated with a Th1 and Th2 profile. *Infection and Immunity*, 69(7), p.4554-60.
- Rodrigues V Jr, de-Mello FA, Magalhães EP, Ribeiro SB, Marquez JO (2000).** Interleukin-5 and interleukin-10 are major cytokines in cerebrospinal fluid from patients with active neurocysticercosis. *Brazilian journal of medical and biological research*, 33(9):1059-63.
- Roitbak T, Syková E (1999).** Diffusion barriers evoked in the rat cortex by reactive astrogliosis. *Glia*, 28(1):40-8.
- Rosell A, Cuadrado E, Ortega-Aznar A, Hernández-Guillamon M, Lo EH, Montaner J (2008).** MMP-9-positive neutrophil infiltration is associated to blood-brain barrier breakdown and basal lamina type IV collagen degradation during hemorrhagic transformation after human ischemic stroke. *Stroke*, 39(4):1121-6.
- Ross AG, McManus DP, Farrar J, Hunstman RJ, Gray DJ, Li YS (2012).** Neuroschistosomiasis. *Journal of neurology*, 259(1):22-32.
- Rousset F, Garcia E, Defrance T, Péronne C, Vezzio N, Hsu DH, Kastelein R, Moore KW, Banchereau J (1992).** Interleukin 10 is a potent growth and differentiation factor for activated human B lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(5):1890-1893.
- Rutitzky LI, Lopes da Rosa JR, Stadecker MJ (2005).** Severe CD4 T cell-mediated immunopathology in murine schistosomiasis is dependent on IL-12p40 and correlates with high levels of IL-17. *Journal of immunology*, 175(6):3920-6.
- Sadler CH, Rutitzky LI, Stadecker MJ, Wilson RA (2003).** IL-10 is crucial for the transition from acute to chronic disease state during infection of mice with *Schistosoma mansoni*. *European journal of immunology*, 33(4):880-8.
- Sáenz B, Fleury A, Chavarría A, Hernández M, Crispin JC, Vargas-Rojas MI, Fragoso G, Scitutto E (2012).** Neurocysticercosis: local and systemic immune-inflammatory features related to severity. *Medical microbiology and immunology*, 201(1):73-80.
- Sata M, Suhara T, Walsh K (2000).** Vascular endothelial cells and smooth muscle cells differ in expression of Fas and Fas ligand and in sensitivity to Fas ligand-induced cell death: Implications for vascular disease and therapy. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20(2):309-316.

- Scheid R, Jentsch TR, Schroeter ML (2008).** Cognitive dysfunction, urinary retention, and a lesion in the thalamus – beware of possible toxocarosis of the central nervous system. *Clinical neurology and neurosurgery*, 110(10):1054-7.
- Schnell L, Fearn S, Klassen H, Schwab ME, Perry VH (1999).** Acute inflammatory responses to mechanical lesions in the CNS: differences between brain and spinal cord. *European journal of neuroscience*, 11(10):3648-58.
- Schramm G, Falcone FH, Gronow A, Haisch K, Mamat U, Doenhoff MJ, Oliveira G, Galle J, Dahinden CA, Haas H (2003).** Molecular characterization of an interleukin-4-inducing factor from *Schistosoma mansoni* eggs. *Journal of biological chemistry*, 278(20):18384-92.
- Schramm G, Gronow A, Knobloch J, Wippersteg V, Grevelding CG, Galle J, Fuller H, Stanley RG, Chiodini PL, Haas H, Doenhoff MJ (2006).** IPSE/alpha-1: a major immunogenic component secreted from *Schistosoma mansoni* eggs. *Molecular and biochemical parasitology*, 147(1):9-19.
- Schramm G, Hamilton JV, Balog CI, Wuhrer M, Gronow A, Beckmann S, Wippersteg V, Grevelding CG, Goldmann T, Weber E, Brattig NW, Deelder AM, Dunne DW, Hokke CH, Haas H, Doenhoff MJ (2009).** Molecular characterisation of kappa-5, a major antigenic glycoprotein from *Schistosoma mansoni* eggs. *Molecular and biochemical parasitology*, 166(1):4-14.
- Schroeter M, Jander S, Huitinga I, Witte OW, Stoll G (1997).** Phagocytic response in photochemically induced infarction of rat cerebral cortex. The role of resident microglia. *Stroke*, 28(2):382-6.
- Sciutto E, Chavarria A, Fragoso G, Fleury A, Larralde C (2007).** The immune response in *Taenia solium* cysticercosis: protection and injury. *Parasite immunology*, 29(12):621-36.
- Selmaj K, Raine CS, Farooq M, Norton WT, Brosnan CF (1991a).** Cytokine cytotoxicity against oligodendrocytes. Apoptosis induced by lymphotoxin. *Journal of immunology*, 147(5):1522-9.
- Selmaj K, Brosnan CF, Raine CS (1991b).** Colocalization of lymphocytes bearing gamma delta T-cell receptor and heat shock protein hsp65+ oligodendrocytes in multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(15):6452-6.
- Shah A, Kumar A (2010).** HIV-1 gp120-mediated increases in IL-8 production in astrocytes are mediated through the NF- κ B pathway and can be silenced by gp120-specific siRNA. *Journal of neuroinflammation*, 7(1):96.
- Shainheit MG, Lasocki KW, Finger E, Larkin BM, Smith PM, Sharpe AH, Dinarello CA, Rutitzky LI, Stadecker MJ (2011).** The pathogenic Th17 cell response to major schistosome egg antigen is sequentially dependent on IL-23 and IL-1 β . *Journal of immunology*, 187(10):5328-35.
- Sharpe AH (2009).** Mechanisms of costimulation. *Immunological reviews*, 229(1):5-11.
- Si Q, Cosenza M, Zhao ML, Goldstein H, Lee SC (2002).** GM-CSF and M-CSF modulate beta-chemokine and HIV-1 expression in microglia. *Glia*, 39(2):174-83.
- Sikasunge CS, Phiri IK, Johansen MV, Willingham AL 3rd, Leifsson PS (2008).** Host-cell apoptosis in *Taenia solium*-induced brain granulomas in naturally infected pigs. *Parasitology*, 135(10):1237-42.
- de Simone R, Giampaolo A, Giometto B, Gallo P, Levi G, Peschle C, Aloisi F (1995).** The costimulatory molecule B7 is expressed on human microglia in culture and in multiple sclerosis acute lesions. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 54(2):175-87.
- Singer OC, Conrad F, Jahnke K, Hattingen E, Auer H, Steinmetz H (2011).** Severe meningoencephalomyelitis due to CNS-Toxocarosis. *Journal of neurology*, 258(4):696-8.
- Smith-Thomas LC, Fok-Seang J, Stevens J, Du JS, Muir E, Faissner A, Geller HM, Rogers JH, Fawcett JW (1994).** An inhibitor of neurite outgrowth produced by astrocytes. *Journal of Cell Science*, 107 (6):1687-95.
- Solano S, Cortés IM, Copitin NI, Tato P, Molinari JL (2006).** Lymphocyte apoptosis in the inflammatory reaction around *Taenia solium* metacystodes in porcine cysticercosis. *Veterinary parasitology*, 140(1-2):171-6.
- Sonobe Y, Yawata I, Kawanokuchi J, Takeuchi H, Mizuno T, Suzumura A (2005).** Production of IL-27 and other IL-12 family cytokines by microglia and their subpopulations. *Brain research*, 1040(1-2):202-7.
- Sotelo J (2011).** Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *Current neurology and neuroscience reports*, 11(6):529-35.

- Sousa-Pereira SR, Teixeira AL, Silva LC, Souza AL, Antunes CM, Teixeira MM, Lambertucci JR (2006).** Serum and cerebral spinal fluid levels of chemokines and Th2 cytokines in *Schistosoma mansoni* myeloradiculopathy. *Parasite immunology*, 28(9):473-8.
- Stevenson PG, Hawke S, Sloan DJ, Bangham CR (1997).** The immunogenicity of intracerebral virus infection depends on anatomical site. *Journal of virology*, 71(1):145-151.
- Stoffel W, Bosio A (1997).** Myelin glycolipids and their functions. *Current opinion in neurobiology*, 7(5):654-61.
- Su Z, Yuan Y, Chen J, Zhu Y, Qiu Y, Zhu F, Huang A, He C (2011).** Reactive astrocytes inhibit the survival and differentiation of oligodendrocyte precursor cells by secreted TNF- α . *Journal of neurotrauma*, 28(6):1089-100.
- Suzumura A, Sawada M, Marunouchi T (1996).** Selective induction of interleukin-6 in mouse microglia by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Brain research*, 713(1-2):192-8.
- Swartz KR, Liu F, Sewell D, Schochet T, Campbell I, Sandor M, Fabry Z (2001).** Interleukin-6 promotes post-traumatic healing in the central nervous system. *Brain research*, 896(1-2):86-95.
- Tang X, Davies JE, Davies SJA (2003).** Changes in distribution, cell associations, and protein expression levels of NG2, neurocan, phosphacan, brevican, versican V2, and tenascin-C during acute to chronic maturation of spinal cord scar tissue. *Journal of neuroscience research*, 71(3):427-44.
- Tato P, Fernández AM, Solano S, Borgonio V, Garrido E, Sepúlveda J, Molinari JL (2004).** A cysteine protease from *Taenia solium* metacestodes induce apoptosis in human CD4+ T-cells. *Parasitology research*, 92(3):197-204.
- Tompkins SM, Padilla J, Dal Canto MC, Ting JP, Van Kaer L, Miller SD (2002).** De novo central nervous system processing of myelin antigen is required for the initiation of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of immunology*, 168(8):4173-83.
- Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, Palace J, Newcombe J, Esiri MM, Fugger L (2008).** Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *American journal of pathology*, 172(1):146-55.
- Verkhratsky A, Parpura V (2010).** Recent advances in (patho)physiology of astroglia. *Acta pharmacologica Sinica*, 31(9):1044-54.
- Verma A, Prasad KN, Cheekatla SS, Nyati KK, Paliwal VK, Gupta RK (2011).** Immune response in symptomatic and asymptomatic neurocysticercosis. *Medical microbiology and immunology*, 200(4):255-61.
- Vidal JE, Sztajn bok J, Seguro AC (2003).** Eosinophilic meningoencephalitis due to *Toxocara canis*: case report and review of the literature. *American journal of tropical medicine and hygiene*, 69(3):341-3.
- Viegas P, Chaverot N, Enslin H, Perrière N, Couraud PO, Cazaubon S (2006).** Junctional expression of the prion protein PrPC by brain endothelial cells: a role in trans-endothelial migration of human monocytes. *Journal of cell science*, 119(Pt 22):4634-43.
- Virgala J, Cerman J, Kopasova A (1985).** Toxokaróza s neurologickými príznakmi u 4-ročného dieťaťa. *Československá pediatrie*, 40(11):678.
- Walsh K, Sata M (1999).** Is extravasation a Fas-regulated process? *Molecular medicine today*, 5(2):61-7.
- Warnock RA, Askari S, Butcher EC, von Andrian UH (1998).** Molecular mechanisms of lymphocyte homing to peripheral lymph nodes. *Journal of experimental medicine*, 187(2):205-16.
- Watanabe T, Yasutaka Y, Nishioku T, Kusakabe S, Futagami K, Yamauchi A, Kataoka Y (2011).** Involvement of the cellular prion protein in the migration of brain microvascular endothelial cells. *Neuroscience letters*, 496(2):121-4.
- Wojcikiewicz EP, Koenen RR, Fraemohs L, Minkiewicz J, Azad H, Weber C, Moy VT (2009).** LFA-1 binding destabilizes the JAM-A homophilic interaction during leukocyte transmigration. *Biophysical journal*, 96(1):285-93.
- Wolburg H, Lippoldt A (2002).** Tight junctions of the blood-brain barrier: development, composition and regulation. *Vascular pharmacology*, 38(6):323-37.
- Wolburg H, Wolburg-Buchholz K, Engelhardt B (2005).** Diapedesis of mononuclear cells across cerebral venules during experimental autoimmune encephalomyelitis leaves tight junctions intact. *Acta neuropathologica*, 109(2):181-90.

- Wong D, Dorovini-Zis K (1995).** Expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) by human brain microvessel endothelial cells in primary culture. *Microvascular research*, 49(3):325-39.
- Xinou E, Lefkopoulos A, Gelagoti M, Drevelegas A, Diakou A, Milonas I, Dimitriadis AS (2003).** CT and MR imaging findings in cerebral toxocaral disease. *American journal of neuroradiology*, 24(4):714–718.
- Yamasaki H, Taib R, Watanabe Y, Mak JW, Zasmy N, Araki K, Chooi LPK, Kita K, Aokia T (1998).** Molecular characterization of a cDNA encoding an excretory–secretory antigen from *Toxocara canis* second stage larvae and its application to the immunodiagnosis of human toxocariasis. *Parasitology International*, 47(3):171-181.
- Yang I, Han SJ, Kaur G, Crane C, Parsa AT. (2010).** The role of microglia in central nervous system immunity and glioma immunology. *Journal of clinical neuroscience*, 17(1):6-10.
- Yang MS, Park EJ, Sohn S, Kwon HJ, Shin WH, Pyo HK, Jin B, Choi KS, Jou I, Joe EH (2002).** Interleukin-13 and -4 induce death of activated microglia. *Glia*, 38(4):273-80.
- Zeine R, Pon R, Ladiwala U, Antel JP, Filion LG, Freedman MS (1998).** Mechanism of gammadelta T cell-induced human oligodendrocyte cytotoxicity: relevance to multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*, 87(1-2):49-61.
- Zeinstra E, Wilczak N, Streefland C, De Keyser J (2000).** Astrocytes in chronic active multiple sclerosis plaques express MHC class II molecules. *Neuroreport*, 11(1):89-91.
- Zeinstra E, Wilczak N, De Keyser J (2003).** Reactive astrocytes in chronic active lesions of multiple sclerosis express co-stimulatory molecules B7-1 and B7-2. *Journal of neuroimmunology*, 135(1-2):166-71.
- Zeinstra E, Wilczak N, Chesik D, Glazenburg L, Kroese FG, De Keyser J (2006).** Simvastatin inhibits interferon-gamma-induced MHC class II up-regulation in cultured astrocytes. *Journal of neuroinflammation*, 3: 16.

Sekundární citace jsou označeny hvězdičkou (*).