

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Vojtěch Vajs

Larvy tasemnic jako modelové organismy v biomedicině
Larval cestodes as model organisms used in biomedicine

Bakalářská práce

Vedoucí práce: prof. RNDr. Petr Horák, Ph.D.

Praha, 2020

Poděkování

Především bych chtěl poděkovat svému školiteli prof. RNDr. Petru Horákovi, Ph.D. za význačnou výpomoc v podobě odborných rad při zpracování této práce a rovněž za jeho trpělivost a skvělý přístup. Také bych rád poděkoval Manfredu Schreiberovi za poskytnuté obrázky.

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 Praze dne 30. 5. 2020

Abstrakt

Taenia crassiceps a *Mesocestoides corti* jsou v biomedicíně široce využívanými druhy tasemnic. Jejich vlastnosti z nich činí vhodné modely pro různorodé formy neurocysticerkózy a jejich schopnost ovlivnit organismus hostitele se nabízí jako potenciálně vhodná léčba chorob z řad autoimunitních onemocnění, jako je diabetes 1. typu nebo roztroušená skleróza, a různých druhů rakoviny, jako jsou melanomy nebo rakovina prsu. Imunomodulační schopnosti helmintů, které jsou známy už delší dobu, si v nedávných letech vyžádaly pozornost vědců svým účinkem na zánětlivé reakce organismu hostitele a také kvůli tomu, že některé jejich produkty dokáží posílit imunitní reakci. Současný výzkum si dává za cíl objevit další mechanismy účinku produktů helmintů a rovněž určit onemocnění, na která by se mohly aplikovat. Tato práce se věnuje představení důvodů, pro něž jsou tyto dvě tasemnice tak hojně využívanými modely, účinkům infekce na hostitelský organismus, využití pro studium neurocysticerkózy a různým příkladům, ve kterých se především *T. crassiceps* a její produkty ukázaly jako potenciální kandidát pro vývoj nových léčebných postupů či posílení těch stávajících.

Klíčová slova: *Taenia crassiceps*, *Mesocestoides corti*, neurocysticerkóza, imunomodulace, diabetes 1. typu, roztroušená skleróza, melanomy

Abstract

Both species of tapeworm, *Taenia crassiceps* and *Mesocestoides corti*, are used in biomedical research. Their exceptional attributes make them suitable model organisms for various forms of neurocysticercosis. Moreover, their ability to affect the metabolism and immunity of their hosts represents a potential cure for various autoimmune diseases, such as type 1 diabetes or multiple sclerosis, and various types of cancer, such as melanoma or breast cancer. The immunomodulatory capabilities of helminths and their mechanisms, which have been known for some time already, have recently commanded researchers' attention to their effect on the host organism's inflammatory reactions, including the enhancing impact of their products on the immune response. Current research is seeking to reveal the effects and underlying mechanisms of these helminth abilities and to discover further diseases, in which they could be applied. This review summarizes the reasons these cestodes are used as models, the effects of cestode infection on the host organism, and their use in neurocysticercosis study. Also, various examples where primarily *T. crassiceps* shows to be a potential candidate for the development of new treatments or the improvement of those already in use will be mentioned.

Key words: *Taenia crassiceps*, *Mesocestoides corti*, neurocysticercosis, immunomodulation, type 1 diabetes, multiple sclerosis, melanoma

Obsah

1. Úvod	1
2. Představení tasemnic: <i>Taenia crassiceps</i>	1
3. Představení tasemnic: <i>Mesocestoides corti</i>	2
4. Laboratorní modely: <i>Taenia crassiceps</i>	3
4.1 Pěstování <i>in vitro</i>	4
4.2 Pasážování <i>in vivo</i>	5
5. Laboratorní modely: <i>Mesocestoides corti</i>	6
5.1 Pěstování <i>in vitro</i>	6
5.2 Pasážování <i>in vivo</i>	7
6. Ovlivnění organismu hostitele	8
6.1 <i>Taenia crassiceps</i> - feminizace	8
6.2 <i>Taenia crassiceps</i> – efekt na imunitní odpověď	9
6.3 <i>Mesocestoides corti</i> – efekt na imunitní odpověď	10
6.4 <i>Mesocestoides corti</i> – feminizace	10
7. Neurocysticercóza	11
7.1 <i>Taenia crassiceps</i> jako model pro NCC	12
7.2 <i>Mesocestoides corti</i> jako model pro NCC	13
8. Tasemnice a autoimunitní onemocnění	13
8.1 Role parazitů v autoimunitních onemocněních	14
8.2 Diabetes 1. typu	15
8.2.1 <i>Taenia crassiceps</i> a D1T	15
8.3 Roztroušená skleróza	16
8.3.1 <i>Taenia crassiceps</i> a RS	17
8.4 Revmatoidní artritida	17
9. <i>Taenia crassiceps</i> a rakovina	18
9.1 GK-1 a rakovina	18
10. Závěr	20
11. Seznam zkratk	21
12. Použitá literatura	22

1. Úvod

Parazitární nákazy helminty, a to především tasemnicemi, celosvětově působí výrazné škody jak na zdraví mnoha lidí a zvířat, tak i na ekonomice. Jednou z nejrozšířenějších nálezů je neurocysticercóza, která má vážné dopady na lidský centrální nervový systém. V endemických oblastech může až za 30% všech epileptických záchvatů. I v oblastech, kde endemická není, jako je USA, se ročně objeví až 2 000 případů. Kvůli šíři dopadu této nemoci na obyvatele především rozvojových zemí, je důležité vytvořit vhodné modely pro její studium, tvorbu vakcín a řešení zdravotních problémů z ní vyplívajících. I když prevence a léčba infekcí těmito parazity je na prvním místě, je stejně důležité podívat se i mimo hranice dané tasemnicemi a nákazami jimi způsobenými. Parazit (v tomto případě helminti) si po mnohdy dlouhá období soužití se svými hostiteli museli vytvořit nástroje, které by jim umožnily co nejlépe v nich přežít a množit se a zároveň co nejméně poškodit organismus, na kterém parazitují. Jelikož jsou tyto mechanismy nástroj jako každý jiný, jejich výsledný efekt závisí na tom, kdo jej vezme do ruky. Snad nejdůležitější schopností je v tomto ohledu imunomodulace, kdy helminti ovlivňují imunitní systém tak, aby jeho odpověď byla pro ně co nejpříznivější a zároveň chránila hostitele před silnými záněty. V nedávné době bylo tak v některých studiích prokázáno, že právě tato schopnost by mohla hrát roli v léčbě autoimunitních onemocnění, které se vyskytují nejvíce právě tam, kde byly nákazy helminty v moderní době hodně potlačeny. Navíc se také ukazuje, že imunomodulační schopnosti některých tasemnic by mohly mít pozitivní vliv i na léčbu různých typů rakoviny, jako jsou například melanomy. Není samozřejmě každá tasemnice stejná a časem se tak objevily druhy, které díky svým mimořádným schopnostem usnadňují výzkum jak v oblastech neurocysticercózy, tak i autoimunit a rakoviny. Mezi ně patří *Taenia crassiceps* a *Mesocestoides corti*, dvě tasemnice, které se díky své relativní bezpečnosti pro člověka, význačné schopnosti se rychle množit a jednoduché udržitelnosti v mezihostitelích a *in vitro* dostaly tomto ohledu do popředí.

2. Představení tasemnic: *Taenia crassiceps*

Tasemnice z řádu Cyclophyllidea, čeledi Taeniidae se mezi sebou morfologicky i velikostně liší, avšak sdílejí mezi sebou hlavní rozpoznávací znaky řádu, což je skolex se čtyřmi přísavkami a rostellum, u *T. crassiceps* složené z 28-34 háčků, laterální genitální pór a kompaktní žlutková žláza (Roberts a kol. 2013). Dále je *T. crassiceps* dobře rozpoznatelná podle specifického počtu varlat v proglotidách rozložených ve dvou vrstvách spojujících se v přední části. Kulatá až oválná vajíčka o velikosti kolem

30 µm s viditelnými háčky se u druhů náležících do této čeledi mezi sebou prakticky neliší a nelze je využít jako rozpoznávací kritéria (Saari a kol. 2019).

Životní cyklus *T. crassiceps* je dvouhostitelský, přičemž za mezihostitele této tasemnice slouží buď různí hlodavci, jako jsou veverky a myšovití, nebo krtci, v nichž se cysticerky (larvy čeledi Taeniidae) nachází v podkožních tkáních a peritoneálním prostoru. Oproti mnohým ostatním druhům čeledi Taeniidae jsou cysticerky *T. crassiceps* schopny extenzivního asexuálního množení (Saari a kol. 2019) Tato schopnost řadí *T. crassiceps* mezi bezobratlé s vůbec nejlepší schopností množení (Willms a Zurabian 2010). Konečným hostitelem se poté mohou stát různé psovitě šelmy, jako jsou lišky, vlci (Loos-Frank 2000) a psi (Saari a kol. 2019). Přestože psi figurují jako definitivní hostitelé, existuje zde i možnost pro *T. crassiceps* je infikovat jako mezihostitele, pokud se vajíčka z prostředí nebo vlastních výkalů dostanou do jejich trávicího ústrojí (Saari a kol. 2019).

T. crassiceps jen vzácně nakazí člověka, což ji činí vhodným laboratorním modelem oproti mnohem nebezpečnější *Taenia solium* (Willms a Zurabian 2010). Dosud popsané lidské nákazy se vyskytly zejména u jedinců trpících závažnou imunodeficiencí (Francois 1998) nebo chronickou hepatitidou C (Goesseringer a kol. 2011), nicméně vyskytl se i případ cysticerkózy způsobené touto tasemnicí s přítomností larev v mozečku u imunokompetentního jedince (Ntoukas a kol. 2013). U přirozených definitivních hostitelů tato infekce většinou probíhá bez vážnějších příznaků. Mohou se však dostavit průjemy, bolesti břicha či zvracení. Rozsáhlejší infekce pak mohou způsobit střevní obstrukce. Pokud se definitivní hostitel nakazí vajíčky a dojde v něm tak k vývoji larev, může dojít až k jeho smrti (Saari a kol. 2019).

3. Představení tasemnic: *Mesocestoides corti*

Stejně jako *T. crassiceps* i tyto tasemnice náleží do řádu Cyclophyllidea, nicméně přestože sdílí skolex se čtyřmi přísavkami, postrádají rostellum. Celkově mohou tyto tasemnice dosahovat od 25 do 70 cm, přičemž jejich jednotlivé proglotidy jsou podlouhlé a mají na šířku jen několik milimetrů (Saari a kol. 2019). Na rozdíl od ostatních Cyclophyllidea nemají tasemnice rodu *Mesocestoides* genitální pór laterální, ale ventromediální, a jejich žloutkové žlázy jsou ve dvou shlucích, oproti běžnému jednomu (Roberts a kol. 2013). Jedním z hlavních rozpoznávacích znaků pro *Mesocestoides* je rovněž unikátní parauterinní orgán, což je vakovitá kapsa přijímající a udržující embrya z dělohy (CDC 2019). Larvy tohoto rodu se nazývají tetrathyridia. Jedná se o několikamilimetrové tvarově nepravidelné bílé útvary s rozpoznatelnými hlavičkami a přísavkami (ovšem vyskytují se i larvy bez nich) (Saari a kol. 2019).

Ontogenetický cyklus *M. corti* se pravděpodobně skládá ze tří hostitelů, přičemž prvním mezihostitelem je koprofágní bezobratlý (nejspíše roztoč), který se nakazí konzumací infekčních vajíček z pohyblivých gravidních proglotid. Druhým mezihostitelem se poté stane malý obratlovec (savec, pták, plaz nebo obojživelník), když pozře infikovaného bezobratlého (Saari a kol. 2019). Zde dojde k přeměně v tetrathyridium, což je infekční larva schopná asexuálního množení vyskytující se v játrech nebo peritoneu (Dawes 2002). Při konečném pozření infikovaného druhého mezihostitele psovitou nebo kočkovitou šelmou se tetrathyridium rozvine a odhalí skolex, který se připevní na střevní sliznici, kde tasemnice dospěje a produkuje proglotidy (CDC 2019).

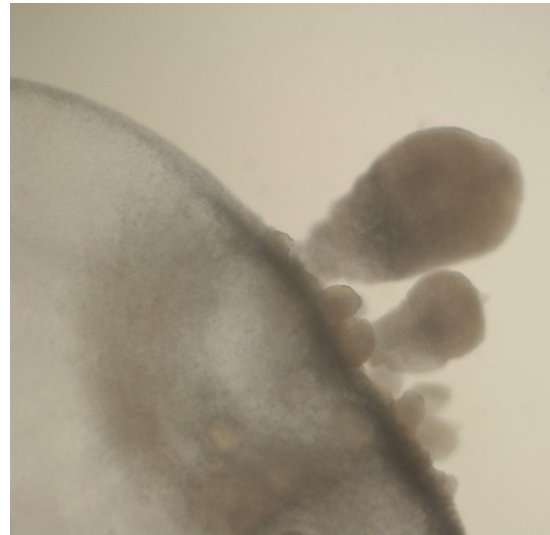
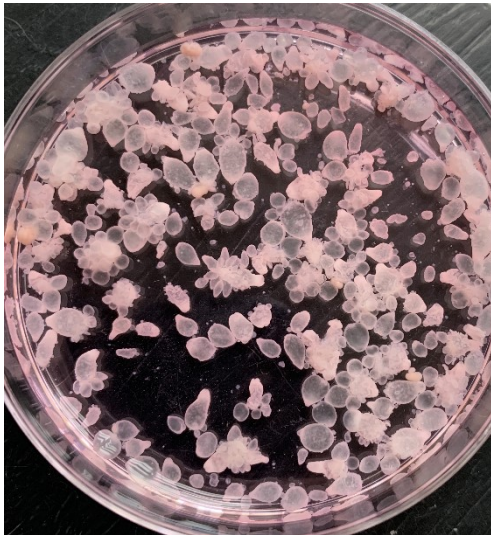
Některé tasemnice rodu *Mesocestoides* jsou schopny nakazit člověka (Malone a kol. 2003), nicméně laboratorně využívaný druh *Mesocestoides corti* pro člověka nebezpečný není (Vendelová a kol. 2016). Symptomy nákazy *Mesocestoides* u člověka sestávají z různých gastrointestinálních projevů, jako jsou průjemy a zvracení (CDC 2019). Střevní infekce u šelem je většinou bez vážnějších příznaků, nicméně občas dochází ke zvracení. Pokud však tetrathyridia proniknou do břišní dutiny a začnou se nekontrolovatelně asexuálně množit, mohou způsobit například závažný břišní edém (Saari a kol. 2019).

4. Laboratorní modely: *Taenia crassiceps*

Tato tasemnice jen vyjimečně infikuje člověka (Willms a Zurabian 2010), což ji činí vhodnou alternativou k mnohem nebezpečnější *T. solium* při výzkumu závažných onemocnění, jako je neurocysticercóza (de Lange a kol. 2019). Navíc zde existuje i možnost využití kmene ORF této tasemnice, který přišel mutací o schopnost tvořit skolex a nemůže se tedy pohlavně množit. Larvy tohoto kmene nejsou schopny dosáhnout dospělosti v definitivním hostiteli, takže se množí pouze asexuálně (Willms a Zurabian 2010). Jejich pučení je mnohem rychlejší a začíná dříve, než je tomu u standardních kmenů, jako je KBS (Dorais a Esch 1969). Tato schopnost rychlého asexuálního množení pučením, která je vlastní všem kmenům *T. crassiceps*, je jednou z nejdůležitějších vlastností, jelikož umožňuje snadné udržení experimentální populace, a to například v myších (Willms a Zurabian 2010). Taktéž zde existuje možnost udržet stabilní populaci larev i v *in vitro* kultuře po dobu i několika týdnů (de Lange a kol. 2019). Přesto má užití *T. crassiceps* jako modelu *T. solium* některé nevýhody.

První z nich je rozdílnost v antigenech a imunitní odpovědi hostitelů v porovnání s *T. solium*, jelikož obě tyto tasemnice prochází ve svém ontogenetickém vývoji jinými druhy hostitelů (Sciutto a kol. 2011). Dále je zde nebezpečí ztráty schopnosti infikovat nového mezihostitele (Freeman 1954), k čemuž může dojít při dlouhodobém pasážování v jednom mezihostiteli jako je myš nebo křeček (Willms a Zurabian 2010). Toto lze nicméně napravit pasážováním přes definitivního psího hostitele (Zurabian a kol. 2008).

Nakonec je zde riziko postupně se akumulujících genetických a morfologických změn při dlouhodobém přežívání v jednom meziphostiteli. Při těchto podmínkách se larvy stále více adaptují na svého meziphostitele, což nakonec způsobí prohlubující se rozdíly mezi *T. crassiceps* a *T. solium* (Zurabian a kol. 2008). Pro výzkum je dostupných více kmenů, jako jsou HYG, KBS, Toi a mutantní ORF. Až na již zmíněnou neschopnost u ORF dospět, však mezi nimi neexistují příliš velké rozdíly (Willms a Zurabian 2010).



(Cysticerky *T. crassiceps* v Petriho misce a detail pučících larev, autor: Manfred Schreiber)

4.1 Pěstování *in vitro*

Výhodou *T. crassiceps* je schopnost přežít a množit se mimo hostitele. Nejzákladnější možností, jak toho dosáhnout, je udržovat larvy v pouhém fyziologickém roztoku ve vhodné nádobě, jako jsou kultivační nádoby typu Falcon Flasks, v bezkyslíkatém prostředí při teplotě 37.5°C. Pokud jsou však larvy umístěny pouze ve fyziologickém roztoku, nedochází u nich k růstu ani morfogenezi. Za těchto podmínek jsou schopny larvy přežít až několik týdnů, pokud je jejich médium pravidelně vyměňováno (Toledo a kol. 1997).

V komplexnějších kultivačních médiích je však možné dosáhnout množení i morfologického vývoje. Pro dosažení těchto procesů je důležitá simulace prostředí hostitele roztokem anorganických solí s glukózou a směsí pepsinu, taurocholátu a pankreatinu. Pro úspěšnou morfogenezi je podstatná vrstva sraženého bovinního séra, která poskytuje larvám možnost zavrtat se. Bez jeho přítomnosti larvy nedojdou ve svém vývoji dále než po tvorbu proglotid, načež rychle hynou. Další důležitou složkou je

fetální bovinní sérum podporující růst a vývoj. Pokud se toto sérum navíc ještě tepelně inaktivuje, pak to sníží úhyn larev (Esch a Smyth 1976).

V procesech doprovázejících morfologický vývoj je možné najít rozdíly mezi jednotlivými kmeny *T. crassiceps*. Například kmen KBS začíná tvořit proglotidy o 24 hodin dříve než kmen Toi, kdežto mutantní ORF nereaguje na přítomnost taurocholátu nijak, ať už fyziologicky či behaviorálně (Esch a Smyth 1976).

Přes intenzitu dosavadních pokusů nicméně ještě nebylo dosaženo postupu, který by umožnil tasemnicím dospět *in vitro* do sexuální zralosti. Larvy sice disponují potřebnou genetickou výbavou pro tvorbu gonád, nicméně nejspíše potřebují uchycení ke střešní stěně hostitele pro zdárné dokončení vývoje (Willms a Zurabian 2010). V budoucnu je důležité vyvinout techniku kultivace až do dospělosti, jak se již podařilo u *Echinococcus granulosus*, jehož způsob kultivace inspiroval postupy u *T. crassiceps*.

4.2 Pasážování *in vivo*

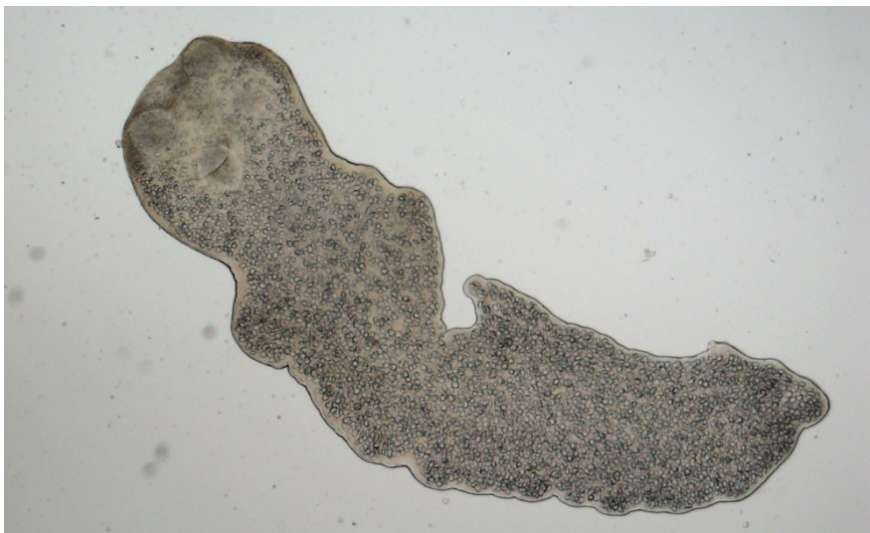
Pasážování cysticerek v mezihostiteli je vhodným způsobem, jak získat velké množství larev. Tento proces je možné provádět injekčním vpravením infekčních larev do subkutánního, intrapleurálního nebo intraperitoneálního prostoru. Přestože první dva způsoby zpočátku vykazují rychlejší množení larev oproti třetímu, tak po 100 dnech po injikaci svou rychlostí množení toto umístění larev do intraperitoneálního prostoru překoná ostatní a je tedy preferovaným místem pro vpravení larev (Freeman 1954). Kromě místa injikace také záleží rychlost množení na pohlaví mezihostitele – v samicích je vyšší (Sciutto a kol. 1991). Mezi druhy vhodné pro takovéto množení larev *T. crassiceps* jsou myši různých kmenů, potkani (Sciutto a kol. 1991) nebo jiní hlodavci, jako je pískomil mongolský (*Meriones unguiculatus*) (Sato a Kamiya 1989). Typ mezihostitele, z něž byly larvy pro následné pasážování vyjmuty, také ovlivňuje růst larev (Chernin 1975). Takto pasážované cysticerky je poté možné využít také k perorální infekci (Kitaoka a kol. 1990). Při podání tímto způsobem jsou larvy schopny projít ze střeva do peritoneální dutiny, přičemž tento proces nijak nezávisí na inokulovaném množství, pohlaví ani kmenu myši (Kroeze a Freeman 1982).

Při dlouhodobém pasážování (10 a více po sobě následujících pasážování) však hrozí ztráta infekitivity (Willms a Zurabian 2010). Úspěšnost následné perorální infekce mezihostitele časem klesá až na nulu (Zurabian a kol. 2008). Při pasážování v mezihostitelích se *T. crassiceps* množí asexuálně, což je důvodem ztráty infekitivity pro mezihostitele. V tomto procesu dochází pravděpodobně k postupnému vypínání genů, které nejsou užitečné pro asexuální množení, jako jsou právě ty odpovědné za přichycení se ke střešní stěně (Willms a Zurabian 2010). Je tedy nutné těmito larvami infikovat definitivního hostitele, aby došlo k reaktivaci příslušných genů. V infikovaném psu dojde k produkci proglotid, jejichž vajíčka je možné následně úspěšně použít k infekci myši (Zurabian a kol. 2008).

Výhodou *T. crassiceps* je také její schopnost dospívat i v jiném definitivním hostiteli, než je psovité šelma (Sato a Kamiya 1989). Existuje zde možnost využití křečků zlatých (*Mesocricetus auratus*). K vyššímu přežití tasemnic v hostiteli a množství výsledně získaných jedinců je možné podat těmto křečkům imunopresivní látky, jako je kortizon (Kitaoka a kol. 1990).

5. Laboratorní modely: *Mesocestoides corti*

Tento druh tasemnice není oproti svým příbuzným v tomto rodu nebezpečný pro člověka (Vendelová a kol. 2016). Proto se také využívá při výzkumu neurocysticerkózy, kde nabízí oproti *T. crassiceps* výhodu v podobě malých tetrathyridií. To umožňuje jejich přímé vpravení do mozku experimentálního zvířete, kterým je většinou myš (Fabbri a Elisondo 2019). Stejně jako u *T. crassiceps* je obrovskou výhodou *M. corti* schopnost asexuálního množení tetrathyridií (Specht a Voge 1965). Toto asexuální množení je oproti *T. crassiceps* pomalejší. Nicméně je *in vitro* relativně stejně rychlé jako *in vivo* (Voge a Coulombe 1966). Asexuální množení u *M. corti* probíhá hlavně formou podélného dělení začínajícího od skolexu. Tento proces začíná buď počátečním namnožením přísavek, nebo postranním vypučením nové larvy. Další podélné dělení může započít ještě předtím, než předchozí skončí (Specht a Voge 1965).



(Tetrathyridium *M. corti*, autor: Manfred Schreiber)

5.1 Pěstování *in vitro*

Larvy *M. corti* je možné udržet v axenickém médiu až po dobu 8 týdnů. I po takto dlouhé době jich zůstane pohyblivých až 70%. Při stejných podmínkách však například *Echinococcus multilocularis* degeneruje již po jednom týdnu (Vendelová a kol. 2016). Tetrathyridia *M. corti* mohou být

produkována již z hexakantů, přičemž nejsou odlišné od těch vyprodukovaných *in vivo* (Voge a Seidel 1968). Rovněž mohou *in vitro* strobilovat, nicméně tato segmentace je poněkud sporadická (Barrett a kol. 1982). *Mesocestoides corti* může rovněž *in vitro* i reprodukčně maturovat (Thompson a kol. 1982).

Pro přeměnu hexakantů v tetrathyridia je potřeba umístit je do koňského séra a posléze na krevní agar. (Voge a Seidel 1968). Pro strobilaci je nutné napodobit podmínky v hostiteli přidáním proteáz, jako je trypsin, trombin, chymotrypsin a pepsin, dále správným plynným složením a vhodným pH, které už samotné dobře navozuje strobilaci (Markoski a kol. 2003). Zlepšit proliferaci při tomto procesu lze také napodobením přechodu z ptačího mezihostitele do definitivního hostitele změnou kultivační teploty z 39°C na 37°C. Pro strobilaci nepotřebují na rozdíl od *T. crassiceps* pevnou fázi (Thompson a kol. 1982). Trypsin zde poškozují tegument, což jej pravděpodobně permeabilizuje pro růstové faktory (Espinoza a kol. 2005). I krátké působení tohoto enzymu již indukuje dospívání (Markoski a kol. 2003). Tento způsob produkce dospělců poskytuje jedince srovnatelné s těmi, kteří dospěli *in vivo*. Navíc se tyto jedinci s postupem kultivace nezkracují, jako je tomu u delších infekcí v hostitelích. Dospělé tasemnice již ztrácejí schopnost se množit asexuálně (Thompson a kol. 1982). Pro rychlé asexuální rozmnožení larev je možné kultivovat je v médiu s buňkami potkaního hepatomu. Pokud je však cílem kultivace sběr metabolických produktů, pak tyto buňky i sérum představují kontaminaci. V axenickém médiu se žádné kontaminace nenacházejí, nicméně takto udržované larvy časem ztrácejí metabolickou aktivitu (Vendelová a kol. 2016).

5.2 Pasážování *in vivo*

Díky schopnosti *M. corti* se asexuálně množit, kterou má v rodu *Mesocestoides* jako jediný (Kawamoto a kol. 1986), je relativně jednoduché získat vysoký počet tetrathyridií z jednoho mezihostitele. Malá velikost těchto larev také znamená, že získané množství bude značně vyšší, než u mnohem větších larev *T. crassiceps*. Stejně jako *T. crassiceps* se i *M. corti* v druhém mezihostiteli množí v intraperitoneálním prostoru. K nejrychlejšímu množení dochází v myších, méně rychle se pak množí v potkanech. (Specht a Voge 1965). Lépe se pak množí v samcích (Novak 1975). Přestože je možné vpravit larvy do myši perorálně, je praktičtější umístit larvy přímo do intraperitoneálního prostoru injekcí (Espinoza a kol. 2005). Při přirozené, avšak nepraktické perorální cestě míří tetrathyridia nejprve do jater (Specht a Voge 1965), kam se dostanou penetrací střevní stěny přímo, než aby sledovaly cévy nebo žlučovody. Poté se z jater přemístí do peritonea (Mitchell a kol. 1977). Kromě prodloužení doby před produkcí vysokého množství tetrathyridií však nemá tento způsob aplikace na výsledné množství larev dopad (White a kol. 1982). Přes poškození jater a přítomnost velkého množství tetrathyridií v peritoneu, nevykazují infikované myši v laboratorních podmínkách žádné změny, snad až na zvětšený břišní objem.

(Mitchell a kol. 1977). Tímto způsobem lze nakonec získat z původního množství 50 vpravených larev více jak 3 000 jedinců (Specht a Voge 1965). Dále je pak možné navýšit počet larev imunosupresí myší kortizonem. Při tomto nárůstu množství larev však dochází ke zmenšení jejich velikosti (Novak 1975).

6. Ovlivnění organismu hostitele

Helminti mají schopnost ovlivnit organismus hostitele po metabolické i imunitní stránce (McSorley a kol. 2013). To je pro ně důležité z hlediska vlastního přežití, kdy si přizpůsobují prostředí v hostiteli k vlastnímu užitku (Larralde a kol. 1995) nebo regulují jeho imunitní odpověď (Maizels a kol. 2004), což napomáhá nejen parazitovi, ale rovněž i jeho hostiteli (Herbert a kol. 2004). Důležitým mechanismem, kterým helminti ovlivňují imunologické procesy v hostiteli, jsou extracelulární váčky produkované všemi dosud zkoumanými helminty. Tyto váčky mohou obsahovat různé produkty – enzymy i malé RNA (Eichenberger a kol. 2018). Helminti také vytvářejí tzv. E/S (exkrecně/sekrečních) produkty, které uvolňují do svého prostředí (Lightowlers a Rickard 1988).

6.1 *Taenia crassiceps* - feminizace

Larvy *T. crassiceps* proliferují mnohem lépe, pokud se nacházejí v samičím mezihostiteli. V *in vitro* podmínkách samičí pohlavní hormony estradiol a progesteron stimulují růst larev, kdežto androgeny testosteron a dihydrotestosteron růst inhibují, přičemž také snižují pohyblivost larev a jejich infektivitu (Escobedo a kol. 2004). Díky tomu je v samicích infekce *T. crassiceps* vždy intenzivnější – dochází k produkci vyššího počtu larev (Morales-Montor a kol. 2002). *In vivo* se však později rozdíl v množství parazita mezi samci a samicemi vyrovnávají, jelikož u samců dochází k feminizaci (Larralde a kol. 1995).

Po 4 týdnech dojde v samicích ke snížení množství sérového testosteronu až o 90% (Larralde a kol. 1995) a ke zvýšení obsahu estradiolu až 200x (Morales-Montor a kol. 2002). Tohoto efektu cysticerky *T. crassiceps* dosahují hned dvěma způsoby. Prvním z nich je přímá destrukce tkání samčí rozmnožovací soustavy (Morales-Montor a kol. 1999), kdy se objevují léze a fibróza a dochází ke snížení spermiogeneze a produkce androgenů. Druhá cesta, kterou dochází k feminizaci samců, závisí na enzymech metabolických drah pohlavních hormonů. Zde jsou larvy této tasemnice schopny snížit množství 5 α -reduktázy, enzymu zodpovědného za přeměnu testosteronu na dihydrotestosteron (Azzouni a kol. 2012), a zároveň svými metabolity navozují produkci IL-6, který je schopen aktivovat enzym aromatázu, který je důležitý při přeměně testosteronu na estrogen (Morales-Montor a Larralde 2005). Má se za to, že *T. crassiceps* preferuje nastavení samičího organismu, jelikož má nižší úroveň

aktivity buněčné imunity, kdežto u samčího je to právě naopak (Larralde a kol. 1995). K tomuto nabádá rovněž zjištění, že buněčná imunita je důležitá pro rezistenci vůči nákaze larvami (Bojalil a kol. 1993). Pokud samci podstoupí chirurgickou kastraci, množství parazitů v následné infekci bude až 3x větší. Naopak při kastraci samic bude o 45% nižší (Morales-Montor a kol. 2002). Podání dihydrotestosteronu dokáže opět omezit množení larev, a to jak u myši po kastraci, tak i u samců feminizovaných přímo tasemnicí (Morales a kol. 1996). Tato feminizace, kromě efektu na infekci *T. crassiceps*, má i další důsledky. Takto ovlivnění samci jsou taktéž méně agresivní (Gourbal a kol. 2002) a po šesti týdnech neexprimují již žádné sexuální chování. I to lze nicméně napravit podáním chybějících androgenů (Morales a kol. 1996). Jinak se u takto feminizovaných samců neobjevují v laboratorních podmínkách žádné zdravotní komplikace (Escobedo a kol. 2004).

6.2 *Taenia crassiceps* – efekt na imunitní odpověď

Infekce helminty většinou navozuje v hostiteli tzv. odpověď typu Th2, která se vyznačuje produkcí interleukinů IL-4, 5, 9, 13 a 21, aktivitou eozinofilů, mastocytů, bazofilů a plazmatických buněk produkujících IgE. Tato odpověď následně vede ke zmírnění infekce nebo vypuzení parazita (Anthony a kol. 2007). Přestože slouží přímo k boji proti infekci helminty, larvy *T. crassiceps* ji svými produkty jsou schopny v organizmu meziphostitele podpořit (Terrazas a kol. 1998) a proliferovaly při ní mnohem lépe, než je tomu při odpovědi typu Th1. Toto se potvrdilo, když myši s odstraněným genem STAT6, jehož aktivita je důležitá při navození odpovědi typu Th2 (Takeda a kol. 1996), mnohem lépe odolávaly infekci larvami *T. crassiceps* než myši bez této modifikace (Rodriguez-Sosa a kol. 2002).

Při infekci larvami *T. crassiceps* nejdříve tělo meziphostitele reaguje odpovědí typu Th1 vyznačující se produkcí IL-2 a interferonu γ a přítomností CD8⁺ T lymfocytů, neutrofilů a makrofágů, načež po dvou až třech týdnech dojde k navození chronické odpovědi typu Th2 (Terrazas a kol. 1998). Přestože ve fázi přechodné Th1 produkuje meziphostitel mnohem méně IgE, který je nedílnou součástí imunitní odpovědi cílené proti parazitům (Gurish a kol. 2004), brání se v této fázi infekci lépe (Rodriguez-Sosa a kol. 2002).

Za propagaci změny v typu imunitní odpovědi jsou zodpovědné tzv. alternativně aktivované makrofágy (AAMs) (Rodriguez-Sosa a kol. 2002). Tento typ makrofágů se objevuje při chronických nálezích helminty (Reyes a Terrazas 2007) a jejich proliferace je indukována antigeny helmintů (Donnelly a kol. 2005). Oproti klasicky aktivovaným makrofágům, jejichž proliferace závisí na IFN- γ , je tento typ aktivován produkty pomocných T buněk typu 2 (Noël a kol. 2004). Svou schopností snížit prozánětlivé odpovědi typu Th1 mírní poškození organismu hostitele způsobené imunitní reakcí a tím napomáhají jeho přežití (Herbert a kol. 2004). Myši, které tento typ makrofágů neprodukují, jsou vůči infekci *T.*

crassiceps více rezistentní (Reyes a kol. 2009). Dále mají E/S produkty *T. crassiceps* efekt na eozinofily, bazofily, zrání dendritických buněk a redukcí Treg buněk (Peón a kol. 2013). Látky, kterými *T. crassiceps* a jiné tasemnice ovlivňují organismy hostitelů, jsou nejspíše glykoproteiny (Gomez-Garcia a kol. 2005 a Okano a kol. 1999).

Tyto schopnosti E/S produktů *T. crassiceps* modulovat imunitní odpověď organismu se nabízí k využití při mírnění a léčbě autoimunitních onemocnění, která jsou způsobována právě reakcí typu Th1 (Peón a kol. 2013) nebo jiných poškození zapříčiněných zánětlivou imunitní reakcí, jako je neurotoxoplazmóza (Souza a kol. 2018).

6.3 *Mesocestoides corti* – efekt na imunitní odpověď

Tetrathyridia *M. corti* při své invazi do centrální nervové soustavy po inokulaci nejdříve doprovází odpověď typu Th1 (Alvarez a kol. 2010). I zde se však následně uplatňují AAMs tím, že hrají důležitou roli v mírnění zánětlivé odpovědi v mozku, což bylo potvrzeno experimentálním odstraněním STAT6 (Mishra a kol. 2011) a receptoru TLR-2 (Gundra a kol. 2011). U takto modifikovaných myší byl průběh cysticerkózy mnohem závažnější. *Mesocestoides corti* má schopnost indukovat chronickou odpověď typu Th2 především inhibicí produkce IL-12 (Vendelová a kol. 2016). Tento interleukin je právě důležitý pro tvorbu odpovědi typu Th1 (Trinchieri a Gerosa 1996). Toho dosáhne tím, že snižuje schopnost myeloidních dendritických buněk reagovat na stimuly tak, že se E/S produkty tasemnic naváží na TLR-4 receptory těchto buněk a brání tak navázání lipopolysacharidů, čímž ve výsledku znemožňují stimulaci Th1 odpovědi (Vendelová a kol. 2016). Tyto produkty se taktéž nabízejí k využití při řešení problémů způsobených intenzivní nebo špatně cílenou aktivací Th1 odpovědi.

Při infekci *M. corti* také dochází k omezení spektra produkovaných izotypů imunoglobulinů na IgG1 a IgM (Abraham a Teale 1987a). Za to jsou pravděpodobně zodpovědné dva typy CD4⁺ T-buněk, z nichž jeden navyšuje produkci IgG1 a druhý snižuje produkci všech ostatních imunoglobulinů až na IgM (Abraham a Teale 1987b). K tomuto efektu dochází působením E/S produktů homologních se stresovými proteiny právě na tyto buňky (Estes a Teale 1991). Dále dochází při množení larev *M. corti* v peritoneu k apoptóze přítomných buněk myeloidní linie (Kubašková a kol. 2019).

6.4 *Mesocestoides corti* – feminizace

Larvy *M. corti* svého hostitele feminizovat nepotřebují, jelikož se množí lépe v samcích. Pohlaví je zde, jako i u *T. crassiceps*, důležitý faktor při vývoji, přičemž jeho rychlost také u této tasemnice závisí na pohlavních hormonech. Testosteron zvyšuje počet larev v myších až dvakrát (Novak 1974) a to i v chirurgicky kastrovaných samcích (Novak 1975).

7. Neurocysticerkóza

Toto onemocnění je vůbec nejběžnější infekcí nervového systému způsobenou helminty a zároveň se také jedná o nejobvyklejší příčinu získané epilepsie. Nejvíce rozšířená je hlavně v rozvojových zemích s nedostatečným hygienickým zázemím. U člověka je za něj zodpovědná tasemnice *Taenia solium*, jejíž hexakanty vnikají do centrální nervové soustavy, pokud dojde k pozření vajíček. Při této invazi do tkáně mozku dochází v místě usazení cysticerku k proliferaci mikroglií, změnám v astrocytech, edému a degeneraci neuronů (Del Brutto 2012). Cysticerky se mohou dostat i do subarachnoidálního prostoru (Caplan a Biller 2018). Objevují se i případy spinální cysticerkózy (White 1997). Cysty mohou být umístěny jednotlivě nebo v hroznovitých útvarech (Yang a kol. 2020) a pokud se dostanou do mozkových komor, mohou se časem přemístit (Mousele a Manji 2020).

Neurocysticerkóza způsobuje ve většině případů epileptické záchvaty (Brutto a kol. 1992) a také různé smyslové deficity, poruchy řeči, tiky nebo příznaky podobné mozkové mrtvici (Caplan a Biller 2018). Dalšími příznaky jsou také bolesti hlavy, nevolnost a zvracení (White 1997). Hlavním způsobem diagnózy je buď výpočetní tomografie nebo magnetická rezonance (García a Del Brutto 2003), pro subarachnoidální případy pak angiografie za pomoci magnetické rezonance (Caplan a Biller 2018). Dále je zde možnost využití imunologických diagnostických testů (Tsang a Boyer 1989) či detekce DNA (Toribio a kol. 2019). I tak je u mnoha pacientů diagnóza problémem kvůli nejasným tomografickým vyšetřením a serologickým testům (Del Brutto a kol. 2001).

Léčba je závislá na umístění a viabilitě cyst a také na úrovni imunitní odpovědi pacienta. Hlavními léčivými jsou prazikvantel a albendazol, přičemž první z nich je schopný cysticerky zničit již po šesti hodinách, zatímco léčba albendazolem je delší, trvající týden a více (García a kol. 2002). I přes odstranění cyst zde však zůstává poškození, které po sobě zanechaly. Některé studie nicméně ukazují, že i tato léčba mírní příznaky, které z těchto poškození vyplývají (García a kol. 2004). Při subarachnoidální cysticerkóze však může po tomto typu léčby dojít ke značnému zhoršení stavu pacienta. V takových případech dochází k intenzivní imunitní reakci a intrakraniální hypertenzi (García a kol. 2002). Jelikož jsou tedy některé případy obtížně léčitelné a poškození mozku a jiných částí centrální nervové soustavy zůstává i po odstranění cyst, je důležité vyvinout modely, které povedou k vhodným způsobům řešení těchto problémů.

Studium neurocysticerkózy (NCC) je značně komplikované, jelikož u člověka lze studovat pouze přirozené nákazy, které jsou v některých ohledech, jako je umístění cyst a jejich množství, variabilní, a

zároveň je z etických důvodů důležité co nejdříve začít s léčbou. Zároveň se v oblastech, kde je nákaza endemická, jako je Latinská Amerika (Bruno a kol. 2013) a jižní a východní Afrika (Mafojane a kol. 2003), nenachází vhodné vybavení pro studium této nemoci (de Lange a kol. 2019). Proto je důležité zavedení zvířecích modelů, které umožňují studovat imunopatologii nemoci a interakce mezi parazitem a hostitelem v dobře definovaných podmínkách, které právě odstraní problém pestré variability. Vývoj vhodného modelu pro NCC je však složitý (Arora a kol. 2017). *Taenia solium* způsobuje NCC u člověka pokud jej využije jako mezihostitele (Del Brutto 2012), což znamená, že prase, jakožto přirozený mezihostitel se nabízí jako vhodný zvířecí model. Je však náročné na chov (Arora a kol. 2017). Hojně využívanými modelovými zvířaty jsou tak myši (Sciutto a kol. 1990) a potkani (Robinson a kol. 2012). U obou se jedná o velmi populární, levné a rychle se množící modely. Nicméně myši ani potkani nemohou být přirozeně *T. solium* nakaženi. Proto je nutné přistoupit k jiným modelovým druhům příbuzných tasemnic, jako je *Taenia saginata*, *T. asiatica* a *T. crassiceps* nebo k druhům podobným, jako je *Mesocestoides corti* (Arora a kol. 2017). Experimentální infekce potkanů injekcí *T. solium* přímo do mozku je pak možná, avšak není příliš efektivní (Verastegui a kol. 2015).

7.1 *Taenia crassiceps* jako model pro NCC

Jak *T. crassiceps*, tak i *M. corti* jsou využívány pro studium NCC, nicméně *T. crassiceps* je mezi všemi modelovými tasemnicemi nejvyužívanější (de Lange a kol. 2019). *T. crassiceps* je vhodným alternativním modelem pro *T. solium* kvůli již zmíněné blízké příbuznosti a podobnosti v antigenech, které je možné využít jako náhražku k antigenům *T. solium* při imunologické diagnóze cysticercózy (Larralde a kol. 1990).

Jednou z nevýhod jsou však relativně velké larvy, které při vpravení do mozku myši utlačují podstatnou část mozkové tkáně (Alvarez a kol. 2010). Přesto byl však pomocí intrakraniální inokulace do myši úspěšně studován průběh zánětu doprovázející NCC v mozkové tkáni (Matos-Silva a kol. 2012). Problém velikosti larev lze nicméně obejít užitím většího potkaního modelu (Hamamoto a kol. 2017). Různé kmeny myší se mezi sebou liší citlivostí na infekci touto tasemnicí v CNS (Matos-Silva a kol. 2012). K simulaci efektů NCC lze kromě přímé infekce využít i produktů tvořených při průběhu onemocnění, jako jsou extrakty z granulomů vzniklých v peritoneální dutině infikovaných hostitelů a kolem larev vniklých do CNS (Stringer a kol. 2003). Tyto produkty jsou schopny po injekci do mozku navodit epileptické záchvaty (Robinson a kol. 2012). Dalším významným důsledkem NCC je ztráta orientace a porucha učení. Jako jeho příčina bylo odhaleno poškození hippokampu způsobené peptidem „*T. crassiceps* metacestode factor“ (Zepeda a kol. 2019), který zapříčiňuje rozsáhlou apoptózu ve všech

částech této oblasti mozku. Tímto způsobem také ovlivňuje endoteliální buňky, čímž narušuje hematoencefalickou bariéru (Zepeda a kol. 2017).

7.2 *Mesocestoides corti* jako model pro NCC

Tasemnice *M. corti* je taktéž využívána jako model pro NCC, nicméně předpokládá se u ní větší rozdíl v antigenech v porovnání s *T. solium* a *T. crassiceps*, jelikož jsou si s *T. solium* méně příbuzné a procházejí rozdílnými hostiteli (Alvarez a kol. 2010). Možnost jednoduše intrakraniálně inokulovat menší larvy *M. corti* i do myši ji dělají v tomto ohledu vhodnější oproti větším larvám *T. crassiceps*, nicméně je nutné podotknout, že *M. corti* přirozeně do CNS neproniká (Alvarez a kol. 2010). Při vpravení do mozku myši dochází k opoždění zánětu, díky čemuž je možné studovat imunomodulační schopnosti této tasemnice (Sun a kol. 2014), které jsou důležité pro mírnění zánětlivé reakce a přežití hostitele (Mishra a kol. 2016). Opožděná reakce imunitního systému (Cardona a kol. 1999) se nabízí k výzkumu asymptomatické fáze NCC (de Lange a kol. 2019). V některých vzácných případech NCC mohou larvy pronikat i do mozečku (Kim a kol. 2006). I *M. corti* je schopna do této oblasti proniknout (Fabbri a Elissondo 2019) a je tedy potenciálně vhodným modelem i pro tento typ NCC.

8. Tasemnice a autoimunitní onemocnění

Autoimunitní onemocnění (AIO) jsou způsobena aktivací T a B buněk i přes nepřítomnost jakékoliv infekce (Davidson a Diamond 2001). Důležitou roli hrají rovněž buňky přirozené imunity, hlavně makrofágy (Di Benedetto a kol. 2019) a dendritické buňky (Ganguly a kol. 2013). Mohou být systémové (lupus erythematosus / LE) nebo orgánově specifická (diabetes 1. typu / D1T). Rozvoj AIO závisí na genetických determinačních faktorech, přičemž mohou být tyto nemoci způsobeny změnou v jednom genu (APECED) nebo ve více různých genech (Davidson a Diamond 2001). Nicméně pro propuknutí nemoci jsou důležité také environmentální spouštěče. Genetická predispozice může v jedinci existovat, nicméně pokud nedojde k její aktivaci nějakým podnětem, nemusí se projevit (Dahlquist 1998). Autoreaktivitu mohou způsobit i různé patogeny spoléhající se na molekulární mimikry – napodobování hostitelských antigenů, jako je například virus herpes simplex (Zhao a kol. 1998) nebo infekce β -hemolytickými streptokoky způsobující revmatickou horečku srdce (Guilherme a kol. 1995) či infekce *Campylobacter jejuni* u Guillainova-Barrého syndromu (Vucic a Cornblath 2009). Faktory ovlivňující propuknutí onemocnění mohou být i neinfekční, jako je tomu u zvýšené náchylnosti k LE u žen zapříčiněné estradiolem, který blokuje odstranění naivních autoreaktivních B buněk (Bynoe a Diamond 2000). V průběhu AIO také dochází k postupnému rozšíření repertoáru rozpoznávaných

autoantigenů (Moudgil a Sercarz 1994). Jak autoreaktivní T buňky, tak protilátky způsobují poškození tkání. Důležitým mechanismem podporujícím průběh AIO jsou pomocné T buňky typu 1 (Th1), kdežto Th2 svou schopností potlačit tvorbu Th1 proti těmto onemocněním chrání (Davidson a Diamond 2001). K léčbě AIO se běžně využívá imunosuprese, která však není tak silná, jako je tomu u transplantací. Imunosupresivní léčba je schopna potlačit zánět, nicméně její účinnost je nekonzistentní a celkový ústup nemoci je vzácný (Chandrashekara 2012).

8.1 Role parazitů v autoimunitních onemocněních

Existuje silná korelace mezi lepšími hygienickými podmínkami ve vyspělých zemích a výskytem AIO (Kuijk a van Die 2010). Má se za to, že na snížený výskyt AIO má v méně vyspělých zemích vliv vyšší incidence virových a bakteriálních nákaz (Strachan 1989) a helmintóz (Rook 2009). Existují tak hypotézy, že odstranění „přirozených“ parazitů z lidského organismu moderními hygienickými přístupy narušuje „běžný“ chod imunitního systému (Rook 2009), který je již od brzkého vývoje člověka zvyklý na časté vypořádávání se s různými parazity, jako jsou právě tasemnice rodu *Taenia* (Hoberg a kol. 2001).

Již byly provedeny studie zabývající se efektem infekce helminty nebo jejich metabolických produktů na revmatoidní artritidu (RA), D1T, chronické střevní záněty, jako je Crohnova choroba, a roztroušenou sklerózu (RS). Jak již bylo zmíněno, helminti mají schopnost indukovat chronickou odpověď typu Th2 a inhibovat Th1. Jedná se o mechanismy navozující u hostitele určitou toleranci k parazitovi snížením zánětlivé reakce, což je prospěšné jak pro parazita, tak pro hostitele. Helminti se tedy díky svým imunomodulačním schopnostem nabízejí pro léčbu různých AIO. Nicméně přímá infekce helmintem je potenciálně nebezpečná. Tento problém je možno obejít využitím jejich produktů, které s sebou nenesou riziko nekontrolovaného množení parazita. Tyto produkty mohou mít různé mechanismy fungování (Rook 2009). Jedná se například o ribonukleázy (Steinfelder a kol. 2009), molekuly ovlivňující transkripční faktory, jako je nukleární faktor- κ B (Thomas a kol. 2005) důležitý v adaptivní i přirozené imunitní reakci (Li a Verma 2002), či molekuly ovlivňující receptory, jako je toll-like receptor 4 (Thomas a kol. 2003) rozpoznávající lipopolysacharidy, který je důležitý pro tvorbu Th1 odpovědi (Chow a kol. 1999). Dalšími molekulami helmintů ovlivňující typ imunitní odpovědi jsou pak například „soluble egg antigen“ ze *Schistosoma mansoni* (Henderson a kol. 1991), obsahující α 3-fukózu a β 2-xylózu (Faveeuw a kol. 2003) nebo protizánětlivý glykoprotein ES-62 z *Acanthocheilonema vitae* (McInnes a kol. 2003).

8.2 Diabetes 1. typu

Diabetes 1. typu je charakterizován chronickou autoimunitní reakcí namířenou proti β -buňkám v Langerhansových ostrůvcích (LO) slinivky břišní (Pugliese 2014), které jsou důležité pro produkci insulinu (Tisch a McDevitt 1996). Autoreaktivní imunitní buňky D1T reagují na autoantigeny těchto β -buněk, jako jsou právě inzulin, glutamát dekarboxyláza, tyrozinofosfatáze podobný protein IA-2 nebo zinkový transportér ZnT8. Dochází tak k zánětlivé reakci vedoucí k poškození těchto buněk (Pugliese 2014) a tím k hyperglykémii – zvýšené hladině glukózy v krvi, která tak nemůže být využita buňkami organismu (Zacccone a kol. 2006). Tato inzulitida – zánětlivé léze β -buněk tvořené invazí imunitních a zánět tvořících buněk okolo LO (Pugliese 2016) je především zapříčiněna $CD8^+$ cytotoxickými T buňkami (Willcox a kol. 2009). Jedná se o imunitní odpověď typu Th1 (Antonelli a kol. 2008).

Incidence D1T je nepřímo úměrná výskytu některých helmintóz (Aravindhhan a kol. 2010). V urbanizovaných oblastech, jejichž obyvatelé se těší lepším hygienickým podmínkám, je výskyt D1T vyšší (Allender a kol. 2008). Naopak v méně rozvinutých oblastech jsou D1T a AIO obecně vzácné. Pokud pak v těch samých oblastech dojde k rozvoji ekonomických, a tedy hygienických podmínek, jejich incidence se zvýší (Zacccone a kol. 2006). Za tuto korelaci mohou být zodpovědné právě nákazy helminty, kteří jsou schopni modulovat imunitní odpověď hostitele tak, že nedovolí vznik AIO (Tang a kol. 2019). Nabízí se tedy využití helmintů k boji proti D1T.

8.2.1 *Taenia crassiceps* a D1T

Schopnost těchto tasemnic ovlivnit imunitní odpověď hostitele může být využita hned několika způsoby. Buď přímou infekcí modelového organismu (Espinoza-Jiménez a kol. 2010), nebo injekcí homogenátu celých tasemnic, či E/S produktů (Espinoza-Jiménez a Terrazas 2017). Všechny tyto tři způsoby navodily imunomodulačním efekt v myších s experimentálně indukovaným D1T. Inzulitida byla u těchto experimentálních zvířat indukována několika nízkými dávkami streptozotocinu, látky umožňující v myším modelu simulovat D1T (McEvoy a kol. 1984).

Přímá infekce cysticerky *T. crassiceps* (iTc) snižuje projevy experimentálního D1T (eD1T). Taktéž opoždí nástup projevů eD1T o jeden týden oproti kontrolním jedincům s eD1T, kteří nebyli *T. crassiceps* nakaženi. Hyperglykémie se projevila pouze u 40% myší s iTc, oproti 100% myší bez. Inzulitida se u iTc pak neprojevila vůbec. Tento experiment provedený s kmenem BALB/c byl pak zopakován s kmenem C57BL/6, který je náchylnější k eD1T a naopak více rezistentní k iTc. I u tohoto

kmene došlo k výraznému snížení efektů eD1T, i když méně v porovnání s BALB/c. (Espinoza-Jiménez a kol. 2010).

Podáním solubilních antigenů získaných homogenizací celých cysticerků bylo rovněž dosaženo stejného efektu, přičemž nejlepší výsledek se dostavil při konstantním podávání 5 μ g 3x týdně těsně před a po indukci eD1T. Incidence eD1T se pak u myší, jimž byly tyto antigeny podány, snížila na 50%, úroveň hladin jejich krevní glukózy byla v porovnání s těmi, kterým antigeny nebyly podány, mnohem nižší a hyperglykemie u nich byla regulována až na její spodní hranici. I pouhé podání E/S produktů *T. crassiceps* má tento efekt. Taktéž redukuje incidenci D1T na pouhou polovinu a tlumí výslednou inzultidu (Espinoza-Jiménez a Terrazas 2017).

Tento efekt infekce, solubilní frakce homogenátu a E/S produktů je závislý na aktivitě makrofágů. Při léčbě eD1T tímto způsobem dochází ke zvýšení hladiny IL-4 a aktivaci již dříve zmíněných AAMs s protizánětlivými vlastnostmi. Při podání lipozomů s kyselinou klodronovou, které mají schopnost navodit apoptózu makrofágů (Selander a kol. 1996), došlo k vymizení ochranného efektu iTc (Espinoza-Jiménez a Terrazas 2017).

8.3 Roztroušená skleróza

RS je zánětlivé onemocnění poškozující centrální nervovou soustavu. Místa poškození jsou mezi případy různorodá a to jak v mozku, tak v míše. Objevuje se především v geneticky náchylných jedincích, nicméně její případné projevení závisí na environmentálních spouštěčích (McFarlin a McFarland 1982). Při RS dochází k autoreaktivě vůči antigenům myelinových pochev (MP) tvořených oligodendrocyty (ODC) (Wilkins a kol. 2003), jako je „myelin basic protein“, „myelin proteolipid protein“, nebo „myelin-associated protein“ (de Rosbo a kol. 1993). Hlavními buňkami, které zapříčiňují RS jsou CD4⁺ T-lymfocyty a jedná se o reakci typu Th1 (Ando a kol. 1989). Autoreaktivní buňky imunitního systému migrují do mozkové tkáně, kde poškozují MP. K poškození ODC dochází radikály, jako je oxid dusnatý (Gilgun-Sherki a Offen 2004), přímou aktivací komplementu, protilátkami nebo přes Fc-receptor ODC způsobující apoptózu (Sospedra a Martin 2005). Leukocyty vstupující přes poškozenou hematoencefalickou bariéru tak tvoří léze a plaky (Frohman a Raine 2006). Poškození je také zapříčiněno excitotoxicitou (poškození neuronů vysokou aktivací receptorů) zvýšené produkce a snížené degradace glutamátu (Pitt a Raine 2000). Výsledná demyelinizace, apoptóza ODC (Lassmann a van Horssen 2016) a přerušení axonálního transportu (Trapp a kol. 1998) pak vede k poškození motorických, autonomních a kognitivních funkcí (Sospedra a Martin 2005). Léčba RS se provádí především imunosupresivními chemoterapeutiky a protizánětlivými glukokortikoidy (Sospedra a Martin 2005). K modelovému výzkumu RS se využívá tzv. experimentální autoimunitní

encefalomyelitida (eAE), jejíž průběh je velmi podobný s lidskou RS. Je indukována kombinací Freundova adjuvans (emulze minerálního oleje) a antigenu (Baxter 2007). Při indukci eAE je pak možné využít například antigen „myelin oligodendrocyte glycoprotein fragment“ (Peón a kol. 2017).

8.3.1 *Taenia crassiceps* a RS

Stejně jako u eD1T, i zde má iTc pozitivní efekt na projevy onemocnění. Myši, jímž byla navozena eAE a zároveň byly infikovány *T. crassiceps* v 50% případech nevykazovaly žádné symptomy spojené s RS a u myší, u nichž se eAE projevila, nebyly symptomy až tak závažné v porovnání s těmi, u nichž byla eAE indukována bez podání infekčních larev. Celková proliferace autoreaktivních lymfocytů byla snížena zároveň s produkcí prozánětlivého cytokinu IL-17 a infiltrací lymfocytů do CNS. iTc také vedla k navýšení produkce protizánětlivých IL-4 a IL-10. Došlo také k aktivaci protizánětlivých AAMs (Reyes a kol. 2011).

Využití E/S produktů *T. crassiceps*, které je pro potenciální léčbu mnohem praktičtější, než přímá infekce, také vykazuje výrazné pozitivní výsledky při užití k léčbě RS. Opakovaná dávka 250 µg E/S produktů každý druhý den po dobu 16 dní se ukázala v myším modelu jako ideální. Toto dávkování potlačilo celkový proces indukované eAE v myším modelu s až dvakrát lepšími výsledky, než léčba syntetickým glukokortikoidem dexametazonem (Peón a kol. 2017). Ten je možné využít pro snížení dopadu onemocnění na motorické funkce, nicméně má negativní efekt na učení a paměť (dos Santos a kol. 2019). Léčba eAE za pomoci E/S produktů *T. crassiceps* zastavila další vývoj symptomů i v pozdním stadiu. Opakované podání je nicméně důležité pro úspěšnou léčbu. E/S produkty ustanovily imunitní odpověď typu Th2 snížením úrovně prozánětlivých cytokinů TNF-α a IL-17 a navýšením produkce IL-4 a IL-10. Navíc došlo k preferenční migraci T-buněk do peritonea, místo do CNS (Peón a kol. 2017).

8.4 Revmatoidní artritida

RA je AIO zasahující malé klouby rukou a chodidel. CD4⁺ T lymfocyty, B lymfocyty a makrofágy pronikají do kloubního prostoru, způsobují zde zánět a degradačními enzymy narušují kloubní struktury (Firestein 2003). Přestože iTc je schopna zmírnit projevy AIO, jako jsou D1T a RS, u jiných AIO tomu tak být nemusí. RA je jedním z těch případů, kdy infekce *T. crassiceps* nevyvolala žádný příznivý efekt v myším modelu experimentální revmatoidní artritidy (eRA). V porovnání s neinfikovanými jedinci s eRA nedošlo u těch s iTc k podstatným změnám (Ortiz-Flores a kol. 2013). Nicméně již zmíněný ES-62 z *A. vitae* dokázal v myším modelu záněty tlumit (Pineda a kol. 2014).

Ukazuje se tak, že ne všichni helminti jsou schopni modulovat autoimunitní odpověď tak, aby byli užiteční ve všech případech AIO. Budoucí výzkumy by se tak mohly zabývat různými kombinacemi AIO a nález helmintů a tak vytvořit seznam vhodných párů, v jejichž výzkumu by bylo smysluplné pokračovat.

9. *Taenia crassiceps* a rakovina

Některé produkty tasemnic mohou mít však i efekt na jiná závažná onemocnění, než jsou AIO. GK-1 je syntetický peptid skládající se z 18 aminokyselin původem z *T. crassiceps*. Byl studován pro účely tvorby vakcíny proti *T. solium* (Fragoso a kol. 2011). Vakcína využívající GK-1 je praktická, jelikož se podává orální cestou. V myším modelu velice efektivně brání infekci *T. crassiceps* (Toledo a kol. 1999). Nicméně využití tohoto peptidu přesahuje vakcinaci proti organismu, z něhož byl získán. Může též fungovat jako adjuvans ve vakcíně proti chřipce, kde napomáhá tvorbě protilátek a odstranění viru po infekci (Segura-Velázquez a kol. 2006). Za tento efekt je zodpovědná jeho schopnost navýšit proliferaci antigenně specifických CD4⁺ T lymfocytů a dendritických buněk a také expresi kostimulačních molekul (Segura-Velázquez a kol. 2009) důležitých pro efektivní odpověď T lymfocytů (Chambers a Allison 1999). GK-1 je navíc velmi stabilní za různých podmínek jako jsou vysoké i nízké teploty a pH, nicméně je náchylný k poškození při dlouhém skladování za pokojové teploty (Cervantes-Torres a kol. 2017).

9.1 GK-1 a rakovina

Kromě navýšení exprese kostimulačních molekul, zvyšuje GK-1 také významně expresi TNF- α . Jeho využití společně s myeloidními dendritickými buňkami a antigenem derivovaným z melanomů (Chomez a kol. 2001) zvyšuje šanci na přežití myši s experimentálními melanomy po dobu 1,5 roku až o 40%. Zvyšuje také produkci prozánětlivého IFN- γ a IL-10 a proliferaci CD8⁺ T lymfocytů. Tento efekt je nižší, pokud se myším podají pouze dendritické buňky a antigen, což znamená, že GK-1 zvyšuje účinnost této imunoterapie (Piñón-Zárate a kol. 2014).

Tento systém s GK-1 a myeloidními dendritickými buňkami je využitelný i pro boj s parazitárními nákazami. V kombinaci s lyzátem promastigotů *Leishmania mexicana*, napomáhá u myši infikovaných touto leishmanií produkci IL-12 a IFN- γ , zmenšuje velikost lézí a snižuje celkové množství parazitů v těle (Gutiérrez-Kobeh a Wilkins-Rodríguez 2020).

I samotný GK-1 má pozitivní efekt. Jeho vpravení do myši s modelovou rakovinou prsu ve fyziologickém roztoku v rozdílných dávkách (10, 50 nebo 100 μ g) prodloužil délku jejich života oproti kontrolní skupině. Tato léčba rovněž zmenšila celkovou velikost nádorů a podpořila jejich nekrózu. Taktéž došlo

ke snížení počtu plicních metastáz, a to bez ohledu na množství použitého GK-1. Zároveň ke zvýšení exprese IL-12 (Torres-García a kol. 2017), který je rovněž důležitý pro obranu proti nádorům (Colombo a Trinchieri 2002).

Důležitou schopností rakovinných buněk je jejich adaptivní obrana vůči imunitnímu systému inhibicí cytotoxicity T lymfocytů (Ribas 2015). Jedním z mechanismů, kterým toho mohou dosáhnout, je využití „programmed cell death 1 receptor“ (PD1, nacházející se na T a B lymfocytech (Keir a kol. 2008)) a jeho ligandu „programmed cell death ligand 1“ (PDL1, nacházející se na T a B lymfocytech, dendritických buňkách či makrofázích, ale i na keratinocytech, cévním endotelu či v plicích (Keir a kol. 2008)) (Pardoll 2012). Přirozeným úkolem PD1 a PDL1 je udržování periferní tolerance T lymfocytů a inhibice proliferace efektorových T lymfocytů. Tento systém má tak dopad na protivirovou a protinádorovou imunitní odpověď (Bardhan a Boussiotis 2016). Rakovinné buňky, které exprimují PDL1 jsou schopny uniknout cytotoxickým T buňkám (Iwai a kol. 2002). Exprese tohoto ligandu je spojena se špatnou prognózou v některých případech rakoviny (Muenst a kol. 2014). Proto je PDL1 cílem různých imunoterapií (Chen a Hodi 2012). Tyto terapie využívají monoklonálních protilátek namířených proti tomuto ligandu (Merelli a kol. 2014).

Stejně jako u imunoterapie za pomoci dendritických buněk i zde napomáhá GK-1 zvýšit účinnost léčby. Kombinace GK-1 s antiPDL1 (protilátka proti PDL1) navýšila dobu přežití myši s experimentálními melanomy až na 34 dní, což je o 47,82% více než u kontrolní skupiny bez jakékoliv léčby, která přežila jen 23-27 dnů. I samotný GK-1 byl schopen prodloužit dobu přežití a to o 21,7%. Samotná terapie antiPDL1 nicméně v tomto modelu navýšila přežití jen o 6,08%. Došlo také ke zmenšení velikosti nádorů (Vera-Aguilera a kol. 2017). Tento peptid samotný je rovněž schopen napomoci imunitnímu systému v boji proti melanomům. Stimuluje proliferaci CD8⁺ T lymfocytů, které exprimují CD44, produkují IFN- γ a infiltrují do nádorů. Tento efekt byl spojen s redukcí exprese PD1 a PDL1 na CD8⁺ T lymfocytech a dendritických buňkách infiltrujících nádory a významným snížením nádorové zátěže (Rodríguez-Rodríguez a kol. 2020). Pozitivní efekt GK-1 na tyto typy léčby rakoviny se tak nabízí k otestování i u jiných typů imunoterapie.

10. Závěr

V této práci jsou shrnuty dosavadní poznatky o tasemnicích *Taenia crassiceps* a *Mesocestoides corti*, a to především s ohledem na důvody a způsoby jejich využití v biomedicínském výzkumu. Již dlouhou dobu známá schopnost těchto dvou tasemnic se asexuálně rozmnožovat spojená s jejich relativní bezpečností a potenciálem dlouhodobě přežívat mimo jakéhokoliv hostitele *in vitro* dána do kontextu s překážkami, s nimiž se setkávají výzkumy týkající se neurocysticercózy, dělají z obou vhodný model pro studium různých aspektů tohoto onemocnění a to i přes jejich některé nevýhody. Schopnost helmintů polarizovat imunitní odpověď v organismu k typu Th2, a mírnit tak zánětlivé reakce potlačením typu Th1, se v mnohých výzkumech na myším modelu ukázala jako vhodná a mnohdy efektivní prevence a léčba některých autoimunitních onemocnění, jejichž podstatou je právě odpověď typu Th1. Především infekce *T. crassiceps* prokázala svou schopnost předcházet a mírnit některá závažná onemocnění, jako je diabetes 1. typu a roztroušená skleróza, avšak nemá žádný podstatný vliv na revmatoidní artritidu. I když infekce larvami tasemnic může vést k ochraně proti závažným autoimunitním onemocněním, je tento způsob léčby rovněž nebezpečný, a tak výzkumy zabývající se efektem helmintů na tyto choroby pokračují poté, co prokáží účinnost přítomnosti larev tasemnic v experimentálních modelech autoimunitních onemocnění, využitím parazitárních produktů na místo přímé infekce. Některé z produktů tasemnic však vykazují i jiné přínosné vlastnosti, a tak například GK-1, jehož původní využití spočívalo v aplikaci jako adjuvans, našel své místo jako potenciální pomocná látka k experimentálním imunoterapiím rakoviny. Možnosti budoucího výzkumu jsou široké, hlavně v oblastech autoimunitních chorob, kde by obě tyto tasemnice a jejich E/S produkty mohly napomoci léčit i jiná onemocnění, než byla studována doposud. Stejně tak bude efektu GK-1, spojenému s atraktivním tématem rakoviny, v budoucnu jistě věnováno mnoho pozornosti. Zároveň by bylo též vhodné detailněji analyzovat produkty těchto tasemnic pro nalezení dalších molekul s potenciálně příznivými účinky. V rámci své diplomové práce bych se rád věnoval právě vlivu infekce a produktů těchto dvou tasemnic na blokování metastatického šíření rakoviny.

11. Seznam zkratek

AAMs – alternativně aktivované makrofágy

AIO – autoimunitní onemocnění

APECED – „autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy“

CD – „cluster of differentiation“

CNS – centrální nervový systém

D1T – diabetes 1. typu

E/S – exkrečně/sekreční

eAE – experimentální autoimunní encefalomyelitida

eD1T – experimentální diabetes 1. typu

eRA – experimentální revmatoidní artritida

IFN- γ – interferon gama

IgE – imunoglobulin E

IgG1 – imunoglobulin G1

IgM – imunoglobulin M

IL – interleukin

iTc – infekce *Taenia crassiceps*

LE – lupus erythematosus

LO – Langerhansovy ostrůvky

MR – magnetická rezonance

NCC – neurocysticerkóza

ODC – oligodendrocyty

PD1 – „programmed cell death 1 receptor“

PDL-1 – „programmed cell death 1 ligand“

RS – roztroušená skleróza

STAT6 – „signal transducer and activator of transcription 6“

Th – „T-helper cell“

TLR-2 – toll-like receptor 2

TLR-4 – toll-like receptor 4

TNF- α – „tumor necrosis factor alpha“

Treg – regulační T lymfocyty

12. Použitá literatura

- Abraham, K. M. a J. M. Teale. 1987a. „Isotype restriction during infection of mice with the cestode *Mesocestoides corti*: role of immune suppression." *The Journal of Immunology* 138 (6): 1699.
- . 1987b. „The contribution of parasite-specific T cells to isotype restriction in *Mesocestoides corti*-infected mice." *The Journal of Immunology* 139 (8): 2530.
- Allender, S., Ch. Foster, L. Hutchinson, a C. Arambepola. 2008. „Quantification of urbanization in relation to chronic diseases in developing countries: A systematic review". *Journal of Urban Health* 85 (6): 938–51.
- Alvarez, J. I., B. B. Mishra, U. M. Gundra, P. K. Mishra, aj. M. Teale. 2010. „*Mesocestoides corti* intracranial infection as a murine model for neurocysticercosis". *Parasitology* 137 (3): 359–72.
- Ando, D. G., J. Clayton, D. Kono, J. L. Urban, a E. E. Sercarz. 1989. „Encephalitogenic T cells in the B10.PL model of experimental allergic encephalomyelitis (EAE) are of the Th-1 lymphokine subtype". *Cellular Immunology* 124 (1): 132–43.
- Anthony, R. M., L. I. Rutitzky, J. F. Urban, M. J. Stadecker, a W. C. Gause. 2007. „Protective immune mechanisms in helminth infection". *Nature Reviews Immunology* 7 (12): 975–87.
- Antonelli, A., P. Fallahi, S. M. Ferrari, C. Pupilli, G. D’Annunzio, R. Lorini, M. Vanelli, a E. Ferrannini. 2008. „Serum Th1 (CXCL10) and Th2 (CCL2) chemokine levels in children with newly diagnosed Type 1 diabetes: a longitudinal study". *Diabetic Medicine* 25 (11): 1349–53.
- Aravindhan, V., V. Mohan, J. Surendar, M. M. Rao, H. Ranjani, V. Kumaraswami, T. B. Nutman, a S. Babu. 2010. „Decreased prevalence of lymphatic filariasis among subjects with type-1 diabetes". *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 83 (6): 1336–39.
- Arora, N., S. Tripathi, P. Kumar, P. Mondal, A. Mishra, a A. Prasad. 2017. „Recent advancements and new perspectives in animal models for neurocysticercosis immunopathogenesis". *Parasite Immunology* 39 (7): e12439.
- Azzouni, F., A. Godoy, Y. Li, aj. Mohler. 2012. „The 5 alpha-reductase isozyme family: A review of basic biology and their role in human diseases". *Advances in Urology* 2012: 530121–530121.
- Bardhan, K., T. Anagnostou, a V. A. Boussiotis. 2016. „The PD1:PD-L1/2 pathway from discovery to clinical implementation". *Frontiers in Immunology* 7: 550.
- Barrett, N. J., J.D. Smyth, a S. J. Ong. 1982. „Spontaneous sexual differentiation of *Mesocestoides corti* tetrathyridia in vitro". *International Journal for Parasitology* 12 (4): 315–22.
- Baxter, A. G. 2007. „The origin and application of experimental autoimmune encephalomyelitis". *Nature Reviews Immunology* 7 (11): 904–12.
- Bojalil, R., L. I. Terrazas, T. Govezensky, E. Scitutto, a C. Larralde. 1993. „Thymus-related cellular immune mechanisms in sex-associated resistance to experimental murine cysticercosis (*Taenia crassiceps*)". *The Journal of Parasitology* 79 (3): 384.
- Bruno, E., A. Bartoloni, L. Zammarchi, M. Strohmeyer, F. Bartalesi, J. A. Bustos, S. Santivañez, H. H. García, A. Nicoletti, a COHEMI Project Study Group. 2013. „Epilepsy and neurocysticercosis in Latin America: A systematic review and meta-analysis". *PLoS Neglected Tropical Diseases* 7 (10): 2480.
- Brutto, O. H. Del, R. Santibañez, C. A. Noboa, R. Aguirre, E. Díaz, a T. A. Alarcón. 1992. „Epilepsy due to neurocysticercosis". *Neurology* 42 (2): 389.
- Bynoe, M. S., Ch. M. Grimaldi, a B. Diamond. 2000. „Estrogen up-regulates Bcl-2 and blocks tolerance induction of naïve B cells". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 97 (6): 2703.
- Caplan, L. R., a J. Biller, ed. 2018. *Uncommon causes of stroke*. Third edition. Cambridge, United Kingdom ; New York, NY: Cambridge University Press.
- Cardona, A. E., B. I. Restrepo, J. M. Jaramillo, a J. M. Teale. 1999. „Development of an animal model for neurocysticercosis: immune response in the central nervous system is characterized by a predominance of $\gamma\delta$ t cells". *The Journal of Immunology* 162 (2): 995.

- Cervantes-Torres, J., R. Segura-Velázquez, P. Padilla, E. Sciutto, a G. Fragoso. 2017. „High stability of the immunomodulatory GK-1 synthetic peptide measured by a reversed phase high-performance liquid chromatography method". *Journal of Chromatography B* 1060 (srpen): 97–102.
- Colombo, M. P., a G. Trinchieri. 2002. „Interleukin-12 in anti-tumor immunity and immunotherapy". *Cytokines in Tumor Immunity and Immunotherapy* 13 (2): 155–68.
- Dahlquist, G. 1998. „The aetiology of type 1 diabetes: an epidemiological perspective". *Acta Paediatrica* 87 (s425): 5–10.
- Davidson, A. a B. Diamond. 2001. „Autoimmune Diseases". *New England Journal of Medicine* 345 (5): 340–50.
- Dawes, B. 2002. *Advances in Parasitology. Volume 51*. London; New York: Academic Press.
- Del Brutto, O. H., V. Rajshekhar, A. C. White Jr., V. C. W. Tsang, T. E. Nash, O. M. Takayanagui, P. M. Schantz, a kol. 2001. „Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis". *Neurology* 57 (2): 177.
- Del Brutto, O. H. 2012. „Neurocysticercosis: A Review". *The Scientific World Journal* 2012: 1–8.
- Di Benedetto, P., P. Ruscitti, Z. Vadasz, E. Toubi, a R. Giacomelli. 2019. „Macrophages with regulatory functions, a possible new therapeutic perspective in autoimmune diseases". *Autoimmunity Reviews* 18 (10): 102369.
- Donnelly, S., S. M. O'Neill, M. Sekiya, G. Mulcahy, a J. P. Dalton. 2005. „Thioredoxin Peroxidase Secreted by Fasciola Hepatica Induces the Alternative Activation of Macrophages". *Infection and Immunity* 73 (1): 166–73.
- Dorais, F. J., a G. W. Esch. 1969. „Growth rate of two *Taenia crassiceps* strains". *Experimental Parasitology* 25: 395–98.
- Eichenberger, R. M., J. Sotillo, a A. Loukas. 2018. „Immunobiology of parasitic worm extracellular vesicles". *Immunology & Cell Biology* 96 (7): 704–13.
- Escobedo, G., C. Larralde, A. Chavarria, M. A. Cerbón, aj. Morales-Montor. 2004. „Molecular mechanisms involved in the differential effects of sex steroids on the reproduction of and infectivity of *Taenia crassiceps*". *Journal of Parasitology* 90 (6): 1235–44.
- Esch, G. W., a J. D. Smyth. 1976. „Studies on the in vitro culture of *Taenia crassiceps*". *International Journal of Parasitology*.
- Espinoza, I., M. Galindo, C. V. Bizarro, H. B. Ferreira, A. Zaha, a N. Galanti. 2005. „Early post-larval development of the endoparasitic platyhelminth *Mesocestoides corti*: Trypsin provokes reversible tegumental damage leading to serum-induced cell proliferation and growth". *Journal of Cellular Physiology* 205 (2): 211–17.
- Espinoza-Jiménez, A., R. De Haro, a L. I. Terrazas. 2017. „*Taenia crassiceps* Antigens control experimental type 1 diabetes by inducing alternatively activated macrophages". *Mediators of Inflammation* 2017: 1–15.
- Espinoza-Jiménez, A., I. Rivera-Montoya, R. Cárdenas-Arreola, L. Morán, a L. I. Terrazas. 2010. „*Taenia crassiceps* infection attenuates multiple low-dose streptozotocin-induced diabetes". *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2010: 1–11.
- Estes, D. M., a J. M. Teale. 1991. „Biochemical and functional analysis of extracellular stress proteins of *Mesocestoides corti*." *The Journal of Immunology* 147 (11): 3926.
- Fabbri, J., a M. C. Elisondo. 2019. „Experimental murine model of neurocysticercosis: first report of cerebellum as a location for *Mesocestoides corti* tetrathyridia". *Journal of Helminthology* 93 (05): 640–42.
- Faveeuw, Ch., T. Mallevaey, K. Paschinger, I. B. H. Wilson, J. Fontaine, R. Mollicone, R. Oriol, a kol. 2003. „Schistosome N-glycans containing core α 3-fucose and core β 2-xylose epitopes are strong inducers of Th2 responses in mice". *European Journal of Immunology* 33 (5): 1271–81.
- Firestein, G. S. 2003. „Evolving concepts of rheumatoid arthritis". *Nature* 423 (6937): 356–61.
- Fragoso, G., F. Esquivel-Guadarrama, M. A. Santana, R. J. Bobes, B. Hernández, J. Cervantes, R. Segura, F. A. Goldbaum, E. Sciutto, a G. Rosas. 2011. „Heterologous prime-boost oral

- immunization with GK-1 opeptide from *Taenia crassiceps* cysticerci induces protective immunity". *Clinical and Vaccine Immunology* 18 (7): 1067.
- Francois, A.. 1998. „*Taenia crassiceps* invasive cysticercosis: a new human pathogen in acquired immunodeficiency syndrome?" *American Journal of Surgical Pathology* 22 (4).
- Freeman, R. S. 1954. „studies on the biology of *Taenia crassiceps* (Zeder, 1800) Rudolphi, 1810." *Journal of Parasitology* 40 (5, Sect. 2): 41.
- Frohman, E. M., M. K. Racke, a C. S. Raine. 2006. „Multiple sclerosis — the plaque and its pathogenesis". *New England Journal of Medicine* 354 (9): 942–55.
- Ganguly, D., S. Haak, V. Sisirak, a B. Reizis. 2013. „The role of dendritic cells in autoimmunity". *Nature Reviews Immunology* 13 (8): 566–77.
- García, H. H., C. A. W. Evans, T. E. Nash, O. M. Takayanagui, A. C. White, D. Botero, V. Rajshekhar, a kol. 2002. „Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis". *Clinical Microbiology Reviews* 15 (4): 747.
- Garcia, H. H., E. J. Pretell, R. H. Gilman, S. M. Martinez, L. H. Moulton, O. H. Del Brutto, G. Herrera, C. A.W. Evans, a A. E. Gonzalez. 2004. „A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis". *New England Journal of Medicine* 350 (3): 249–58.
- García, H. H., a O. H. Del Brutto. 2003. „Imaging findings in neurocysticercosis". *International Action Planning Workshop on Taenia solium Cysticercosis/Taeniosis with Special Focus on Eastern and Southern Africa*. 87 (1): 71–78.
- Gilgun-Sherki, Y., E. Melamed, a D. Offen. 2004. „The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: The need for effective antioxidant therapy". *Journal of Neurology* 251 (3): 261–68.
- Goesseringer, N., N. Lindenblatt, D. Mihic-Probst, F. Grimm, a P. Giovanoli. 2011. „*Taenia crassiceps* upper limb fasciitis in a patient with untreated acquired immunodeficiency syndrome and chronic hepatitis C infection – the role of surgical debridement". *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 64 (7): e174–76.
- Gourbal, B., A. Lacroix, a C. Gabrion. 2002. „Behavioural dominance and *Taenia crassiceps* parasitism in BALB/c male mice". *Parasitology Research* 88 (10): 912–17.
- Guilherme L., Cunha-Neto E., Coelho V., Snitcowsky R., Pomerantzeff P. M. A., Assis R. V., Pedra F., a kol. 1995. „Human heart-infiltrating t-cell clones from rheumatic heart disease patients recognize both streptococcal and cardiac proteins". *Circulation* 92 (3): 415–20.
- Gundra, U. Mahesh, B. B. Mishra, K. Wong, a J. M. Teale. 2011. „Increased disease severity of parasite-infected TLR2^{-/-} mice is correlated with decreased central nervous system inflammation and reduced numbers of cells with alternatively activated macrophage phenotypes in a murine model of neurocysticercosis". *Journal of Infection and Immunity* 79 (7): 2586.
- Gurish, M. F., P. J. Bryce, H. Tao, A. B. Kisselgof, E. M. Thornton, H. R. Miller, D. S. Friend, a H. C. Oettgen. 2004. „IgE enhances parasite clearance and regulates mast cell responses in mice infected with *Trichinella spiralis*". *The Journal of Immunology* 172 (2): 1139.
- Gutiérrez-Kobeh, L., a A. A. Wilkins-Rodríguez. 2020. „GK1 Improves the immune response induced by dendritic cells of BALB/c mice infected with *Leishmania mexicana* promastigotes". *Acta Parasitologica* 65 (1): 27–35.
- Hamamoto F., P. Tadao, A. T. Fabro, M. V. Rodrigues, R. Bazan, L. C. Vulcano, G. Francisco Biondi, a M. A. Zanini. 2017. „*Taenia crassiceps* injection into the subarachnoid space of rats simulates radiological and morphological features of racemose neurocysticercosis". *Child's Nervous System* 33 (1): 119–23.
- Henderson, G. S., J. T Conary, M. Summar, T. L. McCurley, a D G Colley. 1991. „In vivo molecular analysis of lymphokines involved in the murine immune response during *Schistosoma mansoni* infection. I. IL-4 mRNA, not IL-2 mRNA, is abundant in the granulomatous livers, mesenteric lymph nodes, and spleens of infected mice." *The Journal of Immunology* 147 (3): 992.

- Herbert, D. R., M. Mohrs, B. Arendse, A. Schwegmann, M. Radwanska, M. Leeto, R. Kirsch, P. Hall, a H. Mossmann. 2004. „Alternative macrophage activation is essential for survival during schistosomiasis and downmodulates T Helper 1 Responses and immunopathology". *Immunity* 20: 13.
- Hoberg, E. P., N. L. Alkire, A. D. Queiroz, a A. Jones. 2001. „Out of Africa: Origins of the *Taenia* tapeworms in humans". *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* 268 (1469): 781–87.
- Chambers, C. A., a J. P. Allison. 1999. „Costimulatory regulation of T cell function". *Current Opinion in Cell Biology* 11 (2): 203–10.
- Chandrashekhara, S. 2012. „The treatment strategies of autoimmune disease may need a different approach from conventional protocol: a review". *Indian Journal of Pharmacology* 44 (6): 665–71.
- Chen, D. S., Bryan A. Irving, a F. S. Hodi. 2012. „Molecular pathways: next-generation immunotherapy—inhibiting Programmed Death-Ligand 1 and Programmed Death-1". *Clinical Cancer Research* 18 (24): 6580.
- Chernin, J. 1975. „The growth of the metacestodes of *Taenia crassiceps* in white mice". *Journal of Helminthology* 49 (4): 297–300.
- Chomez, P., O. De Backer, M. Bertrand, E. De Plaen, T. Boon, a S. Lucas. 2001. „An overview of the MAGE gene family with the identification of all human members of the family". *Cancer Research* 61 (14): 5544–51.
- Chow, Jesse C., Donna W. Young, Douglas T. Golenbock, William J. Christ, a Fabian Gusovsky. 1999. „Toll-like Receptor-4 Mediates Lipopolysaccharide-Induced Signal Transduction". *Journal of Biological Chemistry* 274 (16): 10689–92.
- Iwai, Y., M. Ishida, Y. Tanaka, T. Okazaki, T. Honjo, a N. Minato. 2002. „Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99 (19): 12293.
- Kawamoto, F., H. Fujioka, S. Mizuno, N. Kumada, a M. Voge. 1986. „Studies on the post-larval development of cestodes of the genus *Mesocestoides*: shedding and further development of *M. lineatus* and *M. corti* tetrathyridia in vivo". *International Journal for Parasitology* 16 (4): 323–31.
- Keir, Mary E., Manish J. Butte, Gordon J. Freeman, a Arlene H. Sharpe. 2008. „PD-1 and its ligands in tolerance and immunity". *Annual Review of Immunology* 26 (1): 677–704.
- Kerlero de Rosbo, N., R. Milo, M. B. Lees, D. Burger, C. C. Bernard, a A. Ben-Nun. 1993. „Reactivity to myelin antigens in multiple sclerosis. Peripheral blood lymphocytes respond predominantly to myelin oligodendrocyte glycoprotein." *The Journal of Clinical Investigation* 92 (6): 2602–8.
- Kim, Jong-Hyun, Sang-Il Suh, Joo-Han Kim, Taek-Hyun Kwon a Hung-Seob Chung. 2006. „Giant neurocysticercosis cyst in the cerebellar hemisphere". *Neurologia medico-chirurgica* 46 (8):
- Kitaoka, M., Y. Oku, M. Okamoto, a M. Kamiya. 1990. „development and sexual maturation of *Taenia crassiceps* (Cestoda) in the golden hamster". *The Journal of Parasitology* 76 (3): 399.
- Kroeze, W. K., a R.S. Freeman. 1982. „*Taenia crassiceps*: fate of cysticerci following ingestion by the mouse". *Experimental Parasitology* 54 (3): 425–31.
- Kuijk, L. M., a I. van Die. 2010. „Worms to the Rescue: can worm glycans protect from autoimmune diseases?" *IUBMB Life*,
- Lange, A. de, S. Mahanty, a J. V. Raimondo. 2019. „Model systems for investigating disease processes in neurocysticercosis". *Parasitology* 146 (5): 553–62.
- Larralde, C., J. Morales, I. Terrazas, T. Govezensky, a M. C. Romano. 1995. „Sex hormone changes induced by the parasite lead to feminization of the male host in murine *Taenia crassiceps* cysticercosis". *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 52 (6): 575–80.
- Larralde, C., J. Sotelo, R. M. Montoya, G. Palencia, A. Padilla, T. Govezensky, M. L. Diaz, a E. Sciotto. 1990. „Immunodiagnosis of human cysticercosis in cerebrospinal fluid. antigens from murine

- Taenia crassiceps* cysticerci effectively substitute those from porcine *Taenia solium*". *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 114 (9): 926–28.
- Lassmann, H., a J. van Horssen. 2016. „Oxidative stress and its impact on neurons and glia in multiple sclerosis lesions". *NEUROINFLAMMATION: A common denominator for stroke, multiple sclerosis and Alzheimer's disease* 1862 (3): 506–10.
- Li, Q., a I. M. Verma. 2002. „NF- κ B regulation in the immune system". *Nature Reviews Immunology* 2 (10): 725–34.
- Lightowers, M. W., a M. D. Rickard. 1988. „Excretory–secretory products of helminth parasites: effects on host immune responses". *Parasitology* 96 (S1): S123–66.
- Loos-Frank, B. 2000. „An Up-Date of Verster's (1969) `Taxonomic revision of the genus taenia linnaeus' (Cestoda) in table format". *Systematic Parasitology* 45 (3): 155–84.
- Mafojane, N. A., C. C. Appleton, R. C. Krecek, L. M. Michael, a A. L. Willingham. 2003. „The current status of neurocysticercosis in Eastern and Southern Africa". *International Action Planning Workshop on Taenia solium Cysticercosis/Taeniosis with Special Focus on Eastern and Southern Africa*. 87 (1): 25–33.
- Maizels, R. M., A. Balic, N. Gomez-Escobar, M. Nair, M. D. Taylor, aj. E. Allen. 2004. „helminth parasites - masters of regulation". *Immunological Reviews* 201 (1): 89–116.
- Malone, John B., M. Teresa Galán-Puchades, a Màrius V. Fuentes. 2003. „Short report: a new case report of human *Mesocestoides corti* infection in the united states". *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 68 (5): 566–67.
- Markoski, M. M., C. V. Bizarro, S. Farias, I. Espinoza, N. Galanti, A. Zaha, a H. B. Ferreira. 2003. „*In vitro* segmentation induction of *Mesocestoides corti* (Cestoda) Tetrathyridia". *Journal of Parasitology* 89 (1): 27–34.
- Matos-Silva, H., B. P. Reciputti, A. Candido de Paula, A. L. Oliveira, V. B. L. Moura, M. C. Vinaud, M. A. P. Oliveira, a R. de Souza Lino-Junior. 2012. „Experimental encephalitis caused by *Taenia crassiceps* cysticerci in mice". *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 70: 287–92.
- McEvoy, R. C., J. Andersson, S. Sandler, a C. Hellerström. 1984. „Multiple low-dose streptozotocin-induced diabetes in the mouse. Evidence for stimulation of a cytotoxic cellular immune response against an insulin-producing beta cell line." *The Journal of Clinical Investigation* 74 (3): 715–22.
- McFarlin, D. E., a H. F. McFarland. 1982. „Multiple Sclerosis". *New England Journal of Medicine* 307 (19): 1183–88.
- McInnes, I. B., B. P. Leung, M. Harnett, J. A. Gracie, F. Y. Liew, a W. Harnett. 2003. „A novel therapeutic approach targeting articular inflammation using the filarial nematode-derived phosphorylcholine-containing glycoprotein ES-62". *The Journal of Immunology* 171 (4): 2127.
- McSorley, H. J., J. P. Hewitson, a R. M. Maizels. 2013. „Immunomodulation by helminth parasites: Defining mechanisms and mediators". *Translatibility of Helminth Therapy* 43 (3): 301–10.
- Merelli, B., D. Massi, L. C., a M. Mandalà. 2014. „Targeting the PD1/PD-L1 axis in melanoma: Biological rationale, clinical challenges and opportunities". *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 89 (1): 140–65.
- Mishra, B. B., U. Mahesh Gundra, aj. M. Teale. 2011. „STAT6–/– mice exhibit decreased cells with alternatively activated macrophage phenotypes and enhanced disease severity in murine neurocysticercosis". *Journal of Neuroimmunology* 232 (1): 26–34.
- Mishra, P. K., Q. Li, L. E. Munoz, C. A. Mares, E. G. Morris, J. M. Teale, a A. E. Cardona. 2016. „Reduced leukocyte infiltration in absence of eosinophils correlates with decreased tissue damage and disease susceptibility in *AdblGATA* mice during murine neurocysticercosis". Editoval Klaus Brehm. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 10 (6): e0004787.
- Mitchell, G. F., J. J. Marchalonis, P. M. Smith, W. L. Nicholas, a N. L. Warner. 1977. „Studies on immune responses to larval cestodes in mice. immunoglobulins associated with larvae of *Mesocestoides corti*". *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science* 55 (2): 187–211.

- Morales, J., C. Larralde, M. Arteaga, T. Govezensky, M. C. Romano, a G. Morali. 1996. „Inhibition of sexual behavior in male mice infected with *Taenia crassiceps* cysticerci". *The Journal of Parasitology* 82 (5): 689–93.
- Morales-Montor, J., S. Baig, C. Hallal-Calleros, a R.T. Damian. 2002. „*Taenia crassiceps*: androgen reconstitution of the host leads to protection during cysticercosis". *Experimental Parasitology* 100 (4): 209–16.
- Morales-Montor, J., A. Gamboa-Domínguez, M. Rodríguez-Dorantes, a M. A. Cerbón. 1999. „Tissue damage in the male murine reproductive system during experimental *Taenia crassiceps* cysticercosis". *The Journal of Parasitology* 85 (5): 887–90.
- Morales-Montor, J., a C. Larralde. 2005. „The role of sex steroids in the complex physiology of the host-parasite relationship: the case of the larval cestode of *Taenia crassiceps*". *Parasitology* (3): 287–94.
- Mousele, C., N. Gunawardana, a H. Manji. 2020. „Migrating neurocysticercosis". *Canadian Medical Association Journal* 192 (13): E339.
- Muenst, S., A. R. Schaerli, F. Gao, S. Däster, E. Trella, R. A. Drosner, M. G. Muraro, a kol. 2014. „Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer". *Breast Cancer Research and Treatment* 146 (1): 15–24.
- Noël, W., G. Raes, G. H. Ghassebeh, P. De Baetselier, a A. Beschin. 2004. „Alternatively activated macrophages during parasite infections". *Trends in Parasitology* 20 (3): 126–33.
- Novak, M. 1974. „Effect of sex hormones on the growth and multiplication of tetrathyridia of *Mesocestoides corti* (Cestoda: Cyclophyllidea) in mice". *International Journal for Parasitology* 4 (4): 371–74.
- . 1975. „Cortisone and the growth of populations of *Mesocestoides* tetrathyridia in mice". *International Journal for Parasitology* 5 (5): 517–20.
- Ntoukas, V., D. Tappe, D. I Pfütze, M. Simon, a T. Holzmann. 2013. „Cerebellar cysticercosis caused by larval *Taenia crassiceps* tapeworm in immunocompetent woman, Germany". *Emerging Infectious Diseases* 19 (12): 2008–11.
- Okano, M., A. R. S., K. Nishizaki, M. Abe, a D. A. Harn. 1999. „Induction of Th2 Responses and IgE Is largely due to carbohydrates functioning as adjuvants on *Schistosoma mansoni* egg antigens". *The Journal of Immunology* 163 (12): 6712.
- Ortiz-Flores, A. M., Y. Ledesma-Soto, E. A. Calleja, M. Rodríguez-Sosa, I. Juárez, a L. I. Terrazas. 2013. „*Taenia crassiceps* infection does not influence the development of experimental rheumatoid arthritis". *BioMed Research International* 2013: 1–9.
- Pardoll, D. M. 2012. „The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy". *Nature Reviews Cancer* 12 (4): 252–64.
- Peón, A. N., A. Espinoza-Jiménez, a L. I. Terrazas. 2013. „Immunoregulation by *Taenia crassiceps* and Its Antigens". *BioMed Research International* 2013: 1–13.
- Peón, A. N., Y. Ledesma-Soto, J. E. Olgún, M. Bautista-Donis, E. Scitutto, a L. I. Terrazas. 2017. „Helminth products potently modulate experimental autoimmune encephalomyelitis by downregulating neuroinflammation and promoting a suppressive microenvironment". *Mediators of Inflammation* 2017: 1–16.
- Pineda, M. A., L. Al-Riyami, W. Harnett, a M. M. Harnett. 2014. „Lessons from helminth infections: ES-62 highlights new interventional approaches in rheumatoid arthritis". *Clinical & Experimental Immunology* 177 (1): 13–23.
- Piñón-Zárate, G., M. Á. Herrera-Enríquez, B. Hernández-Téllez, K. Jarquín-Yáñez, a A. E. Castell-Rodríguez. 2014. „GK-1 improves the immune response induced by bone marrow dendritic cells loaded with MAGE-AX in mice with melanoma". *Editoval Jacek Tabarkiewicz. Journal of Immunology Research* 2014 (říjen): 158980.
- Pitt, D., P. Werner, a C. S. Raine. 2000. „Glutamate excitotoxicity in a model of multiple sclerosis". *Nature Medicine* 6 (1): 67–70.
- Pugliese, A.. 2014. „Advances in the etiology and mechanisms of type 1 diabetes". *Discovery Medicine* 18 (98): 141–50.

- . 2016. „Insulitis in the pathogenesis of type 1 diabetes: Insulitis in type 1 diabetes". *Pediatric Diabetes* 17 (červenec): 31–36.
- Reyes, J. L., a L. I. Terrazas. 2007. „The divergent roles of alternatively activated macrophages in helminthic infections". *Parasite Immunology* 29 (12): 609–19.
- Reyes, J. L., A. F. Espinoza-Jiménez, M. I. González, L. Verdin, a L. I. Terrazas. 2011. „*Taenia crassiceps* infection abrogates experimental autoimmune encephalomyelitis". *Cellular Immunology* 267 (2): 77–87.
- Reyes, J. L., C. A. Terrazas, L. Vera-Arias, a L. I. Terrazas. 2009. „Differential response of antigen presenting cells from susceptible and resistant strains of mice to *Taenia crassiceps* infection". *Includes papers from the Special Issue „Parasitology in Mexico"* 9 (6): 1115–27.
- Ribas, A. 2015. „Adaptive immune resistance: how cancer protects from immune attack". *Cancer Discovery* 5 (9): 915.
- Roberts, L. S., Jr. J. Janovy, a S. Nadler. 2013. *Foundations of Parasitology*. 9th vyd. McGraw-Hill.
- Robinson, P., A. Garza, J. Weinstock, J. A. Serpa, J. C. Goodman, K. T. Eckols, B. Firozgary, a D. J. Tweardy. 2012. „Substance p causes seizures in neurocysticercosis". *Editorial Timothy G. Geary. PLoS Pathogens* 8 (2): e1002489.
- Rodríguez-Rodríguez, N., I. K. Madera-Salcedo, E. Bugarin-Estrada, E. Sánchez-Miranda, D. Torres-García, J. Cervantes-Torres, G. Fragoso, F. Rosetti, J. C. Crispín, a E. Sciutto. 2020. „The helminth-derived peptide GK-1 induces an anti-tumoral CD8 T cell response associated with downregulation of the PD-1/PD-L1 pathway". *Clinical Immunology* 212 (březen): 108240.
- Rodriguez-Sosa, M., A. R. Satoskar, R. Calderon, L. Gomez-Garcia, R. Saavedra, R. Bojalil, a L. I. Terrazas. 2002. „Chronic helminth infection induces alternatively activated macrophages Expressing High Levels of CCR5 with Low Interleukin-12 Production and Th2-Biasing Ability". *Infection and Immunity* 70 (7): 3656–64.
- Rodriguez-Sosa, M., J. R. David, R. Bojalil, A. R. Satoskar, a L. I. Terrazas. 2002. „Cutting Edge: Susceptibility to the larval stage of the helminth parasite *Taenia crassiceps* is mediated by Th2 response induced via STAT6 signaling". *The Journal of Immunology* 168 (7): 3135–39.
- Rook, G. A. W. 2009. „Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: the broader implications of the hygiene hypothesis". *Immunology* 126 (1): 3–11.
- Saari, S., A. Näreaho, a S. Nikander. 2019. „Chapter 4 - Cestoda (Tapeworms)". In *Canine Parasites and Parasitic Diseases*, editoval Seppo Saari, Anu Näreaho, a Sven Nikander, 55–81. Academic Press.
- Santos, N. dos, L. S. Novaes, G. Dragunas, J. R. Rodrigues, W. Brandão, R. Camarini, Jean Pierre Schatzmann Peron, a Carolina Demarchi Munhoz. 2019. „High dose of dexamethasone protects against EAE-induced motor deficits but impairs learning/memory in C57BL/6 mice". *Scientific Reports* 9 (1): 6673.
- Sato, H., a M. Kamiya. 1989. „Viable egg production of *Taenia crassiceps* developed in the intestine of prednisolone-treated golden hamsters". *Japanese Journal of Parasitology* 38 (leden): 46–53.
- Sciutto, E., G. Fragoso, M. L. Diaz, F. Valdez, R. M. Montoya, T. Govezensky, C. Lomeli, a C. Larralde. 1991. „Murine *Taenia crassiceps* cysticercosis: H-2 complex and sex influence on susceptibility". *Parasitology Research* 77 (3): 243–46.
- Sciutto, E., G. Fragoso, a C. Larralde. 2011. „*Taenia crassiceps* as a Model for *Taenia solium* and the S3Pvac Vaccine: Letter to the Editor". *Parasite Immunology* 33 (1): 79–80.
- Sciutto, E., G. Fragoso, L. Trueba, D. Lemus, R. M. Montoya, M. L. Diaz, T. Govezensky, C. Lomeli, G. Tapia, a C. Larralde. 1990. „Cysticercosis vaccine: cross protecting immunity with *T. solium* antigens against experimental murine *T. crassiceps* cysticercosis". *Parasite Immunology* 12 (6): 687–96.
- Segura-Velázquez, R., A. Pérez-Torres, G. Rosas, A. Toledo, M. Restelli, E. Acosta, R. Corral, a kol. 2006. „A novel synthetic adjuvant effectively enhances the immunogenicity of the influenza vaccine". *Vaccine* 24 (8): 1073–80.

- Segura-Velázquez, R., G. Fragoso, E. Sciotto, a A. Sarukhan. 2009. „Towards Identification of the Mechanisms of Action of Parasite-Derived Peptide GK1 on the Immunogenicity of an Influenza Vaccine". *Clinical and Vaccine Immunology* 16 (9): 1338.
- Selander, K. S., J. Mönkkönen, E. K. Karhukorpi, P. Härkönen, R. Hannuniemi, a H. K. Väänänen. 1996. „Characteristics of clodronate-induced apoptosis in osteoclasts and macrophages." *Molecular Pharmacology* 50 (5): 1127.
- Sospedra, M., a R. Martin. 2005. „Immunology of multiple sclerosis". *Annual Review of Immunology* 23 (1): 683–747.
- Souza, A. J. S., A. C. Milhomem, H. H. A. Rezende, H. Matos-Silva, M. C. Vinaud, M. A. P. Oliveira, A. M. Castro, a R. S. Lino-Júnior. 2018. „*Taenia crassiceps* antigens induce a Th2 immune response and attenuate injuries experimentally induced by neurotoxoplasmosis in BALB/c mice". *Parasitology International* 67 (1): 16–22.
- Specht, D., a M. Voge. 1965. „Asexual multiplication of *Mesocestoides* tetrathyridia in laboratory animals". *The Journal of Parasitology* 51 (2): 268.
- Steinfelder, S., J. F. Andersen, J. L. Cannons, C. G. Feng, M. Joshi, D. Dwyer, P. Caspar, P. L. Schwartzberg, Alan Sher, a Dragana Jankovic. 2009. „The major component in schistosome eggs responsible for conditioning dendritic cells for Th2 polarization is a T2 ribonuclease (Omega-1)". *The Journal of Experimental Medicine* 206 (8): 1681–90.
- Strachan, D P. 1989. „Hay fever, hygiene, and household size". *BMJ (Clinical Research Ed.)* 299 (6710): 1259–60.
- Stringer, J. L, L. M. Marks, A. C. White, a P. Robinson. 2003. „Epileptogenic activity of granulomas associated with murine cysticercosis". *Experimental Neurology* 183 (2): 532–36.
- Sun, Y., A. Chauhan, P. Sukumaran, J. Sharma, B. B. Singh, a B. B. Mishra. 2014. „Inhibition of store-operated calcium entry in microglia by helminth factors: implications for immune suppression in neurocysticercosis". *Journal of Neuroinflammation* 11 (1): 210.
- T. Mačák Kubašková, D. Mudroňová, M. Gergel'Čechová, a G. Hrkčková. 2019. „Differential sensitivity of myeloid and lymphoid cell populations to apoptosis in peritoneal cavity of mice with model larval *Mesocestoides vogae* infection". *Helminthologia* 56 (3): 183–95.
- Takeda, K., T. Tanaka, W. Shi, M. Matsumoto, M. Minami, S. Kashiwamura, K. Nakanishi, N. Yoshida, T. Kishimoto, a S. Akira. 1996. „Essential role of Stat6 in IL-4 signalling". *Nature* 380 (6575): 627–30.
- Tang, C., J. Zou, R. Zhang, Z. Liu, a C. Mao. 2019. „Helminths protect against type 1 diabetes: effects and mechanisms". *Parasitology Research* 118 (4): 1087–94.
- Terrazas, L. I., R. Bojalil, T. Govezensky, a C. Larralde. 1998. „Shift from an Early Protective TH1-Type immune response to a late permissive TH2-Type response in murine cysticercosis (*Taenia crassiceps*)". *The Journal of Parasitology* 84 (1): 74.
- Thomas, P. G., M. R. Carter, O. Atochina, A. A. Da'Dara, D. Piskorska, E. McGuire, a D. A. Harn. 2003. „Maturation of Dendritic Cell 2 Phenotype by a Helminth Glycan Uses a Toll-Like Receptor 4-Dependent Mechanism". *The Journal of Immunology* 171 (11): 5837.
- Thomas, P. G., M. R. Carter, A. A. Da'dara, T. M. DeSimone, a D. A. Harn. 2005. „A helminth glycan induces apc maturation via alternative NF-KB activation independent of IκBα degradation". *The Journal of Immunology* 175 (4): 2082–90.
- Thompson, R. C. A., L. P. Jue Sue, a S. J. Buckley. 1982. „In vitro development of the strobilar stage of *Mesocestoides corti*". *International Journal for Parasitology* 12 (4): 303–14.
- Tisch, R., a H. McDevitt. 1996. „Insulin-dependent diabetes mellitus". *Cell* 85 (3): 291–97.
- Toledo, A., C. Cruz, G. Fragoso, J. P. Lacleste, M. T. Merchant, M. Hernandez, a E. Sciotto. 1997. „In vitro culture of *Taenia crassiceps* larval cells and cyst regeneration after injection into mice". *The Journal of Parasitology* 83 (2): 189.
- Toledo, A., C. Larralde, G. Fragoso, G. Gevorkian, K. Manoutcharian, M. Hernández, G. Acero, a kol. 1999. „Towards a *Taenia solium* cysticercosis vaccine: an epitope shared by *Taenia crassiceps*

- and *Taenia solium* Protects mice against experimental cysticercosis". *Infection and Immunity* 67 (5): 2522.
- Toribio, L., M. Romano, A. L. Scott, I. Gonzales, H. Saavedra, H. H. Garcia, C. Shiff, for the Cysticercosis Working Group in Peru. 2019. „Detection of *Taenia solium* Dna in the urine of neurocysticercosis patients". *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 100 (2): 327–29.
- Torres-García, D., A. Pérez-Torres, K. Manoutcharian, U. Orbe, R. Servín-Blanco, G. Frago, a E. Sciutto. 2017. „GK-1 peptide reduces tumor growth, decreases metastatic burden, and increases survival in a murine breast cancer model". *Vaccine* 35 (42): 5653–61.
- Trapp, Bruce D., J. Peterson, R. M. Ransohoff, R. Rudick, S. Mörk, a L. Bö. 1998. „Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis". *New England Journal of Medicine* 338 (5): 278–85.
- Trinchieri, G., a F. Gerosa. 1996. „Immunoregulation by interleukin-12". *Journal of Leukocyte Biology* 59 (4): 505–11.
- Tsang, V. C. W., J. A. Brand, a A. E. Boyer. 1989. „An enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay and glycoprotein antigens for diagnosing human cysticercosis (*Taenia solium*)". *The Journal of Infectious Diseases* 159 (1): 50–59.
- Vendelova, E., G. Hrková, M. B. Lutz, K. Brehm, a J. K. Nono. 2016. „*In vitro* culture of *Mesocestoides corti* metacestodes and isolation of immunomodulatory excretory-secretory products". *Parasite Immunology* 38 (7): 403–13.
- Vendelova, E., J. C. de Lima, K. R. Lorenzatto, K. M. Monteiro, T. Mueller, J. Veepaschit, C. Grimm, a kol. 2016. „Proteomic analysis of excretory-secretory products of *Mesocestoides corti* metacestodes reveals potential suppressors of dendritic cell functions". Editoval Juan Pedro Lacleite. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 10 (10): e0005061.
- Vera-Aguilera, J., A. Perez-Torres, D. Beltran, C. Villanueva-Ramos, M. W., E. Moreno-Aguilera, C. Vera-Aguilera, G. Ventolini, R. Martínez-Zaguilán, a S. R. Sennoune. 2017. „Novel Treatment of melanoma: combined parasite-derived peptide GK-1 and Anti-programmed death ligand 1 therapy". *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* 32 (2): 49–56.
- Verastegui, M. R., A. Mejia, T. Clark, C. M. Gavidia, J. Mamani, F. Ccopa, N. Angulo, a kol. 2015. „Novel rat model for neurocysticercosis using *Taenia solium*". *The American Journal of Pathology* 185 (8): 2259–68.
- Voge, M., a L. S. Coulombe. 1966. „Growth and asexual multiplication in vitro of *Mesocestoides tetrahyridia**". *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 15 (6): 902–7.
- Voge, M., aj. S. Seidel. 1968. „Continuous growth in vitro of *Mesocestoides* (cestoda) from oncosphere to fully developed tetrahyridium". *The Journal of Parasitology* 54 (2): 269.
- Vucic, S., M. C. Kiernan, a D. R. Cornblath. 2009. „Guillain-Barré syndrome: An update". *Journal of Clinical Neuroscience* 16 (6): 733–41.
- White, A. C. 1997. „Neurocysticercosis: A major cause of neurological disease worldwide". *Clinical Infectious Diseases* 24 (2): 101–5.
- White, T.R., R.C.A. Thompson, a W.J. Penhale. 1982. „A comparative study of the susceptibility of inbred strains of mice to infection with *Mesocestoides corti*". *International Journal for Parasitology* 12 (1): 29–33.
- Wilkins, A., H. Majed, R. Layfield, A. Compston, a S. Chandran. 2003. „Oligodendrocytes Promote neuronal survival and axonal length by distinct intracellular mechanisms: a novel role for oligodendrocyte-derived glial cell line-derived neurotrophic factor". *Journal of Neuroscience* 23 (12): 4967–74.
- Willcox, A., S. J. Richardson, A. J. Bone, A. K. Foulis, a N. G. Morgan. 2009. „Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes". *Clinical & Experimental Immunology* 155 (2): 173–
- Willms, K., a R. Zurabian. 2010. „*Taenia crassiceps* : *in vivo* and *in vitro* models". *Parasitology* 137 (3): 335–46.
- Yang, S. Y., W. W. Lines, C. M. Vásquez, a for the Cysticercosis Working Group In Perú. 2020. „Racemose neurocysticercosis". *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 102

(4): 703–4.

- Zaccone, P., Z. Fehervari, J. M. Phillips, D. W. Dunne, a A. Cooke. 2006. „Parasitic worms and inflammatory diseases". *Parasite Immunology* 28 (10): 515–23.
- Zepeda, N., N. Copitin, J. L. Chávez, F. García, F. Jaimes-Miranda, R. Rincón-Heredia, R. Paredes, S. Solano, A. M. Fernández, a J. L. Molinari. 2019. „Hippocampal sclerosis induced in mice by a *Taenia crassiceps* metacestode factor". *Journal of Helminthology* 93 (06): 690–96.
- Zepeda, N., S. Solano, N. Copitin, J. L. Chávez, A. M. Fernández, F. García, P. Tato, a J. L. Molinari. 2017. „Apoptosis of mouse hippocampal cells induced by *Taenia crassiceps* metacestode factor". *Journal of Helminthology* 91 (2): 215–21.
- Zhao, Z., F. Granucci, L. Yeh, P. A. Schaffer, a H. Cantor. 1998. „Molecular mimicry by herpes simplex virus-type 1: autoimmune disease after viral infection". *Science* 279 (5355): 1344.
- Zurabian, R., L. Aguilar, J. A. Jiménez, L. Robert, a K. Willms. 2008. „Evagination and infectivity of *Taenia crassiceps* cysticerco in experimental animals". *Journal of Parasitology* 94 (1): 1–6.