

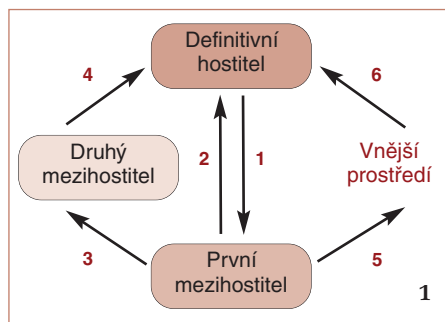
Motolice – parazitičtí červi s nekomplikovanějšími životními cykly

Pokud uslyšíme termín parazitický červ či parazitický helmint, snad každý si vzpomene na nějakého „nevábneho“ živočicha, který se nečekaně objeví ve stolici (škrkavka, roup, tasemnice), nebo na hrůzostrašně vypadající fotografie lidí v pokročilých fázích onemocnění některou ze závažnějších helmintóz (tasemnicemi působená echinokokóza, filáriemi vyvolaná elefantiáza apod.). Přitom je ale třeba si uvědomit, že nejde o nic neobvyklého – parazitičtí červi doprovázeli lidskou populaci odjakživa a patří k jedné z mnoha skupin organismů, které se daly cestou parazitického způsobu života. Pokud bychom dnes žili v tropických a subtropických zemích, infekce parazitickými červy by pro nás byly běžnou každodenní realitou. Současné odhady Světové zdravotnické organizace (WHO) mluví o miliardách osob infikovaných parazity včetně parazitických červů. Např. počet lidí nakažených škrkavkami (*Ascaris lumbricoides*) se odhaduje na 800–1 000 milionů, nákaza tenkohlavci (*Trichuris trichiura*) postihuje asi 600–900 milionů osob, krevní motolice rodu *Schistosoma* se vyskytují asi u 200 milionů lidí. U domácích, hospodářských či volně žijících živočichů je výskyt parazitických helmintů rovněž velmi častý.

K nejspěšnějším skupinám parazitických červů patří motolice (*Trematoda*; zejména podtřída *Digenea*), které společně s tasemnicemi (*Cestoda*) a žabrohlísty (*Monogenea*) patří do taxonu *Neodermata*. Tito milimetroví, centimetroví, výjimečně až metroví (zástupci čeledi *Didymozoidae*) paraziti, nejčastěji zploštělého těla, v zájmu zajištění přenosu z hostitele na hostitele vsadili na nejrůznější strategie, včetně intenzivního rozmnožování hned ve dvou fázích svého života: jako hermafroditičtí dospělci (výjimkou jsou např. gonochoristické schistozomy) produkují po zkřížené inseminaci oplodněná vajíčka a jako larvy se asexuálně množí v měkkýších. O úspěšnosti motolic lze hovořit i přesto, že mohou mít poměrně komplikované životní cykly s mnoha ontogenetickými stadii a hostiteli, a pro dokončení cyklu se tedy musejí vyrovnat s nástrahami několika odlišných prostředí.

Základní schéma vývoje

I když existuje mnoho variant a výjimek v ontogenetickém vývoji motolic, lze jejich životní cyklus nejobecněji charakterizovat následovně (obr. 1): Definitivního hostitele (obratlovce) opouští vajíčko nakladené larva (miracidium), která se buď uvolní a aktivně proniká do prvního mezihostitele (ve vodním prostředí), nebo zůstane ve vajíčku a první mezihostitel ji pozře (ve vodním i suchozemském prostředí). V tomto prvním mezihostiteli (měkkýši) probíhá nepohlavní rozmnožování larev (sporocyst, redií), které je ukončeno vznikem tzv. cer-



1 Zjednodušené schéma životního cyklu motolic. Blíže v textu. Orig. P. Horák

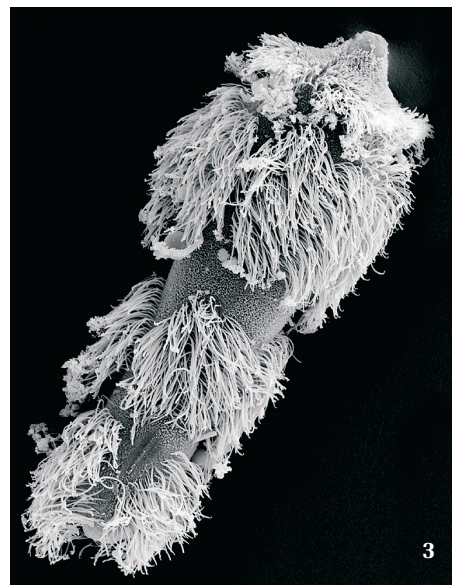
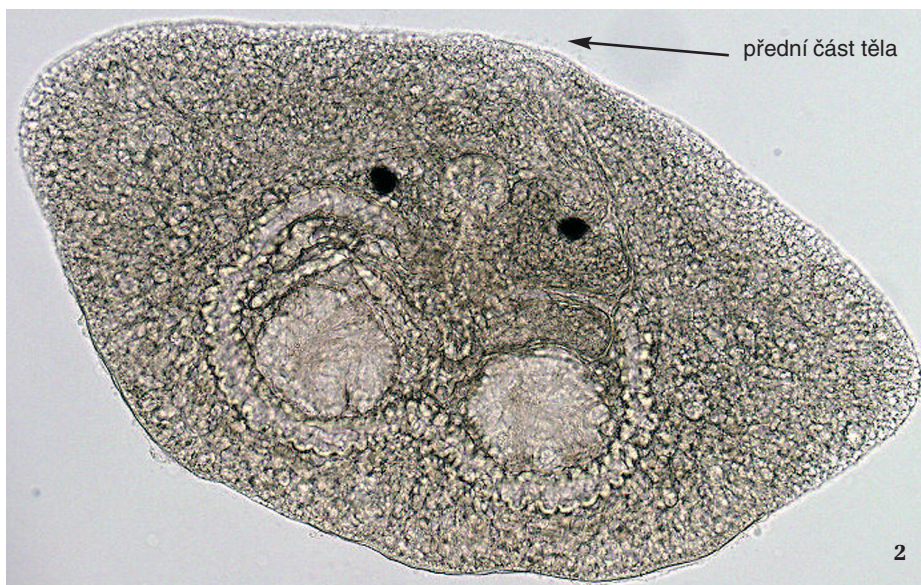
kárií. Právě tyto larvy velmi často opouštějí prvního mezihostitele a šíří se v prostředí (2, 3, 5). U některých skupin motolic mohou cercárie aktivně napadat přímo obratlovce jako definitivního hostitele (2), což je typické nejen pro nejnámější skupinu – schistozomy (krevničky), ale i pro další krevní motolice či ektoparazitické rybí motolice z čeledi *Transversotrematidae* (obr. 2). U jiných motolic dochází ve vnějším prostředí k přeměně cercárie na opouzďené klidové stadium – metacercárii (5), která vyčkává (např. na vegetaci; tato metacercárie je známa i pod označením adoleskáríe) na pozření definitivním hostitelem (6). Mezi takové motolice patří známá motolice jaterní (*Fasciola hepatica*), parazit jater a žlučovýchodů celé řady býložravců včetně člověka. Velmi časté je i využití druhého mezihostitele (bezobratlý,

nebo obratlovec), kterého cercárie napadá (3) a v jeho tkáních vytváří metacercárii čekající na predátora – definitivního hostitele (4). Příkladem těchto motolic jsou např. známí paraziti člověka *Paragonimus*, *Clonorchis* a *Opisthorchis*.

Měkkýši – první mezihostitelé

S výjimkou některých zástupců krevních motolic ryb (čeleď *Sanguinicolidae*, dříve *Aporocotylidae*), kteří využívají jako prvního mezihostitele mořské mnohoštětinatce (*Polychaeta*), se ostatní motolice specializují na měkkýše (zejména plže). Měkkýši jako univerzální první mezihostitelé jsou vyhledávání a napadání miracidii (obr. 3). U motolic, jejichž miracidia plavou ve vodě, se ukazuje, že tyto larvy reagují na nejrůznější fyzikální nebo chemické podněty tak, aby zvýšily šanci na nalezení měkkýše; miracidia si obvykle vybírají tu část vodního prostředí, které dává přednost i jejich mezihostitelský měkkýš. Laboratorní pokusy kromě toho ukázaly, že i samotní měkkýši vylučují látky lákající larvy motolic – tzv. miraxony nebo MAGs (Miracidia Attracting Glycoproteins). Těžko si však představit, že by měkkýš „toužil“ být infikován; spíše je pravděpodobné, že miraxony jsou látkami vnitrodruhové chemické komunikace mezi měkkýši (feromony) a parazit jen zneužil tento systém ve svůj prospěch.

Miracidium proniká do měkkýše pomocí penetračních žláz – během průniku a krátce po něm se mění na sporocystu. Tento proces je kromě jiného doprovázen vznikem zcela odlišného typu tělního pokryvu, tzv. neodermis. Obdobná změna u larev tasemnic a monogeneí je jedním z morfologických znaků charakterizujících taxon *Neodermata*. Tato přeměna zřejmě není samostatná – larvy ztrácejí četné povrchové brvy, které jsou při pobytu uvnitř mezihostitele zbytečné, a budují povrch, který je nejen metabolicky a transportně aktivní (povrch je hlavní strukturou pro příjem živin z mezihostitele), ale zajišťuje i dostatečnou obranu před imunitním systémem měkkýše. Schopnost získávat odpovídající živiny a bránit se útoky imunitního systému je asi určující pro zdárný vývoj motolice v měkkýši; při terénních i laboratorních sledováních pak mluvíme o specifickém (vnímavém/vhodném) mezihostiteli. Nic však není tak jednoduché. I v naší přírodě existují měkkýši (např. plovatky z čeledi *Lymnaeidae*), kteří jsou cílem různých druhů motolic. Letní rybník s jeho litorální zónou si tak lze místy představit jako „hustou polévku“ miracidii, hledajících „zoufale“ toho svého mezihostitele – kdo ho včas nenajde, zahyne. Je tedy zřejmé, že mezidruhová konkurence je vysoká. Stává se, že do jednoho měkkýše pronikne více miracidii různých druhů. Pokud přežijí ve vnitřním prostředí plže, začíná souboj. Studie ukazují, že některé motolice jsou v takové konkurenci dominantní a vítězí, zatímco jiné jsou eliminovány. Mezi ty úspěšné patří velmi často motolice, které vytvářejí redie (např. zástupci čeledi *Echinostomatidae*), tedy larvy opatřené ústní přísavkou a střevem a schopné požírat jiné druhy. Výjimky se však najdou i v tomto případě – uvést lze např. schistozomy *Trichobilharzia brevis*



nebo *Austroilharzia terrigalensis*, které jsou v konkurenci s některými jinými druhy motolic dominantní, přestože v plících tvoří jen „bezbranné“ sporocysty.

Úspěšné larvy motolic vytvoří v napadeném měkkýši početné potomstvo – i jen jedno miracidium/sporocysta může stát na počátku vývoje stovek a tisíců cercárií opouštějících meziphostitele. Jelikož veškeré potomstvo vzniklo nepohlavně, jde vlastně o klon. Takové infekce mohou znamenat velké změny pro napadené měkkýše: může být negativně ovlivněn jejich fyziologický stav včetně imunitního systému, funkce vnitřních orgánů, morfologie atd. Nejčastěji je napadena trávicí žláza (hepatopancreas), jejíž původní tkáň je přítomností parazita redukována na minimum (obr. 4); přesto se zdá, že stále zajišťuje dostatečné zpracování přijímané potravy a umožňuje růst i přežívání. Často je ale potlačena reprodukce meziphostitele, a to až jím přímo parazitem, který ničí pohlavní žlázy, tak nepřímou humorální cestou. Alespoň u některých motolic (např. schistozom) se podařilo prokázat, že jejich přítomnost spouští v hemocytech (hlavní imunitní buňky) a dalších tkáních meziphostitele tvorbu peptidu (tzv. schistozominu), který se uvolňuje do hemolymfy a blokuje receptory hormonů v některých orgánech pohlavní soustavy; reprodukce se touto cestou postupně snižuje. Meziphostitel pak získané živiny přeměňuje a investuje ve prospěch parazita nebo do růstu vlastního těla, nikoli do produkce potomstva.

Zastavení u dalších meziphostitelů

U motolic s tří- a čtyřhostitelskými cykly se cercárie uvolněné z měkkýše dostávají do druhého meziphostitele. Tím může být stejný nebo jiný měkkýš, jiný bezobratlý, nebo obratlovec. V druhém meziphostiteli vzniká metacercárie (u čtyřhostitelských cyklů mezocercárie), která ve tkáních napadeného živočicha očekává predátora vhodného pro svůj další vývoj (obr. 5). Možná by se mohlo zdát paradoxní, že řada motolic volí tak složitou cestu se „zastávkami“ v různých meziphostitelích a nesnaží se o nějakou kratší variantu hledání definitivního hostitele. Ono to však i takto funguje, a důvodů může být mnoho; zkusme uvést alespoň tři.

- Metacercárie vybavené často ochranným obalem se mohou v meziphostitelích hromadit a přežít po relativně dlouhou dobu.

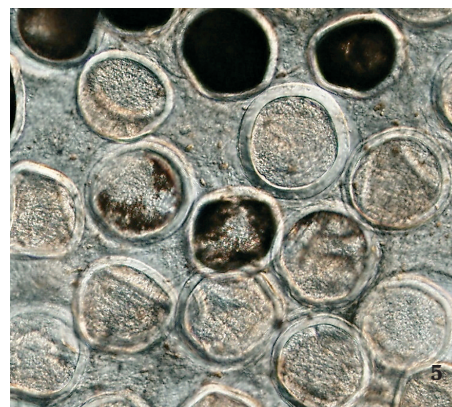
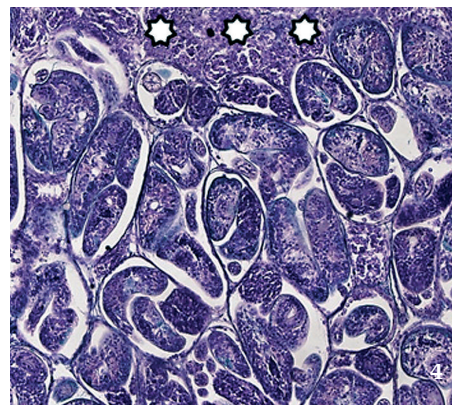
- Některé druhy motolic využitím druhého meziphostitele zvládly obtížný „přeskok“ z vodního do suchozemského prostředí. Příkladem je motolice *Plagiorchis vespertilionis*, jejíž larvy se vyvíjejí až do stadia cercárií ve sladkovodních plících, definitivním hostitelem jsou ale netopýři. Jak se však k nim dostat? Motolice rodu *Plagiorchis* se rozhodla využít druhého meziphostitele – vodní larvy létavého hmyzu. V nich vytvoří metacercárie, které přežijí až do stadia dospělého hmyzu, a mohou se pak dostat do trávicí soustavy hmyzožravého netopýra.

- Motolice mohou měnit i chování svého meziphostitele. Metacercárie známé motolice kopinaté (*Dicrocoelium dendriticum*) ovlivňují chování napadeného mravence tak, že ten se na vrcholcích rostlin zakusuje do listů/květů a čeká, až byložravec (definitivní hostitel motolice) spase rostlinu (i s mravencem). Tento příklad není pochopitelně jediným případem změny chování živočicha napadeného motolicí.

Obratlovci – hostitelé dospělých motolic

Výše uvedené informace naznačují, že nejčastější cestou nákazy definitivního hostitele je pozření larvy – tedy perorální infekce. V pořadí druhým způsobem je zřejmě aktivní penetrace pokožky hostitele (perkutánní infekce). V obou případech však platí, že se infekční larvy musí umět dobře orientovat. Při perorální naze je metacercárie nejprve v roli pasivního účastníka, který vyčkává, až se dostane do trávicího traktu hostitele. Pokud se tam však ocitne, začne být díky různým stimulům (např. teplota, CO₂, oxidačně-redukční potenciál, žlučové kyseliny) velmi aktivní, uvolňuje se z ochranných obalů a migruje na své definitivní místo.

U perkutánní infekce musí být larvy aktivnější ještě dříve, a to již ve vnějším prostředí. Plovoucí cercárie (výzkum se prováděl především na schistozomách) jsou schopny reagovat na fyzikální (světelná perioda, zastínění, gravitace apod.) i chemické podněty (např. hostitelem uvolněný L-arginin či mastné kyseliny),

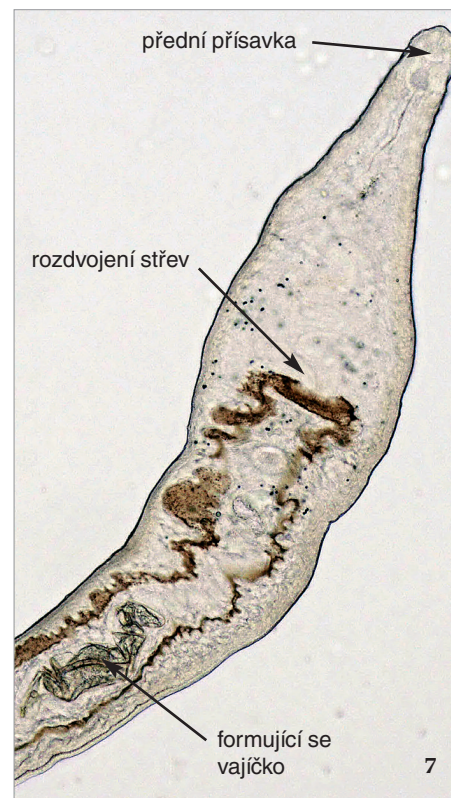
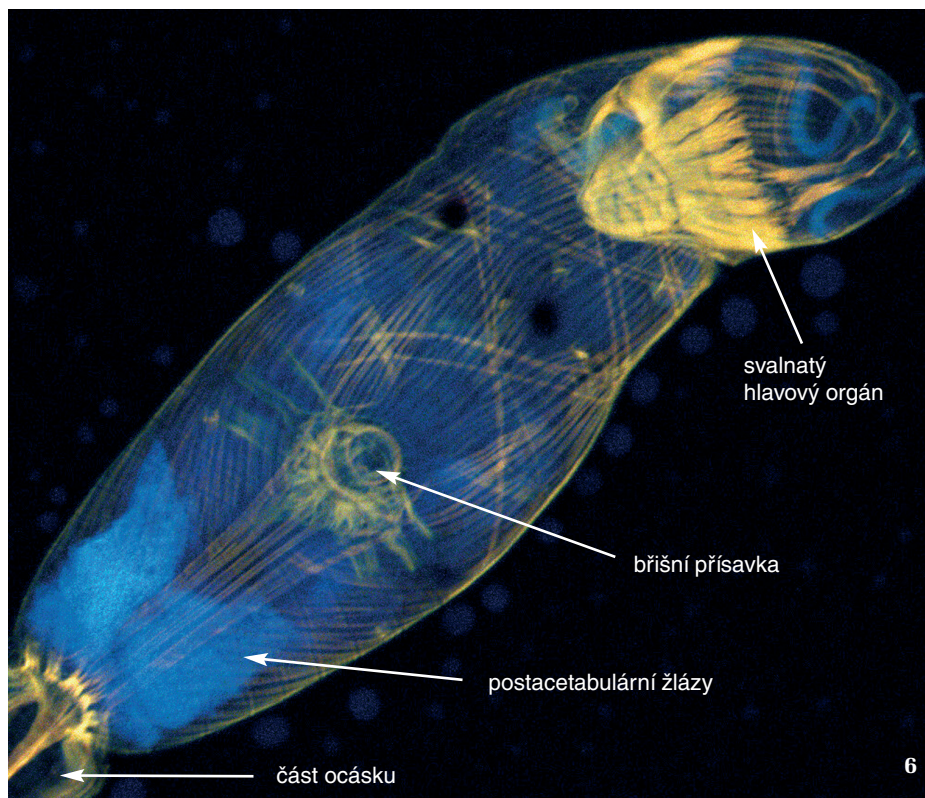


2 Tělo cercárie ektoparazitické motolice rodu *Transversotrema* (po odhození ocásku). Zcela nezvyklý je tvar těla, které je širší než delší (šířka kolem 750 μm, délka asi 400 μm). Tento organismus se zasouvá pod rybí šupiny, které tvarem připomíná. Foto J. Bulantová

3 Obrvené miracidium motolice rodu *Trichobilharzia* (délka kolem 100 μm). Brvy slouží k pohybu ve vodním prostředí a hledání meziphostitelského plže. Foto L. Houžvičková

4 Četné larvy motolic vyvíjející se v hepatopancreatu prvního meziphostitele – plovatky *Lymnaea stagnalis*. V horní části (hvězdičky) je vidět zbytek původní tkáň. Foto P. Horák

5 Metacercárie motolic z čeledi *Echinostomatidae* (průměrná velikost asi 110 μm), encystované ve velkém počtu ve tkáni druhého meziphostitele (v tomto případě plže). Foto P. Horák



což jim umožňuje vyskytovat se ve stejném čase na stejném místě jako hostitel a lokalizovat polohu hostitele. Kontakt s pokožkou hostitele přináší další sadu signálů (teplota, ceramidy, cholesterol apod.), které ohlašují, že motolice našla svůj cíl, má na něm zůstat a hledat místo pro vstup do hostitele. K tomu dochází velmi často po stimulaci nenasycenými mastnými kyselinami (k. linolová, k. linolenová): cercárie (obr. 6) začne uvolňovat obsah penetračních žláz s histolytickými enzymy a postupně proniká kůží. Tyto histolytické enzymy, zejména peptidázy (např. serinová peptidáza elastáza, cysteinová peptidáza katepsin B) se dnes detailně studují, neboť (kromě jiného) by jejich blokování mohlo chránit před nákazou.

Již při průniku kůží musí cercárie „myslet“ na svoji ochranu před imunitním systémem napadeného obratlovce. Zásadním způsobem proto mění antigenní složení svého povrchu – především svlékají glykokalyx (ochranný sacharidový plášť na povrchu cercárií), který je velmi atraktivním cílem složek komplementové kaskády (součástí vrozené/neadaptivní imunity, složitá soustava proteinů, jejichž aktivaci může být vytvořen komplex perforující membrány některých patogenů). Rozlišování světla dopadajícího na povrch kůže i koncentračního gradientu L-argininu a D-glukózy usnadňuje těmto parazitům hledání krevních kapilár, neboť právě krevní systém je místem poslední fáze jejich vývoje a dospívání. Zvláštní je, že jedna schistozoma vyskytující se i v naší zemi se „zbláznila“ a místo hledání cév se vydává na cestu nervovou soustavou (periferními nervy, míchou, mozkem), aby nakonec skončila v oblasti nosní sliznice; jde o ptačího parazita pojmenovaného *Trichobilharzia regenti*. Poškození nervové soustavy může být u těchto infekcí tak rozsáhlé, že vede k ochrnutí končetin, případně úhynu napadených ptáků.

Právě ptačí schistozomy (včetně neuropatogenní *T. regenti*) jsou zodpovědné za vznik lidských cercáriových dermatitid, tedy kožních hypersenzitivních reakcí, se kterými je možno se setkat i u nás po koupání v rybnících. Cercárie ptačích schistozom zde napadají člověka a v případě opakovaného kontaktu se vyvíjí bouřlivá kožní reakce, při které je parazit usmrcen a rozložen. Paradoxem je, že pro tyto ptačí parazity je chemické složení lidské kůže velmi atraktivní, takže jejich ochota napadnout člověka (byť jde o omyl a nevhodného hostitele) je značná.

Dospělé motolice najdeme v nejrůznějších orgánech obratlovců. Velmi často parazitují ve střevě, játrech a žlučových cestách či plicích, ale lze je najít i v jiných místech. Není bez zajímavosti, že pouze tři čeledi motolic se specializovaly na pobyt v tak imunologicky exponovaném prostředí, jako je krevní řečiště – *Schistosomatidae* u savců a ptáků, *Spirorchidae* u plazů a *Sanguinicolidae* u ryb. Jelikož krev poskytuje dostatek živin, je hematofágie poměrně rozšířeným způsobem obživy. Hematofágní motolice (včetně schistozom) jsou obvykle schopny rozkládat červené krvinky a štěpit hemoglobin (resp. globin) pomocí různých peptidáz. Nadbytek hemu je vyvržen (regurgitován) v podobě hnědočerného hematinu (viz obr. 7) zpět do těla hostitele. Testy ukazují, že využití takových chemických nástrojů parazitů (peptidáz a dalších látek) je ontogeneticky regulováno; každé stadium parazita je přizpůsobeno k plnění trochu odlišných úkolů.

Jak již bylo uvedeno, krevní řečiště hostitele je možná tím nejnebezpečnějším prostředím pro motolice, a to z důvodu přítomnosti mnoha složek vrozené i adaptivní imunitní odpovědi, které mohou na parazita útočit. Je však také známo, že např. schistozomy jsou dlouhověkými parazity, kteří žijí v neléčeném hostiteli mnoho let. Používají tedy zcela jistě účinné

6 Tělo a část ocásku cercárie rodu *Trichobilharzia*. V zadní části těla (délka asi 230 μm , šířka kolem 50 μm) je pozorovatelná autofluorescence tzv. postacetabulárních penetračních žláz. Žlutě je znázorněna svalovina (přítomnost aktinu je detekována značeným faloidinem), která je mohutná zejména v přední části těla. Právě tato část vniká jako první do kůže obratlovce. Foto J. Bulantová

7 Přední část těla dospělé motolice (samice) rodu *Trichobilharzia* (délka těla kolem 10 mm, šířka kolem 50 μm). Dvě slepá střeva jsou naplněna zpracovanou krví. Hnědočerný hematin je vyvrhován do těla hostitele. Foto K. Blažová

nástroje k ochraně. Jmenovat lze molekulární maskování na povrchu schistozom, produkci inhibitorů komplementové kaskády, stimulaci programované buněčné smrti (apoptózy) imunitních buněk a mnoho dalších. Na úrovni genových i proteinových sekvencí byla prokázána schopnost schistozom tvořit hostitelské molekuly s významnými funkcemi (např. selektiny – lectiny uplatňující se v imunitních reakcích, adrenokortikotropní hormon, receptory pro inzulin či progesteron apod.). Snad ne s nadsázkou lze tvrdit, že takové motolice znají důkladně prostředí hostitele, což jim umožňuje přežít a prosperovat.

Studium komplikovaných životních cyklů motolic tedy dnes nezahrnuje jen terénní sledování výskytu jednotlivých ontogenetických stadií nebo provádění experimentálních infekcí. Do značné míry jde o molekulární, biochemické, fyziologické, imunologické a další testy, které nám ukazují sofistikovanou strategii i používané mechanismy v klíčových fázích vývoje motolic. Právě takové multidisciplinární studium je žádoucí nejen pro poznávání detailů fascinující biologie těchto parazitů, ale i pro úvahy o účinném boji (vakcinace, chemoterapie apod.) s nimi.