

Únik parazitů před imunitní odpovědí hostitele a manipulace hostitelského fenotypu

Andrea Vetešníková Šimková, simkova@sci.muni.cz

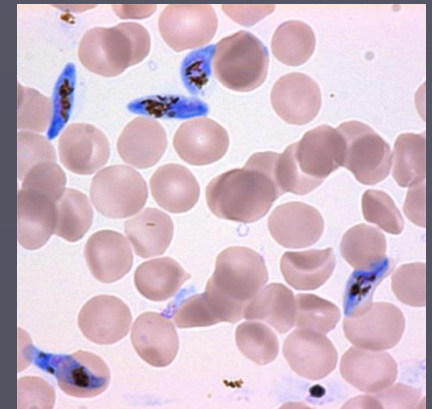
Diverzita únikových mechanismů vůči imunitě hostitele

- ▶ na úrovni molekulární
- ▶ aktivní a pasivní mechanismy
- ▶ **Pasivní únik** – parazit neprodukuje žádné molekuly, které by aktivně ovlivnily imunitní systém hostitele
- ▶ **Aktivní únik** – parazit produkuje specifické molekuly - blokují nebo modifikují specifické kroky v hostitelské imunitní odpovědi, nebo interferují se základními buněčnými funkcemi obrany

Pasivní únik



- ▶ **1. Parazit se schová**
- ▶ Parazitoidi kladou vajíčka do tukových rezerv hostitele, invaze do CNS nebo očí
- ▶ **2. Parazit se stane neviditelný**
- ▶ odvrhne antigenní povrchové komponenty, když je rozpoznán hostitelem (*Leishmania*) nebo kamufluje signály
- ▶ **3. Parazit změnil identitu**
- ▶ změnil antigenní povrch v průběhu infekce (hostitel nemůže sledovat parazita)
- ▶ *Plasmodium falciparum* – 60 variant, nematoda, bakterie, virusy



Pasivní únik

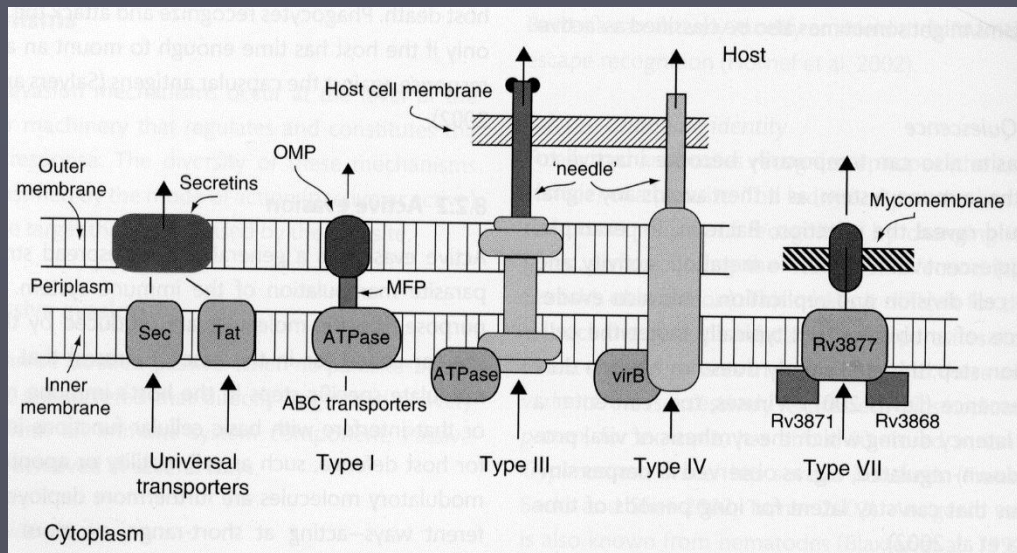
- ▶ 4. Únik mutací
- ▶ Mutace antigenního povrchu parazita, prospěch pro celou populaci parazita
- ▶ HIV, virus chřipky
- ▶ 5. Molekulární mimikry
- ▶ Produkce molekul zabraňujících prezentaci antigenů na infikovaných hostitelských buňkách (někdy řazeno do mechanismů aktivního úniku)
- ▶ *Plasmodium*, schistosomy, nematody
- ▶ 6. Přejít do klidových stádií (quiescence, latence)
- ▶ Stávají se inaktivní (bez metabolické aktivity a replikace)

Pasivní únik

- ▶ **5. Formování kapsul**
- ▶ Některé bakterie produkují polysacharidové kapsuly - únik aktivaci komplementu hostitele a zničení fagocyty
- ▶ Kapsula překrývá Ag, buňky IS těžko rozeznávají parazita
- ▶ Fagocyty rozpoznají bakterii pouze pokud má hostitel dost času vytvořit protilátky vůči kapsulárním antigenům

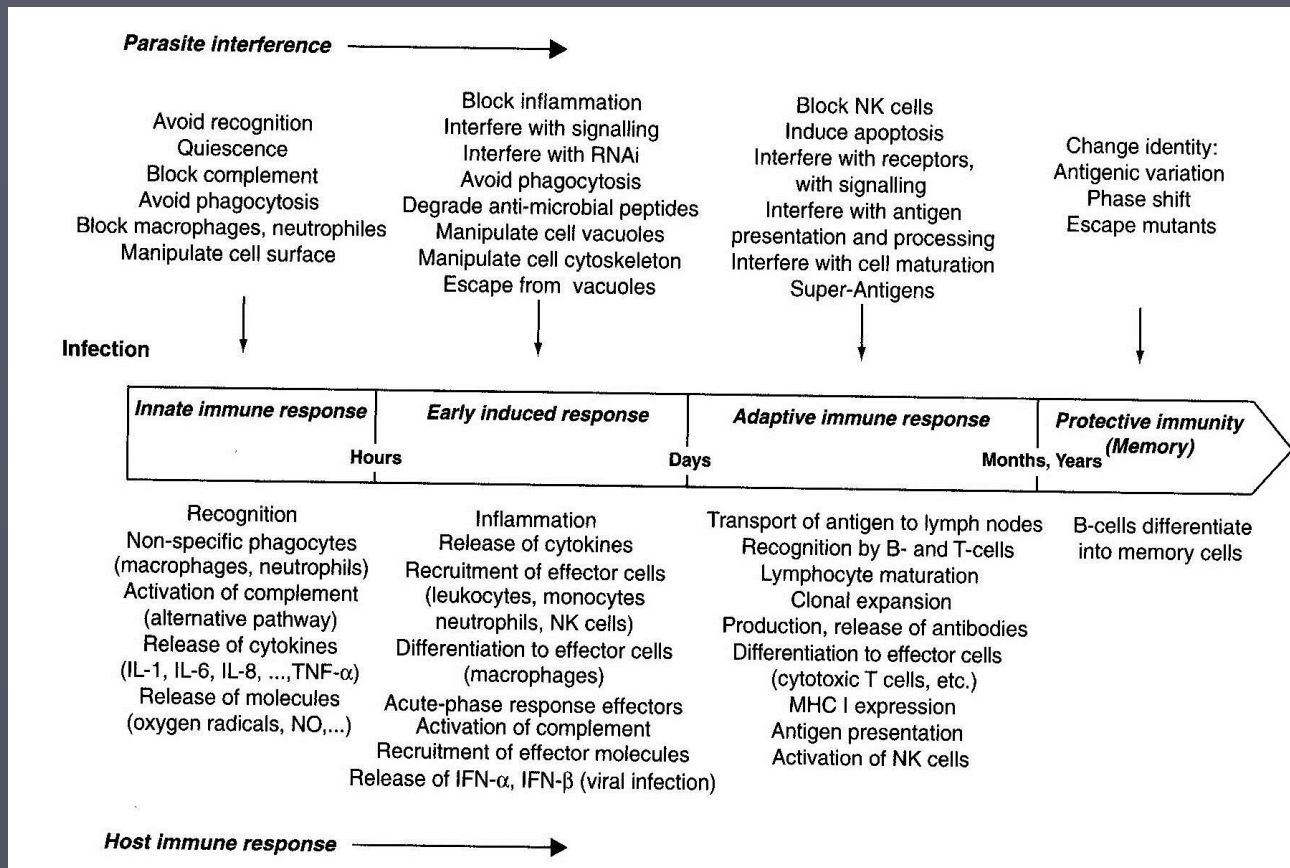
Aktivní únik

- ▶ Obecná a rozšířená strategie manipulace imunitního systému hostitele
- ▶ V průběhu koevoluce parazitů a hostitelů – někteří paraziti integrují geny svých hostitelů do svého genomu
- ▶ Sekreční systém bakterií



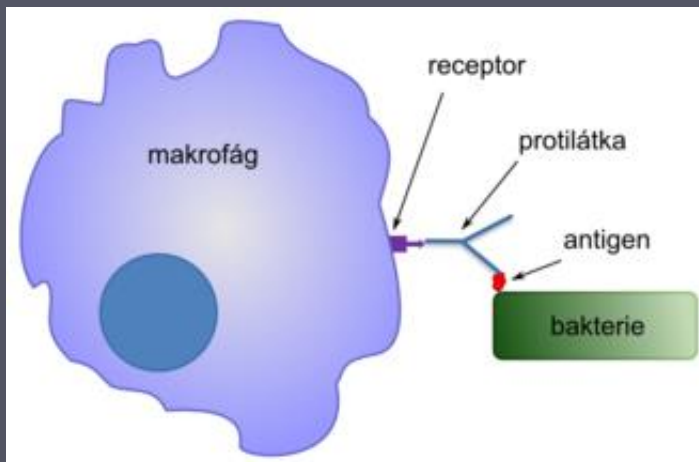
Cíle úniku před imunitou hostitele

- ▶ Parazit musí překonat sérii imunitních odpovědí hostitele
- ▶ PŘ. Hostitel obratlovec



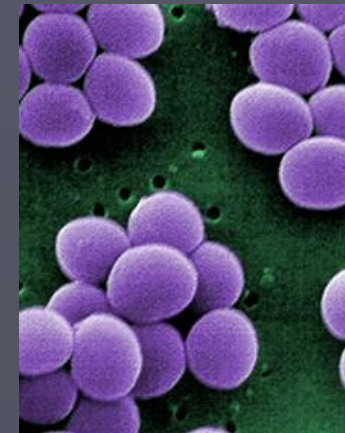
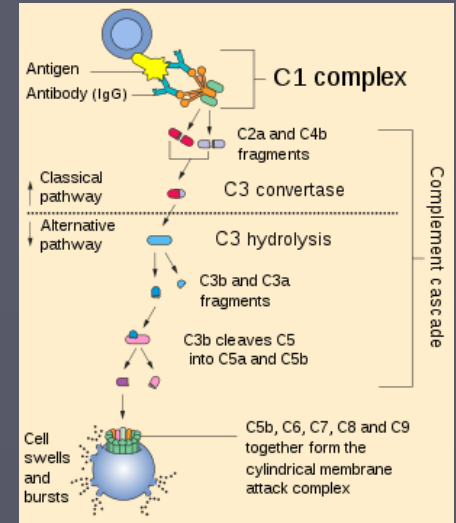
Cíle úniku před imunitou hostitele

- ▶ **1. Uniknout rozeznání**
- ▶ Rozeznání parazita hostitelem = první krok v kaskádě hostitelské obrany
- ▶ Paraziti aktivně působí proti rozeznání hostitelem
- ▶ Příklad: Schistosomy ničí opsonizační molekuly, které hostitel deponuje na povrch parazita, viry produkují molekuly, které se vážou na MHC I a blokují vlastní rozeznání parazita



Cíle úniku před imunitou hostitele

- ▶ **2. Předejít útoku komplementu**
- ▶ Komplement = část vrozeného imunitního systému aktivovaná jako první linie obrany
- ▶ Paraziti brání připojení komplementu k jejich membráně
- ▶ *Streptococcus, Staphylococcus aureus*



- ▶ 3 různé biochemické kaskády aktivující komplement – cíl zásahu parazitů

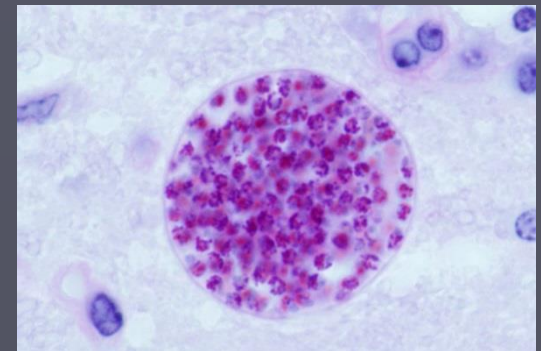
Cíle úniku před imunitou hostitele

- ▶ 3. Předejít usmrcení PMNs
- ▶ Neutrofyly – první linie obrany u obratlovců, jsou cílem útoku parazitů
- ▶ Př. *Staphylococcus aureus* produkuje inhibiční proteiny, které se vážou na receptory neutrofylů, blokují jejich spojení
- ▶ Mnoho parazitů brání přístupu PMNs na místa infekce



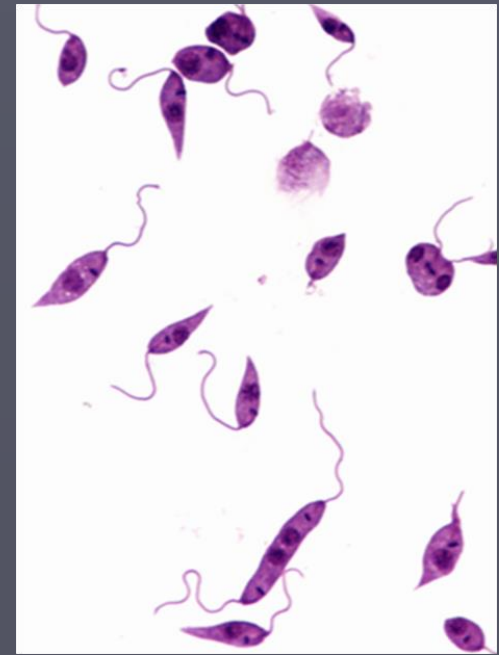
Cíle úniku před imunitou hostitele

- ▶ 4. Předejít usmrcení makrofagy a fagocyty
- ▶ Různé triky parazitů
- ▶ Modifikace buněčného cytoskeletu – hostitelská buňka není schopná fagocytózy
- ▶ Blokování transportu do lysozomů (baktérie)
- ▶ *Toxoplasma* modifikuje membránu hostitelské vakuoly produkci vlastních proteinů, blokování další imunitní odpovědi
- ▶ Paraziti brání fúzi buněk



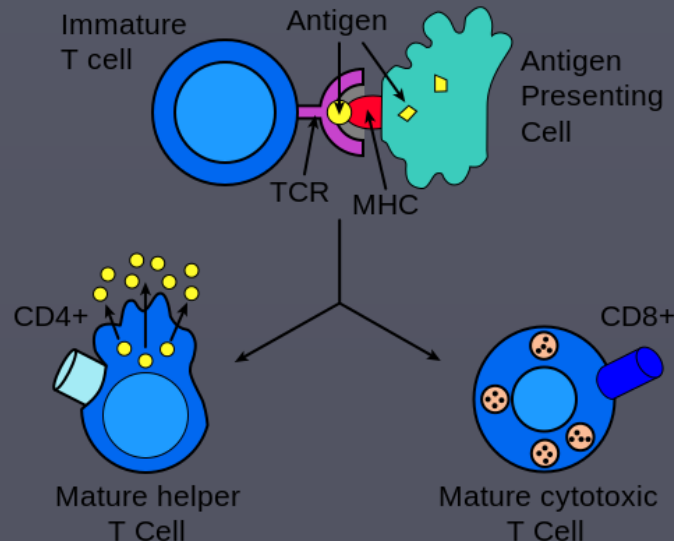
Cíle úniku před imunitou hostitele

- ▶ **5. Manipulace signálních sítí**
- ▶ Imunitní systém je koordinován signální sítí (cytokiny, chemokiny, interferony)
- ▶ Hlavní strategie vyhýbání se imunitnímu systému hostitele
- ▶ Modulace TNF receptorů produkci homologů, modulace drah cytokinů
- ▶ Příklad: *Leishmania* inhibuje cytokin IL-12 v dendritických buňkách a makrofágech



Cíle úniku před imunitou hostitele

- ▶ 6. Narušení prezentace a zpracování antigenů
- ▶ Prezentace antigenů antigen prezentujícím buňkám –
- ▶ Role dendritických buněk – stimulují T-buňky a uvolňují chemokiny a cytokiny
- ▶ Příklad. MHC II exprese (odpovědná za prezentaci parazitických peptidů prezentujícími buňkami) je atakována bakteriemi
- ▶ Příklad. Viry způsobují sníženou regulaci aktivity T a NK-buněk



Cíle úniku před imunitou hostitele

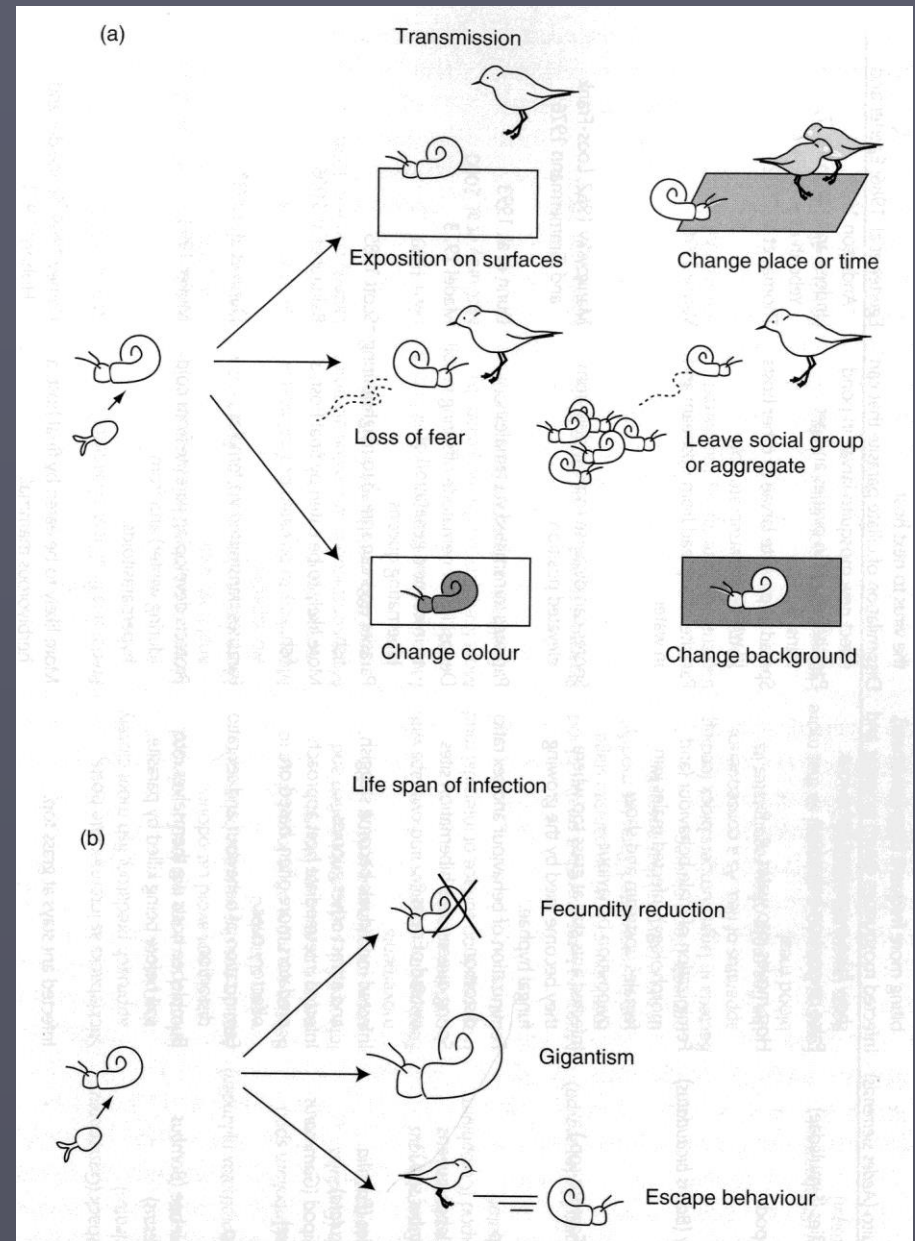
- ▶ **7. Předejít usmrcení efektorů**
- ▶ Imunitní systém taky odpovídá produkci humorálních efektorových molekul (reaktivní kyslíkové radikály, anti-mikrobiální peptidy..)
- ▶ Paraziti neutralizují efektorů, degradují, redukují jejich účinnost
- ▶ Příklad: *Staphylococcus* redukuje negativní elektrické napětí na buněčných membránách, *Salmonella* modifikuje povrchové molekuly potřebné na přichycení

Manipulace hostitelského fenotypu

- ▶ Manipulace chování hostitele
- ▶ Manipulace morfologie hostitele
- ▶ Manipulace životní historie

- ▶ **Zvyšování komponent fitness parazitů**
- ▶ Přežívání parazitů – závisí na délce infekce
- ▶ Fekundita parazitů – závisí na míře transmise do dalšího hostitele

Parazitem indukované změny hostitelského fenotypu



Manipulace chování hostitele

- ▶ cílený zásah do fungování hostitelského organismu
- ▶ modifikace vlastnosti hostitele - morfologií, regulaci metabolismu, specifické zásahy do nervového systému → změny v chování infikovaného hostitele

Parazity indukované změny v hostitelském chování

- ▶ Pozitivně ovlivňují přenos parazita

1. Přímé př. Infekce neuroendokrinního systému

2. Nepřímé př. změna fyziologických parametrů hostitele, které evokují určitý typ odpovědi v chování infikovaného hostitele

Parazity indukované změny v hostitelském chování

► Zviditelnění hostitele (agresivní mimikry)

- parazity indukovaná změna zbarvení mezihostitele, vytváření bílých nebo tmavých skvrn nebo zduřenin
- zvýšení predáční úspěšnosti definitivního hostitele



př. barevné sporocysty motolice
Leucochloridium macrostomum v
tykadlech suchozemského plže *Succinella*

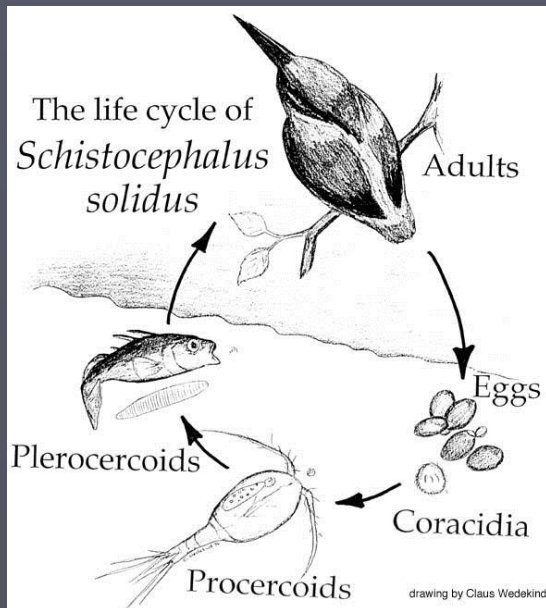
Parazity indukované změny v hostitelském chování

- ▶ př. Larvální stádia motolic v kůži sladkovodních ryb (nemoc černých skvrn)
- ▶ *Posthodiplostomum cuticola*



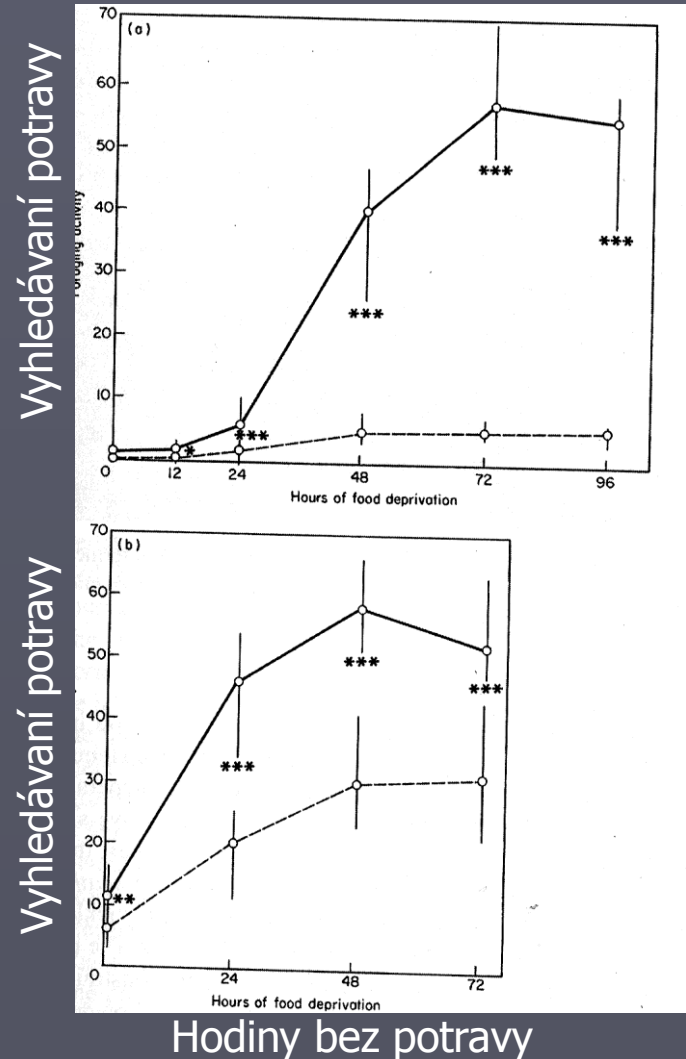
Parazity indukované změny v hostitelském chování

- ▶ Pozměněné potravní chování
- ▶ PŘ. plerocerkoid tasemnice *Schistocephalus solidus* u koljušky tříostní (*Gasterosteus aculeatus*)



Parazity indukované změny v hostitelském chování

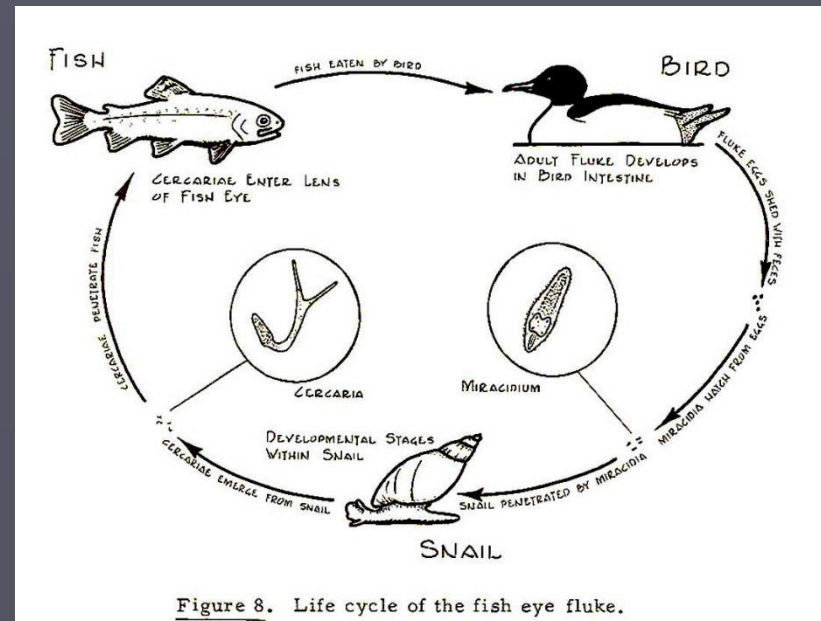
- ▶ parazity indukovaná změna potravního chování hostitele – dlouhé hledání potravy v blízkosti predátora



Parazity indukované změny v hostitelském chování

► Změna pohybu = dezorientace hostitele

- parazitovaný hostitel vykazuje netypický pohyb
- př. cercárie *Diplostomum* u sladkovodní ryby (MH) - lokalizace v oční čočce

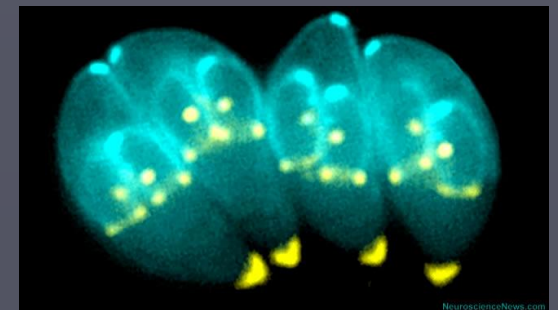
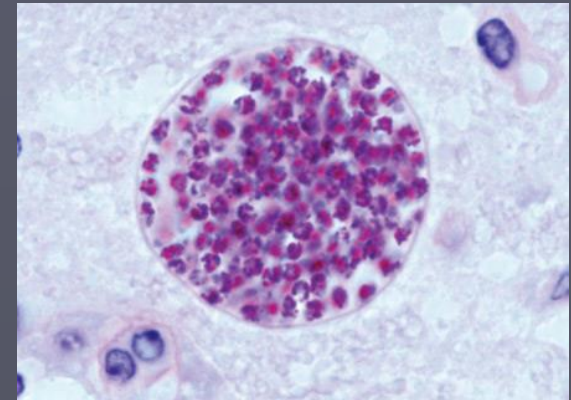
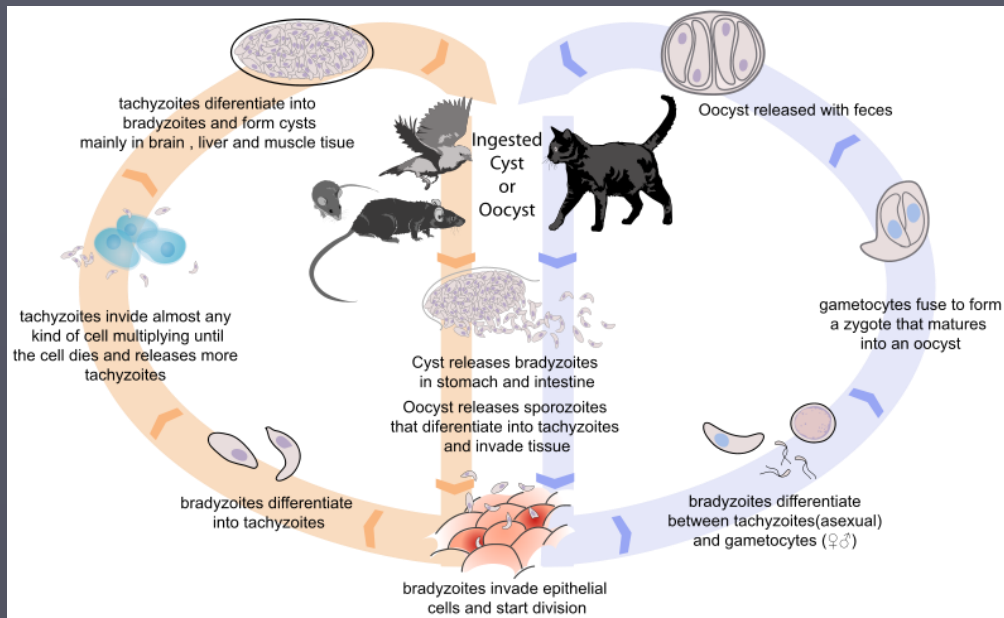


Parazity indukované změny v hostitelském chování

- ▶ Pozměněné chování v přítomnosti predátora
- ▶ parazitovaný hostitel má sníženou vnímavost na přítomnost predátora
- ▶ úniková vzdálenost mezi predátorem a infikovaným hostitelem kratší
- ▶ reakce infikovaného hostitele na útok predátora - strnutí

Parazity indukované změny v hostitelském chování

- Př. *Toxoplasma gondii* u hlodavců jako meziphostitelů – ovlivňuje přenos do definitivního hostitele – kočky, vrozená averze potkanů vůči kočkám, modifikace parazita – pach kočky atraktant pro potkana



Parazity indukované změny v hostitelském chování

- ▶ Př. *Apatemon* (Trematoda) u halančíků – modifikace pohybu, „skoky“ nad hladinu - pravděpodobnost ulovení infikované ryby volavkou je 30x vyšší než v případě zdravé ryby



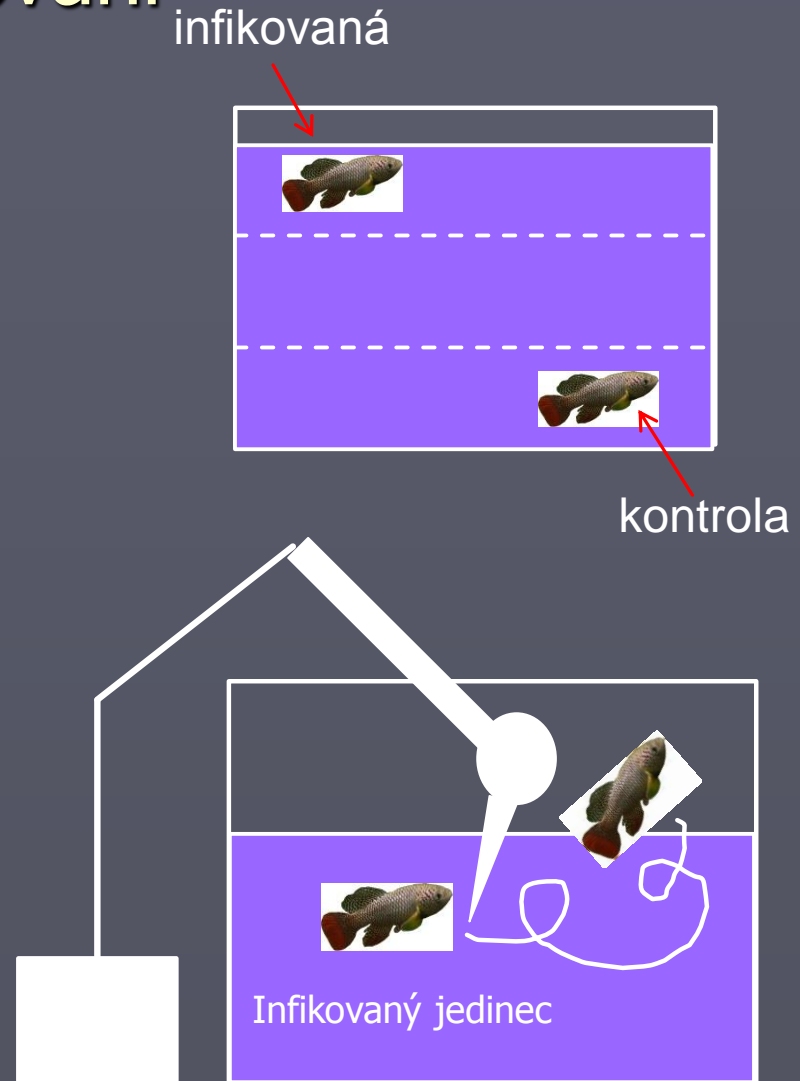
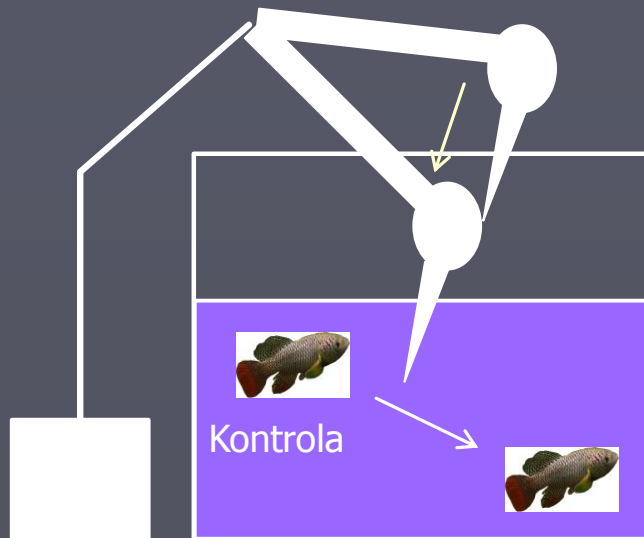
Nothobranchius furzeri



metacerkarie (< 15) in mozku ryby

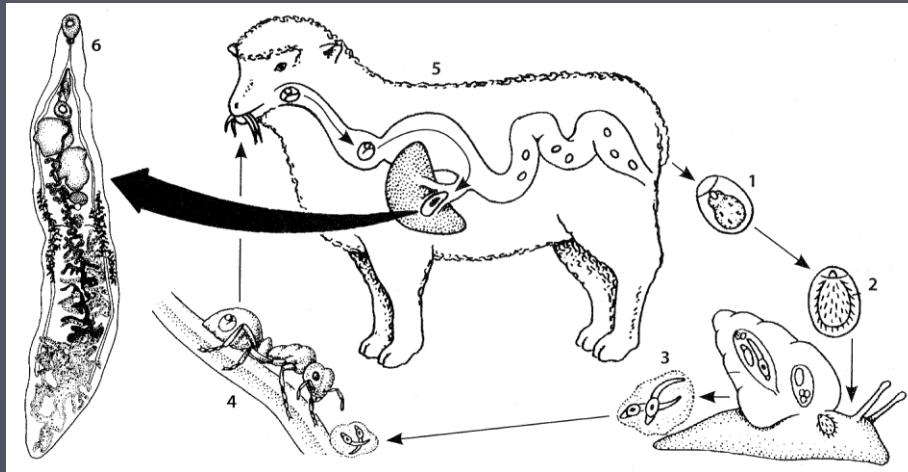
Parazity indukované změny v hostitelském chování

- Chování kontrolní versus infikované ryby



Parazity indukované změny v hostitelském chování

- ▶ **Selekce habitatu**
- ▶ Parazitovaný hostitel se přesune do prostředí, kde je nápadnější a snadněji dosažitelný definitivním hostitelem
- ▶ Příklad: Metacerkárie motolice *Dicrocoelium dendriticum* u mravence (*Formica praetensis*)



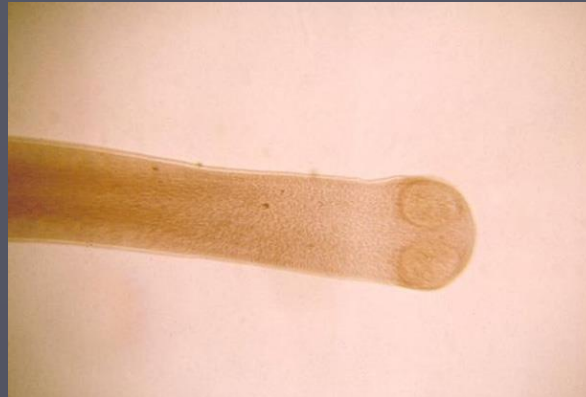
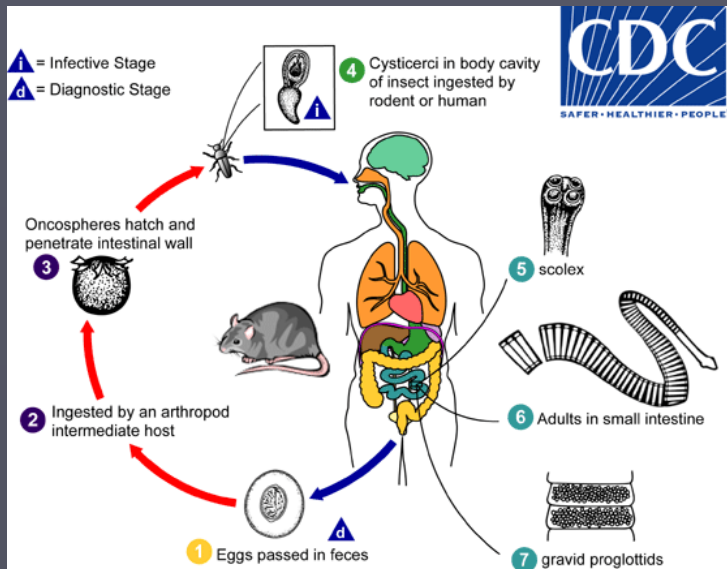
<http://www.youtube.com/watch?v=IGSUU3E9ZoM>

Parazity indukované změny s dopadem na reprodukci hostitele

- ▶ **Modifikace pohlavního chování**
- ▶ 1. paraziti přímo využívá reprodukční orgány hostitele
- ▶ 2. nepřímé využití hostitele - reprodukční úsilí hostitele ve svůj prospěch (energie hostitele do reprodukce nebo zabraňuje pohlavnímu dospívání hostitele – kastrace)

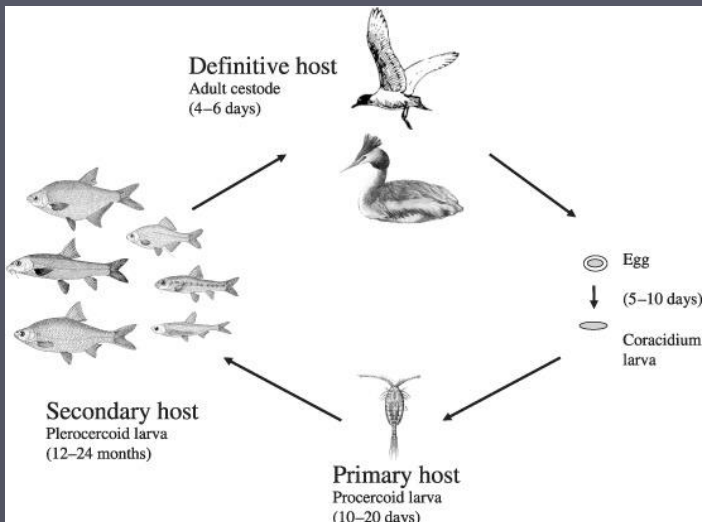
Parazity indukované změny s dopadem na reprodukci hostitele

- ▶ produkce hormonů, které zabraňují pohlavnímu dospívání hostitele
- ▶ Př. tasemnice *Hymenolepis diminuta* potlačuje vitelogenezi u hmyzího MH (*Tribolium confusum* a *Tenebrio molitor*)



Parazity indukované změny s dopadem na reprodukci hostitele

- ▶ produkce hormonů, které zabraňují pohlavnímu dospívání hostitele
- ▶ Př. plerocerkoid tasemnice *Ligula intestinalis*



Parazity indukované změny s dopadem na reprodukci hostitele

- ▶ kastrace hostitele

Př. Digenea plžů

Př. *Sacculina carcini* (Cirripedia) parazitující kraby – kastrace samců a samic + hormonální interference – feminizace samců



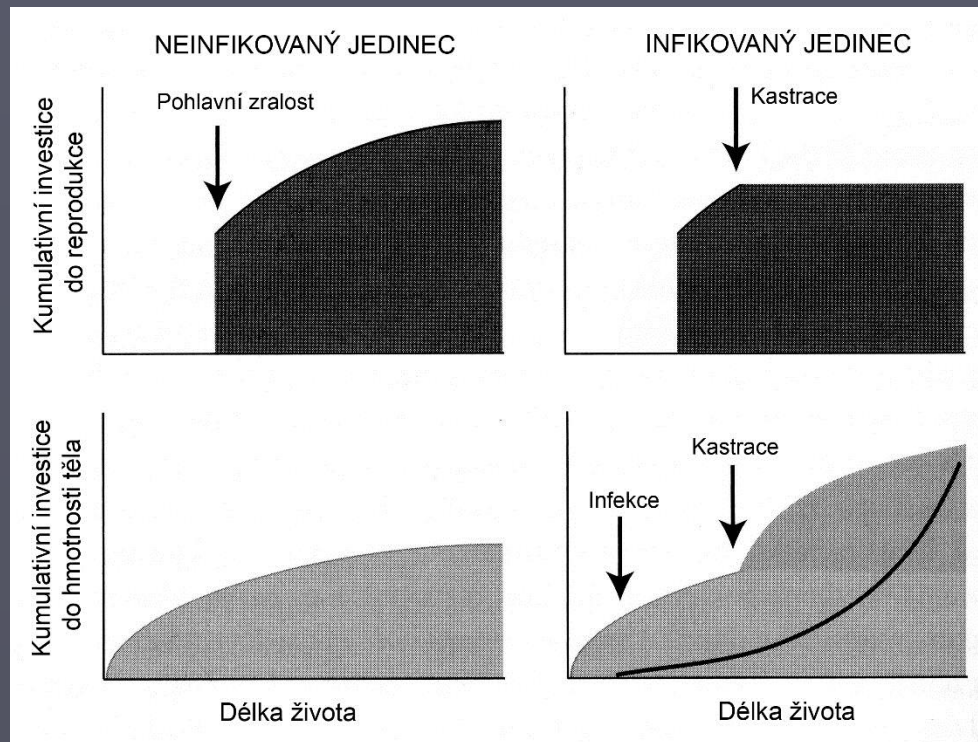
<http://www.youtube.com/watch?v=LFaqeTauVhA>

Parazity indukované změny s dopadem na reprodukci hostitele

- ▶ Parazitický kastrátor= ideální strategie parazita využívání hostitele
 - parazit neredukuje délku života hostitele
 - energii nevyužitou pro reprodukci hostitel investuje energii do somatického růstu

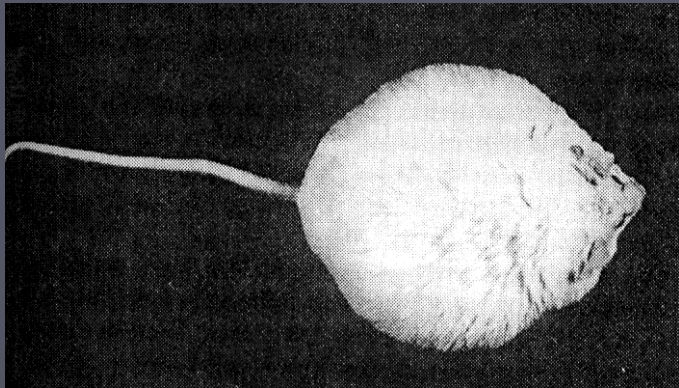
Parazity indukované změny s dopadem na reprodukci hostitele

- Kumulativní investice hostitele do reprodukce a hmotnosti těla v případě neinfikovaného a infikovaného jedince parazitickým kastrátorem

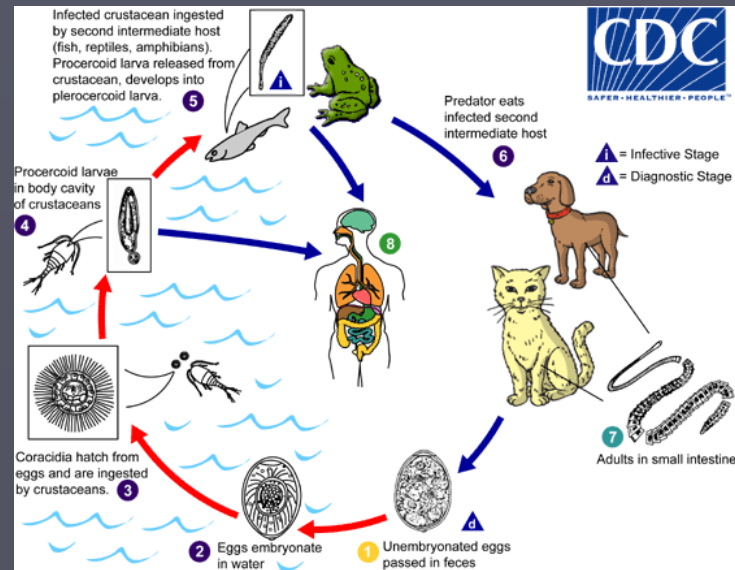


Parazity indukované změny – gigantismus hostitele

- ▶ **Hostitelský gigantismus**
- ▶ Sekrece růstového faktoru, nadměrný příjem potravy, neschopnost metamorfózy
- ▶ Sekrece analogů růstového faktoru hostitelů parazitem



Plerocerkoidy *Spirometra mansonioides* produkují růstový faktor, který napodobuje savčí růstový hormon



Parazity indukované změny – gigantismus hostitele

- ▶ 2 hypotézy
- ▶ 1. strategie parazita využívat hostitele
 - pozdější užitek pro déle žijící parazity s průměrnou rychlostí růstu (např. pro larvální stadia motolic plžů)
 - zdroje uvolněné kastrací jsou investovány do hmotnosti těla hostitele pro pozdější využití parazity, parazit indukuje velice nízkou nebo žádnou mortalitu
- ▶ 2. adaptivní odpověď infikovaného hostitele – kompenzace efektu parazita

Mnohonásobná infekce více manipulujícími parazity

Různí definitivní hostitelé –
konflikt zájmů parazitů

Stejný definitivní hostitelé –
stejný zájem parazitů =
spolupráce

Osud nemanipulujícího parazita
v hostiteli infikovanému
manipulujícími parazitem

