

**Česká zemědělská univerzita v Praze**

**Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů**

**Katedra zoologie a rybářství**



**Léčba nespecifických střevních zánětů pomocí střevních  
helmintů**

**Bakalářská práce**

**Michaela Machalová**

**Speciální chovy**

**Prof. Ing. Ivana Jankovská, Ph.D.**

© 2020 ČZU v Praze

## **Čestné prohlášení**

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Léčba nespecifických střevních zánětů pomocí střevních helmintů" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne 17. 07. 2020

---

## **Poděkování**

Ráda bych touto cestou poděkovala vedoucí mé bakalářské práce Prof. Ing. Ivaně Jankovské, Ph.D. za její ochotu a trpělivost, se kterou se mnou konzultovala všechny nejasnosti a za rady, kterými mě přivedla ke zdárnému cíli.

# Léčba nespecifických střevních zánětů pomocí střevních helmintů

## Souhrn

Nespecifická onemocnění střev se stávají civilizační chorobou. Počet lidí, trpících těmito potížemi, roste ve velkém. Je nutné hledat vhodné metody léčby, jelikož ty dosavadní přinášejí s remisí i řadu nežádoucích účinků.

Použití helmintů jako je krevnička střevní (*Schistosoma mansoni*), tenkohlavec prasečí (*Trichuris suis*), měchovec americký (*Necator americanus*) nebo třeba tasemnice krysí (*Hymenoleptis diminuta*) by mohlo přinést významné a pozitivní výsledky. A to se týká i užití produktů, které tyto organismy vylučují. Studie dokazují, že se postupuje správným směrem.

Prozatímni výsledky značí dobré reakce pacientů. Potvrzuje se, že jsou některé druhy parazitických organismů schopny ovlivňovat imunitní reakci, usměrňovat její hypersenzitivitu, napomáhat léčbě nebo dokonce chránit hostitele před vývojem chorob.

Helminté jsou dobře přijímáni, jejich produkce je v laboratorních podmínkách poměrně jednoduchá a jejich životní strategie velice efektivní. Je přeci v zájmu parazita udržet hostitele při životě a vést jeho imunitní odpověď žádoucím směrem – k toleranci.

I přes některé nežádoucí účinky se daří. Stačilo by se dostat blíže k pochopení mechanismů autoimunitních onemocnění a naučit se lépe ovládat životní cykly studovaných helmintů.

Budoucnost je jasná. Obliba střevních helmintů půjde jistě nahoru a vědci velmi intenzivně pracují na tom, aby našli správné odpovědi na stále častěji pokládané otázky.

**Klíčová slova:** helmint, střevo, léčba, imunita, tenkohlavec

# Inflammatory bowel disease therapy with intestinal helminths

## Summary

Inflammatory bowel diseases are becoming a civilization disease. The number of people suffering from these problems is growing in large numbers. It is necessary to look for suitable methods of treatment, because the current ones bring remission with a number of side effects.

The use of helminths such as *Schistosoma mansoni*, *Trichuris suis*, *Necator americanus* or *Hymenoleptis diminuta* could bring significant and positive results. And this also applies to the use of products that are excreted by these organisms. Studies show that it is moving in the right direction.

Interim results indicate good patient responses. It is confirmed that some species of parasitic organisms are able to influence the immune response, direct its hypersensitivity, help with treatment or even protect the host from the development of diseases.

Helminths are well received, their production is relatively simple in laboratory conditions and their life strategies are very effective. After all, it is in the parasite's interest to keep the host alive and guide its immune response in the desired direction - towards tolerance.

Despite some side effects, it thrives. It would be enough to get closer to understanding the mechanisms of autoimmune diseases and learn to better control the life cycles of the studied helminths.

The future is bright. The popularity of intestinal helminths will certainly go up, and scientists are working very hard to find the right answers to the increasingly frequently asked questions.

**Keywords:** helminth, bowel, therapy, immunity, whipworm (*Trichuris*)

# Obsah

Úvod.....	1
Cíl práce .....	2
Literární rešerše .....	3
<b>1.1 Fyziologie imunity .....</b>	<b>3</b>
1.1.1 Klasifikace hypersenzitivních reakcí .....	4
1.1.2 Lymfocyty.....	5
1.1.3 Cytokiny .....	5
1.1.4 Reakce imunity .....	6
1.1.5 Nástroje imunity .....	7
<b>1.2 Nespecifické střevní záněty (IBD).....</b>	<b>10</b>
1.2.1 Crohnova choroba a ulcerózní kolitida – patogeneze.....	10
1.2.2 Patologický imunitní proces a mutace NOD-2 genu .....	11
1.2.3 Stanovované cytokiny.....	13
1.2.4 Vyšetřovací metody .....	14
1.2.5 Dosavadní léčba.....	15
<b>1.3 Experimentální modely.....</b>	<b>17</b>
1.3.1 Chemicky vyvolané záněty.....	17
1.3.1.1 Dextrasulfát sodný (DSS).....	18
1.3.1.2 Kyselina 2,4,6-trinitrobenzensulfonová (TNBS).....	18
1.3.1.3 Oxazolan.....	18
<b>1.4 Terapie helmintem .....</b>	<b>19</b>
1.4.1 Užívání helminté.....	20
1.4.1.1 Tasemnice krysí ( <i>Hymenolepis diminuta</i> ) .....	20
1.4.1.2 Tenkohlavec prasečí ( <i>Trichuris suis</i> ).....	21
1.4.1.3 Měchovec americký ( <i>Necator americanus</i> ).....	22
1.4.1.4 Krevnička střevní ( <i>Schistosoma mansoni</i> ).....	23
1.4.1.5 Svalovec stočený ( <i>Trichinella spiralis</i> ) .....	24
1.4.1.6 Hádě střevní ( <i>Strongyloides stercoralis</i> ) .....	24
1.4.1.7 <i>Heligmosomoides polygyrus</i> .....	25
1.4.2 Nežádoucí účinky terapie helmintem .....	26
1.4.3 Studie .....	27
Závěr.....	30
Literatura .....	31

## Úvod

Zánětlivá onemocnění střev, jako je například Crohnova choroba či ulcerózní kolitida, roztroušená skleróza, diabetes I. typu, potravinové alergie nebo astma – to jsou autoimunitní choroby, které, jak se zdá, ve druhé polovině 20. století zaznamenaly výrazný nárůst počtu nemocných (Weinstock 2015).

U intestinálních chorob mluvíme převážně o mladých lidech. Onemocnění nesou nálepku chronických, recidivujících a idiopatických (dosud nebyla zjištěna příčina) infekčních zánětů. A právě proto, že není známa příčina onemocnění, je těžké najít léčbu a tak se vědci snaží najít jinou alternativu léčby.

Velmi důležitým aspektem pro vysvětlení takové situace je tzv. „hygienická hypotéza“. David P. Strachan v roce 1989 poprvé publikoval myšlenku, že onemocnění související s neadekvátně reagující imunitou, mohou mít původ v přílišné hygieně. Ke zlepšení hygienické situace došlo právě během industrializace. Snížená expozice patogenům, především v dětském věku, vede k nedostatečnému vývinu imunitního systému. A právě nepřiměřená reakce imunitního systému vede k reakci alergické.

Do hypotézy byla nyní zahrnuta i studie o působení střevních helmintů na autoimunitně nemocné jedince.

Jde o cílené vystavení pacienta nákaze (Weinstock 2015) a snahu se utvrdit o pozitivním vlivu helmintů či jimi produkováných látek na produkci regulačních cytokinů, T lymfocytů a makrofágů, jakožto na důležité složky imunitního systému.

Z historického hlediska byla koexistence gastrointestinálních parazitických hlíst a obratlovců zjištěna už před 125 miliony let. Geohelminté, jako například rod *Trichuris*, se vyskytují prakticky kdekoliv. Existuje vysoká pravděpodobnost, že se parazité vyskytují v organismu každého volně žijícího obratlovce. Přestože celosvětově jsou parazitické infekce velkým problémem s vysokou morbiditou a mortalitou, kontrolovaná infekce by mohla napomoci k optimálnímu stavu imunitního systému (Varyani et al. 2017).

Filyk & Osborne (2016) dal dohromady veškeré hypotézy ohledně hygieny a zdravého organismu a dal tak vznik pojmu „mikrobiom“. Ten zahrnuje všechny viry, bakterie, houby a mnohobuněčné organismy, které mají za úkol kolonizovat gastrointestinální trakt a ovlivňují tak homeostázu imunitního systému.

Vzhledem k tomu, že se zatím nepodařilo najít jinou účinnou léčbu, která by s sebou nepřinášela mnoho nepříjemných nežádoucích účinků, tzv. „terapie helminty“ by mohla být pro budoucnost možnou cestou (Wilson & Maizels 2004).

## Cíl práce

Cíle mé práce bych shrnula do čtyř hlavních bodů.

Za prvé jsem chtěla popsat základní funkci imunity, což bylo důležité pro pochopení některých mechanismů autoimunitních onemocnění.

Za druhé jsem definovala „IBD“ – nespecifický zánět střev, jeden z nejtěžejnějších pojmů mé práce. Speciálně jsem se věnovala Crohnově chorobě a ulcerózní kolitidě. Opět se jedná o souhrn základních informací o patogenezi a prozatímních léčebných postupech u daného onemocnění.

Třetím bodem bylo několik poznatků z oblasti experimentálních modelů. Velmi podstatná kapitola, bez které bychom ve výzkumech nebyli schopni dojít tam, kde jsme.

A v neposlední řadě jsem se věnovala právě terapii helmintem. Otázky jako „Proč se zánětlivá onemocnění střev objevila?“, „Které organismy se využívají ke studiím?“ nebo „Kam vedly některé studie doposud?“. Na to všechno jsem se pokusila najít vhodné odpovědi formou literární rešerše.



# Literární rešerše

## 1.1 Fyziologie imunity

Imunitu chápeme jako mechanismus, kterým tělo rozpoznává své a cizí látky v organismu. Na základě zkoumání se podařilo odlišit imunitu specifickou od nespecifické.

Specifickou imunitu charakterizují lymfocyty a protilátkové molekuly. Jejím základem je lymfoidní tkáň.

Nespecifická imunita je geneticky založená a přirozená schopnost rezistence vůči původcům infekce, cizorodým a nádorovým buňkám. Mezi složky nespecifické imunity patří například zánětlivá reakce, aktivita složek komplementárního systému, fagocytóza nebo účinky lysozymu a jiných baktericidních bazických polypeptidů, organických kyselin a lipidů.

Imunitní obrana těla funguje díky spolupráci obou jejích součástí.

Klíčovou funkcí zánětu je fagocytóza. Jako obranu proti patogenům pohlcují fagocyty všechny cizorodé látky. Tzv. „profesionální fagocyty“ jsou dva typy buněk – mononukleární makrofágy a polymorfnukleární mikrofágy.

Mikrofágy, konkrétně granulocyty, migrují k cizím látkám či mikroorganismům na základě signálu chemotaktických látek. Ty mohou být exogenní (produkce bakterií) nebo endogenní (aktivace komplementu, ke které dochází vazbou antigenu a protilátky). Dochází k adhezi a pohlčení.

Makrofágy jsou mononukleární fagocyty. Stejně jako granulocyty, reagují na chemotaktické faktory při aktivaci komplementu. Navíc reagují na faktory vytvořené v senzibilizovaných T lymfocytech (Trojan 2003).

Lymfocyty nespecifické imunity jsou tzv. „zabíječi“ neboli NK buňky (z angl. natural killers), které se starají o likvidaci patogenů a nádorových buněk.

Pokud dojde v imunitním systému k disbalanci a protilátky začnou reagovat s antigenem vlastního těla, jedná se o autoimunitní odpověď. Přecitlivělost nebo také hypersenzitivita je systémová či lokální imunitní reakce a při takové dochází k poškození tkání (Toman 2000).

Následkem poškození organismus reaguje zánětem. Výsledek může být pozitivní, přičemž se poškozené tkáně zhojí. V případě autoimunitních chorob je výsledek negativní a u napadené tkáně vede k destrukci. Zánětlivá reakce je zprostředkována tzv. „chemickými mediátory“ (Trojan 2003). Zalarmovány jsou protilátky, imunokompetentní buňky nebo komplementový systém (Toman 2000).

Přímo na cílovou tkáň působí lysozomální enzymy, které se uvolňují z leukocytů a poškozují tkáň. T lymfocyty tvoří lymfotoxin, který přímo ničí některé buňky či tkáň.

Nepřímo na tkáň působí cytotoxiny, které usměrňují pohyb leukocytů. Některé takové látky jsou aktivovanými složkami komplementu nebo faktory vytvářené senzibilizovanými T lymfocyty (Trojan 2003).

Autoimunitní reakce jsou převážně výsledkem funkce specifické imunity. Ta má za úkol rozpoznat antigen pomocí receptorů (Toman 2000). Antigen je látka, která je schopna aktivovat prostřednictvím určitých molekul lymfoidní buňky. V praxi jde o likvidaci cizích látek v organismu a toleranci vůči látkám vlastním.

Jak bylo již zmíněno, základním stavebním kamenem imunity je lymfoidní tkáň. Primárně se jedná o thymus. Ten označuje imunokompetentní buňky schopné specificky reagovat na antigen. Periferní lymfoidní tkáně jsou lymfatické uzliny a slezina. V gastrointestinálním traktu jsou neorganizované shluky lymfoidních buněk, které jsou rozmístěny pod epitelem ve vrstvě slizničního vaziva (Trojan 2003).

Reakce imunitního systému můžeme rozdělit na čtyři základní typy, které se však často objevují smíšeně. Patologická autoimunitní onemocnění bývají většinou reakcí II. nebo III. typu. Autoprotilátky proti buňkám a tkáním vznikají překonáním tolerance vůči antigenům. Předpokladem je, že se může jednat o klony autoreaktivních B a T lymfocytů, které se dostanou přes proces kontroly tolerance k vlastním tkáním (Toman 2000).

### 1.1.1 Klasifikace hypersenzitivních reakcí

**podle Coombse a Gella (Toman 2000; str. 280)**

a) **I. typ**

– reakce je časná, zprostředkovaná protilátkami IgE; alergen se spojí s IgE (nebo cytofilní IgG) na žírných buňkách a způsobí uvolnění vazoaktivních aminů

b) **II. typ**

– reakce je cytotoxická (zprostředkovaná protilátkami); Fc fragment IgG nebo IgM exponovaný na buňkách aktivuje komplementový systém, neutrofilů, makrofágy a některé typy cytotoxických lymfocytů a způsobí destrukci protilátkami označených buněk

c) **III. typ**

– reakce je imunitních komplexů; Fc fragment IgG nebo IgM v imunitních komplexech aktivuje komplementový systém, neutrofilů a makrofágů, a způsobí zánět až nekrózu tkáně, v níž jsou imunitní komplexy uloženy

d) **IV. typ**

– reakce je pozdní, zprostředkovaná buňkami; senzibilizované T lymfocyty se aktivují stykem s antigenem a uvolňují lymfokiny, aktivují makrofágy a společně se účastní zánětlivé reakce

### **1.1.2 Lymfocyty**

Lymfoidní buňky se diferencují na dvě skupiny lymfocytů. T lymfocyty získávají imunokompetenci vlivem thymových hormonů. Po kontaktu s antigenem proliferují a morfologicky se mění na lymfoblasty. Ty produkují biologicky aktivní faktory cytokiny. Cytokiny ovlivňují funkci makrofágů a jiných lymfoidních buněk během imunitní reakce a to buď pozitivně, nebo negativně.

B lymfocyty po kontaktu s antigenem proliferují a mění se na imunologicky aktivované buňky, tzv. „blasty“. Blasty se dále diferencují ve zralé imunologicky aktivní plazmatické buňky, které syntetizují a uvolňují protilátky.

Vývoj takových buněk je závislý na přítomnosti vhodného antigenu, který rozhodne, jestli se buňka přemění v terminální imunologicky aktivní buňku nebo zůstane imunologicky aktivní buňkou paměťovou (Trojan 2003).

### **1.1.3 Cytokiny**

Vliv na vývoj a funkci imunitního systému mají cytokiny. Jedná se o vysoce účinné látky, které nejsou bez indukce produkovány vůbec nebo jen ve velmi malém množství. Působení cytokinů je výsledkem antagonismu či synergie s jinými cytokiny a regulačními faktory. Z toho plyne i to, že více cytokinů může pracovat pro stejný výsledek a stejně tak jeden určitý cytokin zprostředkovávat více různých aktivit.

Mezi cytokiny patří interleukiny (IL), které zprostředkovávají molekulární komunikaci mezi lymfocyty. Dále interferony (INF), které tvoří protilátky, aktivují makrofágy a další složky imunity. INF jsou produkovány lymfocyty. TNF cytokiny (faktor nádorové nekrózy) jsou významné v protinádorové imunitě. Jsou produkovány hlavně makrofágy, ale i NK buňkami nebo žírnými buňkami. TGF (transformační růstový faktor) je také produkován makrofágy a uplatňuje se v indukci a následné inhibici zánětu. Chemokiny jsou látky schopné chemotaxe neboli pohybu buněk imunity k určenému místu (zánět).

CXC pracují s neutrofilny. Příkladem je IL-8, který produkují přímo enterocyty při střevních zánětech. CC chemokiny ovládají T lymfocyty a makrofágy. Jsou významné při alergiích a astmatu (Toman 2000).

#### 1.1.4 Reakce imunity

Správně reagující imunitní systém spolu se systémy endokrinním a nervovým udržují organismus v rovnováze – homeostázi. Za pomoci signálních molekul cytokinů, které se váží na receptory jiných buněk a tím tlumí či naopak nastartují jejich reakci, vytváří citlivou regulační cytokinovou síť. V podstatě se jedná o systém, který z organismu odstraní nefunkční nebo cizí buňky – staré, nemocné, nádorové,...

Vyšší organismy si vytvořily specializované lymfatické orgány, jejichž stavební jednotkou jsou imunitní buňky pokryté stovkami různých molekul. Velká část těchto molekul jsou receptory, které se váží a reagují s okolím. Interakce receptorů s jinými molekulami a aktivace cytokiny se jeví jako jeden z nejvýznamnějších mechanismů imunity.

Jak už bylo řečeno, specifická imunita reaguje na látky – antigeny a rozeznává, které jsou tělu vlastní a které cizí. Již v prenatálním období dochází k aktivaci imunotolerance vůči vlastním antigenům. Organismus sice může fyziologicky reagovat na vlastní antigeny, avšak nesmí při takové reakci dojít k poškození tkání. Pokud k poškození dochází, označujeme tento stav jako autoimunitní onemocnění.

První bariérou pro cizorodé látky je kůže a sliznice. Pokud je tato bariéra překonána, nastupuje nespecifická neboli přirozená imunita. Cizí látky jsou fagocytovány.

Dalším stupněm je právě imunita specifická. Klony lymfocytů mají tzv. „epitop“ čili vazebné místo pro antigen. Protilátky jsou tvořeny pro každý epitop zvlášť a s jinou specifitou.

Specifická imunita je zprostředkována T a B lymfocyty. Vzhledem k tomu, že T lymfocyty zodpovídají za zprostředkování reakce a B lymfocyty zase produkují protilátky, je jasné, že je potřeba správné funkce a spolupráce obou typů buněk.

Pomocný Th lymfocyt po zhodnocení situace a potřebných signálů začne produkovat cytokiny. Z periferií jsou antigenní peptidy přenášeny sítí dendritických buněk k T lymfocytům. T lymfocyty pomohou B lymfocytům aktivovat tvorbu specifických protilátek.

K lymfocytům patří i paměťové buňky, které opakovaným kontaktem se stejným antigenem dokáží vyvolat rychlejší sekundární imunitní odpověď. To může zajistit i celoživotní imunitu. Mluvíme o tzv. „imunologické paměti“.

Odchylkou od fyziologického průběhu reakce je imunopatologický stav – pro moji práci jsou důležité hlavně Crohnova choroba a ulcerózní kolitida.

### 1.1.5 Nástroje imunity

(Toman 2000)

#### A. Nespecifická imunita

##### a. Monocyty

- i. Makrofágy  
(IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ )
  - hojení ran, ničení mikroorganismů, regulace zánětu, regenerace tkání, cytotoxické reakce, prezentace antigenu T-lym a regulace odpovědi (T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>)
- ii. Dendritické buňky  
(TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-12)
  - setkání s antigeny a jejich prezentace v lymfatických orgánech, aktivace T buněk

##### b. Granulocyty

- i. Neutrofilý  
(defensiny, laktoferin)
  - obrana proti mikroorganismům, migrace na základě chemotaktických signálů, často vedou k poškození tkání
- ii. Eozinofily  
(IL, TNF- $\alpha$ , TGF- $\alpha$ )
  - obrana proti metazoální infekci, alergická a chronická onemocnění, fagocytují imunitní komplexy, do tkání po aktivaci Th<sub>2</sub>-lym
- iii. Bazofily a žírné buňky  
(histamin, TNF, IL)
  - induktory zánětu, sekrece hlenu, až nepřiměřená alergická reakce

#### B. Specifická imunita

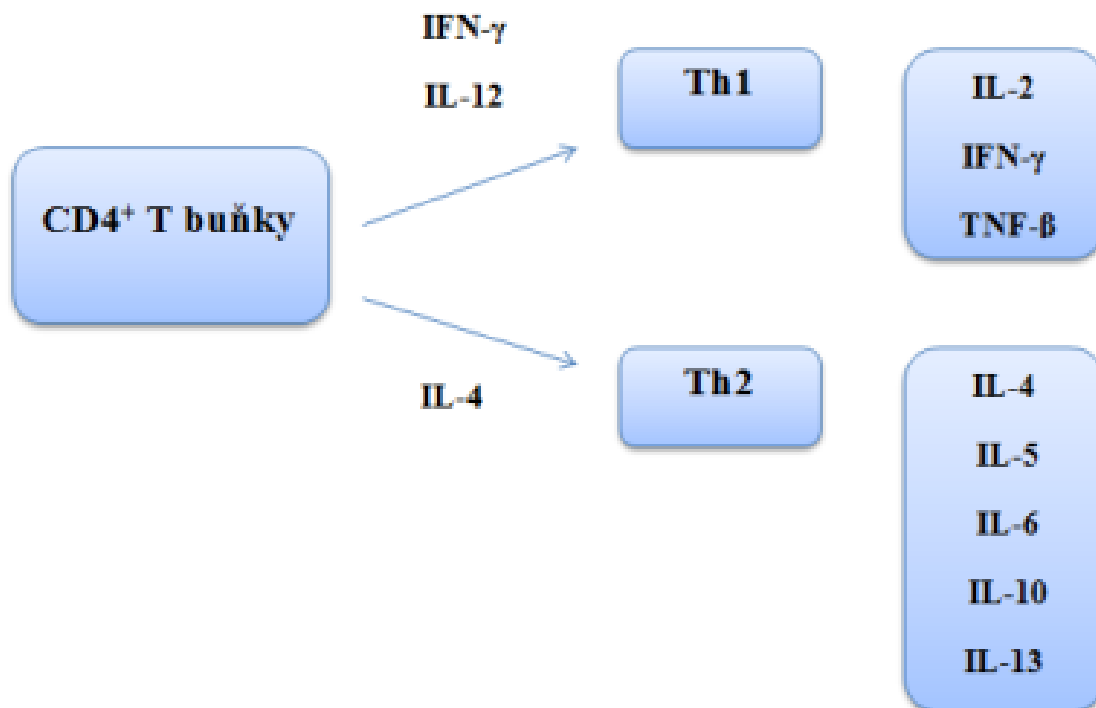
##### a. T – lymfocyty

- i. pomocné Th

- $CD4^+$ , rozpoznání antigenních peptidů (molekula MHC II - hlavní histokompatibilní komplex), produkce cytokinu a zahájení imunitní reakce
  - Th<sub>1</sub> - první typ imunitní odpovědi, zánět a cytotoxické reakce
  - Th<sub>2</sub> - druhý typ imunitní odpovědi, signál pro pomoc B-lym a tvorbu protilátek (viz Obr. č. 1)
  
- ii. supresorové T<sub>S</sub>
  - $CD4^+$ ,  $CD8^+$ , moderují a tlumí imunitní reakce
  
- iii. cytotoxické T<sub>C</sub>
  - $CD8^+$ , rozpoznání antigenních peptidů (molekula MHC I - hlavní histokompatibilní komplex), signál pro apoptózu buněk, regulace stavu buněk organismu (nádorové bujení)
  
- b. B – lymfocyty
  - i. B<sub>1</sub>
    - raná fáze ontogeneze jedince, produkce IgM a IgA protilátek (rozpoznání běžných antigenů), tvoří paměťové buňky
  
  - ii. B<sub>2</sub>
    - postnatální vývoj, kostní dřeň, cirkulace v organismu nebo ve slezině, zdroj IgG, IgA, IgE, paměťové buňky - využití při očkování (za pomoci Th - lym)

## Obr. Č. 1 - Diferenciace Th lymfocytů

(Biedermann et al. 2004)



## 1.2 Nespecifické střevní záněty (IBD)

### 1.2.1 Crohnova choroba a ulcerózní kolitida – patogeneze

Crohnova choroba (CD = „Crohn’s disease“) a ulcerózní kolitida (UC = „Ulcerative colitis“) patří mezi nejčastější zánětlivá onemocnění střev (IBD = „Inflammatory bowel diseases“). Jde o autoimunitní a chronická onemocnění. Postihují především mladé osoby ve věku 15 – 30 let, avšak vývoj nemoci není vyloučen ani v dětství či ve stáří.

Incidence neboli počet nově nemocných za daný čas, je celosvětově u CD až 16 případů a u častější UC dokonce 24,5 případů ročně na 100 000 obyvatel. Prevalence IBD dosahuje ke čtyřem stům nemocných na 100 000 obyvatel (Maruszewska-Cheruiyot et al. 2018).

Onemocnění je pravděpodobně důsledkem nepřiměřené zánětlivé reakce na mikroorganismy střeva a jejich produkty. Předpokládá se, že postihuje geneticky vnímavé osoby.

CD se obecně lokalizuje v kyčelníku, tedy v nejzazší části tenkého střeva, a v tlustém střevě. Může však postihnout kteroukoliv část trávicí soustavy a to diskontinuálně. Zánět bývá transmurální – postihuje střevní stěnu prakticky v celé její tloušťce od mukózy až po serózu.

Oproti tomu UC se omezuje pouze na sliznici střeva. Napadeno bývá tlusté střevo s častým výskytem na sliznici konečníku. I přes to, že je zánět lokalizován pouze v místě konečníku, ovlivňuje funkci celého tlustého střeva. Zánět bývá kontinuální (Abraham & Cho 2009).

Jak je zmíněno výše, k propuknutí IBD vede i genetický předpoklad. Dále studie přinesly informace o dalších rizikových faktorech. Mezi ně patří životní styl - konkrétně způsob stravování, pohybová aktivita, stres, užívání léků nebo očkování, množství vitamínu D, znečištění ovzduší či vystavení těžkým kovům. Vliv může mít i podstoupení apendektomie, kojení či kouření (Niewiadomski et al. 2016). Zajímavé je, že kouření je u CD rizikem napomáhajícím rozvoji onemocnění, ale naopak u UC před onemocněním chrání. Pravděpodobně jde o vliv na složení střevní mikrobioty (Biedermann et al. 2013).

Příznaky CD jsou různorodé vzhledem k lokalizaci zánětu. V podstatě se jedná o všeobecné symptomy, které jsou dost nespecifické – únava, bolest a zánět kloubů, kožní potíže, ztráta hmotnosti, zvýšená teplota, bolest břicha, průjem, zvracení. Komplikací je situace, kdy se zúží průchod střev, až dojde k jejich obstrukci neboli neprůchodnosti. To vše může vést ke komplikacím v podobě granulomů, abscesů, píštělí a stenóz. Následkem toho bývá ve většině případů tzv. ileocekální resekce, tedy operace, při které se odstraní postižená část střeva. Bohužel to nepředchází relapsu. Situace může skončit až stomií, tedy umělým vývodem trávicí soustavy. U CD se dá mluvit o kolostomii – vývod z tlustého střeva, nebo ileostomii – vývod z tenkého střeva (ČESKÉ ILCO,z.s.).



Studován byl i vliv buněk Th<sub>17</sub>, které jsou součástí skupiny CD4<sup>+</sup> T lymfocytů a účastní se zánětlivé reakce u CD pacientů. Th<sub>17</sub> produkuje IL-17, IL-21, IL-22, IL-26 a cytokin CCL20 a byly považovány za původce zánětu. To bylo vyvráceno při studii, ve které byla léčba secukinumabem (anti-IL-17) neúčinná (Dige et al. 2013).

UC je specifická tvorbou vředů (ulcerací) na sliznici tlustého střeva. Zánět se objevuje v rektu a dále se šíří proximálním směrem. Oproti CD se neobjevují píštěle ani granulomy. Typickým symptomem je průjem s příměsí krve a hlenu. Často je průjem doprovázen až křečovitou bolestí břicha, což vede k nucení na stolici. Odcházet může pouze krev a hlen a pacient nepocítí úlevu. Naopak četnost vyprazdňování může být až 20 krát za den (Brandtzaeg et al. 1997). Komplikace nastávají ve chvíli, kdy dojde ke ztrátě peristaltiky střeva. Následkem toho může nastat toxická porucha průchodnosti střeva vinou ztráty pohybu daného úseku a špatné inervace. Následně dochází k prasknutí střeva. Stejně jako u CD se vyskytují kloubní a kožní potíže, onemocnění očí či jater.

K chirurgickému zákroku dochází u méně pacientů než u CD. Často jde o nesnášenlivost doposud dostupné léčby. Řešením je umělý vývod nebo tzv. „pouch“ – odstranění tlustého střeva, zachování svěračů a následně napojení tenkého střeva na řitní otvor. I to je spojeno množstvím komplikací. Jde hlavně o pouchitidu, nespecifický chronický zánět uvnitř pouche. Postihuje 7 – 45 % pacientů s pouchem, avšak častější je u UC. Dosud není známo, proč se pouchitida objevuje. Odborníci se domnívají, že jde o problém v narušení střevní mikroflóry. Ve střevech se zvedá množství žlučových solí a tím se zvyšuje i pH stolice (Jonkers & Stockbrügger 2017). Tento stav není popsán dlouho, ale za to je velmi častý. Dnes je řazen mezi IBD.

S IBD jsou spojeny i další zdravotní komplikace. Příkladem je primární sklerotizující cholangitida (chronické onemocnění jater), ankylozující spondyloartritida známá spíše jako Bechtěrevova choroba (zánětlivé revmatické onemocnění kloubů) nebo psoriáza – lupénka (chronické neinfekční autoimunitní onemocnění kůže) (Abraham & Cho 2009). Neméně důležité jsou možné následky, kdy se zánět zvrhne v rakovinové bujení – rakovina střev, konečníku či apendixu.

Lukáš (2019) uvádí, že v České republice je předpokladem až 40 tisíc pacientů s IBD.

### **1.2.2 Patologický imunitní proces a mutace NOD-2 genu**

Imunitní systém v prostředí střev je z velké části zprostředkován mukózní membránou na sliznici. Přirozeně se v trávicí soustavě vyskytují komenzální i patogenní organismy. Imunitní mechanismus musí být schopný ovládat funkci symbiotických organismů a zároveň odstraňovat ty patogenní.

Při autoimunitním onemocnění trávicí soustavy organismus nepozná rozdíl mezi „dobrymi“ a „špatnými“ obyvateli střev. To má za následek lokální infekci.

U zdravého organismu je normální, že se vyvine tolerance ke střevním mikroorganismům a potravním antigenům (Maruszewska-Cheruiyot et al. 2018). Roli v tomto procesu hrají B lymfocyty, makrofágy a dendritické buňky (Mann 2014).

Dendritické buňky stimulují primární T lymfocyty k přeměně na regulační T lymfocyty ( $T_{REG}$ ) (Rescigno & Di Sabatino 2009).

B lymfocyty a makrofágy udržují funkční  $T_{REG}$  lymfocyty a produkují TGF- $\beta$  (z angl. transforming growth factor) a interleukin-10 (IL-10). Tím je udržována střevní homeostáze (Hadis et al. 2011; Mann 2014).

Ve stavu střevního zánětu jsou antigeny vylučovány z potravy, střevních bakterií a patogenů. Dendritické buňky a makrofágy začnou produkovat cytokiny podporující vznik zánětu – TNF- $\alpha$ , IL-6 a IL-1 $\beta$ . V reakci na to jsou aktivovány Th<sub>1</sub> buňky, které pokračují v produkci zánětlivých cytokinů – interferonu  $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), TNF- $\alpha$  a IL-17A (Cader & Kaser 2013).

Zdá se, že pochopením mechanismu regulace zánětlivých cytokinů pomocí NOD-2 (z angl. nucleotide-binding oligomerization domain containing 2) v makrofázích, bychom se mohli dopracovat i k pochopení IBD.

Mutace genu NOD-2, který leží na chromozomu 16, jsou rizikem pro vývoj CD. Bakteriemi produkované peptidoglykany stimulují NOD-2. Touto stimulací dochází ke zmiňované regulaci cytokinů – zánětlivá reakce způsobená IL-1R (receptor) je potlačena stimulací NOD-2.

Předpokládá se, že protein NOD-2 je stěžejní pro regulaci střevní homeostáze (Hedl & Abraham 2011).

Regulovat odpověď TLR buněk (z angl. toll-like receptor) může pozitivně i negativně. NOD-2 mutace mohou zlepšit funkci efektorových T lymfocytů a naopak narušit jejich regulační funkce. Byla nalezena spojitost s vazbou mezi NOD-2 a specifickými mikrobiálními peptidy, které se vyskytují prakticky u všech bakterií, včetně těch přirozeně se vyskytujících ve střevě. Stejně tak byl objeven vliv NOD-2 na produkci některých interleukinů.

Dalším zjištěním je vztah mezi NOD-2 a Panethovými buňkami – specializovanými epitelovými buňkami, které produkují baktericidní peptidy  $\alpha$ -defensiny. Mutace NOD-2 genu pravděpodobně snižuje produkci těchto látek, které mají střevo chránit před kolonizací patogenními mikroorganismy a vznikem zánětu (Watanabe 2005).

Je zajímavé, že heterozygotní jedinci s mutací NOD-2 mají 2 - 4× větší pravděpodobnost k rozvoji CD. Homozygotní mutace toto riziko zvyšuje 20 – 40×. Mutace tohoto genu je přítomna u 20 % pacientů s CD (Jonkers & Stockbrügger 2017).

### 1.2.3 Stanovované cytokiny

#### a) IL-6

Prozánětlivý cytokin, který stimuluje B a T lymfocyty a sekreci imunoglobulinů, je tvořen makrofágy, neutrofily a Th<sub>2</sub> lymfocyty. Jeho účinkem je navození rezistence T lymfocytů vůči apoptóze. Tím vznikají zánětlivá ložiska, ve kterých se kumulují CD4<sup>+</sup> T lymfocyty, zodpovědné za vznik chronického zánětu. Vysoká hladina IL-6 byla zjištěna u pacientů s vyšším výskytem relapsu. Tato látka je klíčová pro udržení DSS kolitidy (Kawada 2007).

#### b) IL-8

Cytokin, který přitahuje neutrofilní granulocyty do místa zánětu. Neutrofily mají schopnost výrazně poškozovat tkáň. Vysoká hladina IL-8 byla zjištěna u pacientů trpících IBD.

#### c) IL-10

Protizánětlivá látka, která inhibuje funkci Th<sub>1</sub> lymfocytů i makrofágů a indukuje diferenciaci B lymfocytů. Je tvořen Th<sub>2</sub> lymfocyty, neutrofily a makrofágy. Byla zjištěna nedostatečná produkce u pacientů s IBD. U myši byla porucha sekrece IL-10 léčena pomocí *Lactococcus lactis*, který ho secernuje. Pokud u myši cíleně odstraníme gen pro IL-10, dojde ke spontánnímu vývinu chronické enterokolitidy (Steidler 2000).

#### d) TNF- $\alpha$

Prozánětlivý cytokin tvořený makrofágy, monocyty a NK buňkami. Má zásadní roli v patogenezi IBD a to zejména u Th<sub>1</sub> řízené kolitidy. Je nezbytný pro udržení TNBS kolitidy.

#### e) IFN- $\gamma$

Je cytokinem Th<sub>1</sub> imunitní odpovědi a zároveň antagonistou Th<sub>2</sub> IL-4 cytokinu. Produkují ho NK buňky, které jsou závislé na přítomnosti IL-12 (Kokešová et al. 2006).

#### f) TGF- $\beta$

Protizánětlivý cytokin zodpovědný za reparaci tkání. Za jeho produkci jsou T lymfocyty a makrofágy (Kawada 2007). U pacientů s CD byly zjištěny nízké hladiny tohoto cytokinu.

### 1.2.4 Vyšetřovací metody

#### a) Anoskopie

Endoskopické vyšetření konečníku. Vhodné k diagnostice nebo léčbě onemocnění konce trávicí soustavy. Za pomoci této metody lze ošetřit případné krvácení, odstranit novotvary či odebrat vzorky k dalšímu testování.

#### b) Rektoskopie

Endoskopické vyšetření dolní části trávicí soustavy. Vyšetřuje se konečník a tlusté střevo po esovitou kličku. Opět lze provést různá vyšetření od odběru vzorku, přes odstranění abnormální tkáně, po zprůchodnění zúženého střeva.

#### c) Gastroskopie

Endoskopické vyšetření pro diagnostiku či léčbu jícnu, žaludku a dvanáctníku.

#### d) Kapslová enteroskopie

Slouží k vyhodnocení funkce trávicího traktu. Jedná se o přístroj tvaru kapsle, velikosti asi 11×26 mm, který je vybaven kamerou, zdrojem světla a vysílačem. Pacient kapsli spolkne a ta během průchodu trávicí soustavou zaznamenává fotografie. Z fotografií je vytvořen videozáznam, který hodnotí lékař. Kapsle bývá vyloučena nejdéle do dvou týdnů přirozenou cestou. Jedná se pouze o zobrazovací metodu, nelze tedy odebrat vzorky ani provádět zákroky.

#### e) Koloskopie

Endoskopické vyšetření k diagnostice a léčbě tlustého střeva.

#### f) Pouchoskopie

Endoskopické vyšetření vaku, který byl vytvořen z kliček tenkého střeva po odstranění střeva tlustého (tzv. „pouch-anální anastomóza“). Určeno ke kontrole, diagnostice, popřípadě léčbě chorob spojených s pouchem. Zobrazuje sliznici, lze odebrat vzorky, odstraňovat abnormální tkáň,...

**g) Screeningová koloskopie**

Endoskopické vyšetření v rámci programu pro prevenci karcinomu tlustého střeva.

**h) Jednobalónová enteroskopie**

Ústy zavedený endoskop s balónkem napomáhá k vyšetření tenkého střeva. Posuzují se možné patologické změny, odebírají se vzorky, ošetřují se místa krvácení. Vyšetření probíhá v analgosedaci za přítomnosti anesteziologa.

**i) Endosonografie konečníku**

Ultrazvukové vyšetření stěny konečníku a svěračů. U žen možnost vyšetření oblasti vagíny a částečně dělohy. U mužů prostor okolo prostaty a semenných váčků.

(ISCARE klinické centrum)

### **1.2.5 Dosavadní léčba**

Momentálně se užívají různé medikamentózní léčebné prostředky. Ulcerózní kolitida se léčí aminosalicyláty, kortikoidy a imunosupresivy. Možná je i biologická léčba pomocí infliximabu nebo adalimumabu. Crohnova choroba se léčí obdobně. Navíc se užívají léky obsahující azathioprin a methotrexát.

Aminosalicyláty se užívají u lehčích forem zánětu. Účinnou látkou bývá mesalazin, sulfasalazin, obsalazin či balsalazin (ten zatím není schválen v ČR). Svou roli zde hraje protizánětlivá 5-ASA (5-aminosalicylová kyselina). Léčba sebou nese řadu nežádoucích účinků. Patří mezi ně nauzea, žaludeční potíže, vyrážka, zvonění v uších, bolest hlavy, závratě a horečka.

Kortikosteroidy jsou volbou u akutního nástupu nemoci. Mají silný protizánětlivý účinek, dochází rychle k remisi a je možné je vysadit během 3 – 4 měsíců. Účinné látky jsou buď systémové – prednison a methylprednisolon, nebo topické – budesonid. Nežádoucími účinky jsou zvýšená hladina jaterních enzymů, vyšší nitrooční tlak, náladovost, horší hojení ran, řídnutí kostí, pocit hladu, a s tím spojené zvyšování tělesné hmotnosti, potlačení imunity, které zvyšuje riziko nákazy virovým, bakteriálním, parazitárním či mykotickým onemocněním.

Imunosupresiva nastupují při dlouhodobých potížích. Může jít o neúčinnost předchozí léčby, neschopnost organismu fungovat bez léčby, anebo pokud dochází k projevům i mimo střeva. Užívají se kalcineurinové inhibitory a thiopuriny. Ze skupiny thiopurinů jsou to azathioprin a 6-merkaptopurin, které s sebou přináší vyšší riziko bakteriálních, virových a plísňových onemocnění, nevolnost a sníženou funkci kostní dřeně. Další možností je methotrexat, který je vhodný pouze k léčbě CD. Opět je tu ale množství nežádoucích

účinků – nauzea, ztráta chuti k jídlu, bolesti hlavy, záněty a ulcerace v ústech a krku (Pacientská organizace Pacienti IBD z. s.).

Řešením může být biologická léčba, kdy se aplikují imunoglobuliny proti TNF- $\alpha$  (cytokiny podporující vznik zánětu), ale riskuje se náchylnost k onemocněním různého původu, nevolnosti, bolesti břicha a hlavy (Weinstock & Elliott 2013).

Možností je opravdu hodně, ale je třeba se zamyslet nad léčbou, která by nemusela znamenat i mnoho nežádoucích účinků. Terapie helmintem by mohla být tou správnou cestou.

### 1.3 Experimentální modely

Autoimunitních onemocnění stále přibývá a pro pochopení patogeneze jsou velmi důležité zvířecí modely. Z hlediska bezpečnosti a etiky není možné léčebné postupy zkoumat na lidských pacientech. Přestože zvířecí modely nejsou zcela ideální, poskytují nám mnoho nových informací o funkci imunity střeva, mechanismu působení a genetických predispozicích pro IBD nebo o působení nově objevených léčebných preparátů.

Zkoumání podléhá i funkce probiotik jako možnosti zlepšit střevní mikroflóru a tím i zdravotní stav pacientů s IBD (Ewaschuk 2006).

Při testování jsou nejvíce používáni imunodeficitní hlodavci. Jsou to jedinci s úplně potlačenou funkcí imunity, které produkují specializované firmy. Jelikož cílem je vyvolání zánětu chemickými látkami, užití jedinců s funkční imunitou by vedlo k přirozenému potlačení zánětu. Příkladem lze uvést SCID myši (z angl. Severe Combined Immunodeficiency), kterým chybí B a T lymfocyty.

Možná je i transgenóze neboli manipulace s geny. Rozvoj kolitidy můžeme spustit odstraněním genu pro IL-10, který má protizánětlivou funkci. Výsledkem jsou myši IL10<sup>-/-</sup>.

Lidské UC velmi podobný zánět se vyvine u myši s deficitem TCR- $\alpha$  řetězce (myš TCR- $\alpha$ <sup>-/-</sup>)

Manipulací s geny vznikají i myši deficitní pro MDR1 gen (z angl. Multiple Drug Resistant) nebo myši s poruchou STAT3 genu (z angl. Signal Transducer and Activator of Transcription) (Wirtz, 2007).

Také zmíním myši NOD SCID- $\gamma$  (tzn. se silnou kombinovanou imunodeficiencí), které mají sníženou funkci imunity následkem snížené funkce dendritických buněk a poruchy funkce makrofágů.

#### 1.3.1 Chemicky vyvolané záněty

Jedním z nejužívanějších způsobů vyvolání zánětu je použití dextrasulfátu sodného (DSS), 2,4-dinitrobenzensulfonové kyseliny (DNBS), 2,4,6-trinitrobenzensulfonové kyseliny (TNBS) nebo oxazolanu (Wirtz & Neurath 2007).

### 1.3.1.1 Dextrasulfát sodný (DSS)

Chronická i akutní UC se vyvolává podáním 2 – 5% roztoku DSS v pitné vodě.

Klinické příznaky kolitidy, jako je ztráta hmotnosti, průjem a krvácení, se objevují za 5 – 7 dní. Tímto způsobem se spouští akutní forma kolitidy. Testováním bylo zjištěno poškození krypt a epitelu, otok sliznice či vznik vředů (Okayasu et al 1990; Kawada 2007).

Akutní formu DSS zánětu je vhodné využít při studii přirozené imunity a jejích mechanismů.

Chronickou kolitidu vyvolává cyklické podávání. Sedm dní se aplikuje DSS a poté 10 – 14 dní pouze pitná voda (Wirtz & Neurath 2007). Cyklus se opakuje 3 - 5×.

Při chronické kolitidě jsou zřetelná místa regenerace v částech vrstvy slizničního vaziva za přítomnosti CD4<sup>+</sup> T lymfocytů a makrofágů. Jelikož dochází k větší produkci IL-4 a IFN- $\gamma$  je pravděpodobné, že imunita při DSS chronické kolitidě odpovídá Th<sub>1</sub> a Th<sub>2</sub> buňkami. Pokud je DSS podáváno dlouhodobě, může vést ke vzniku nádorového onemocnění (Kawada 2007).

Bylo popsáno, že po podání DSS makrofágy začnou fagocytovat jeho molekuly a následkem toho i produkovat cytokiny prozánětlivého charakteru, což vyvolává změny na střevní sliznici (Okayasu et al. 1990).

### 1.3.1.2 Kyselina 2,4,6-trinitrobenzensulfonová (TNBS)

Druhou možností, jak chemicky vyvolat kolitidu je užití TNBS. Podává se rektálně jako součást roztoku etanolu. Etanol obnaží vrstvu slizničního vaziva porušením epitelové vrstvy a vystaví ji tak infekci. Tento zánět se zdá velmi podobný lidské CD. Odpověď je řízena Th<sub>1</sub> lymfocyty a IL-12. Klíčovou roli mají CD4<sup>+</sup> T lymfocyty (Wirtz & Neurath 2007; Kawada 2007).

### 1.3.1.3 Oxazolan

Oxazolan čili 4-etoxy-methylen-2-fenyl-2-oxazolin-5-on vyvolává kolitidu spojenou s odpovědí Th<sub>2</sub> lymfocyty. Stejně jako u předchozí látky se podává rektálně v etanolovém roztoku. Zánět se rozvíjí v distální části tlustého střeva. IL-4 a IL-5 řídí odpověď Th<sub>2</sub> lymfocytů. Produkce IFN- $\gamma$  je normální (Wirtz & Neurath 2007).



## 1.4 Terapie helmintem

Již na začátku práce jsem zmínila souvislost výskytu IBD se zvýšením kvality hygienických návyků a snížené expozice lidí parazitickým helmintům. Spencer et al. (1994) uvádí, že prevalence měchovce u amerických školáků klesla z 65 % v roce 1910 na méně než 2 % v roce 1980.

Elliott & Weinstock (2012) hovoří o prvních zprávách ohledně Crohnovy choroby v USA. Objevila se u bohatých, výše sociálně postavených populací, kde byla logicky hygiena na vyšší úrovni. Naopak nejméně dotčenou skupinou byli Afroameričané žijící v chudších poměrech. Stejně tak je tomu i v Evropě – autoimunitními chorobami trpí více obyvatelé západních zemí.

V současné době probíhá spousta studií s využitím helmintů. Zástupci této skupiny živočichů si dokázali vyvinout schopnost zalarmovat buňky imunity, které jsou zodpovědné za potlačení zánětu, aby přežili v těle hostitele (Elliott & Weinstock 2012; Khan & Fallon 2013; Sun et al. 2019).

Pro studii jsou využívány převážně tři třídy parazitů – motolice (Trematoda), tasemnice (Cestoda) a hlístice (Nematoda). Elliott et al. (2003) publikoval výsledky studie, kde využil vajíčka motolic rodu *Schistosoma*, konkrétně krevničky střevní (*Schistosoma mansoni*).

Pozitivně se ukázala i možnost užití krevničky jaterní (*Schistosoma japonicum*) (Zhao, 2009; Xia, 2011).

Třída tasemnice je zastoupena tasemnicí krysí (*Hymenoleptis diminuta*) (Maruszewska-Cheruiyot et al. 2018). Avšak nejslibněji vidí vědci užití některých hlístic. Očekávané výsledky přinesla infekce svalovcem stočeným (*Trichinella spiralis*), popř. *T. papuae*. Dále také tenkohlavcem lidským (*Trichuris trichiura*) a *Heligmosomoides polygyrus* společně s měchovcem americkým (*Necator americanus*) (Strongylida).

Elliott & Weinstock (2012), oproti výše uvedeným studiím, provedl sledování na lidských dobrovolnících. Dva a půl tisíce vajíček tenkohlavce prasečího (*Trichuris suis*) a pacient trpící nevléčitelnou Crohnovou chorobou po šesti týdnech nezaznamenal žádné nežádoucí účinky a naopak hlásil zlepšení příznaků onemocnění. V dalších fázích studie docházelo k remisi onemocnění u 72 % pacientů.

## 1.4.1 Užívání helminté

### 1.4.1.1 Tasemnice krysí (*Hymenoleptis diminuta*)

Celosvětově rozšířený druh tasemnice dorůstá až 60 cm. Má dvouhostitelský cyklus. Mezihostitelem je hmyz, konkrétně potěmník moučný (*Tenebrio molitor*) z rodu *Tribolium*. Definitivním hostitelem jsou hlodavci.

Po požití kulatého vajíčka obsahující onkosféru s háčky (asi 60 – 80  $\mu\text{m}$ ) se v mezihostiteli tvoří tzv. „cystycerkoid“. Cystycerkoid je larvální stádium, které dále migruje přes stěnu střeva do krve. Krví je roznášen do orgánů hostitele. V orgánech vytváří larvocystu neboli boubel se scolexem uvnitř.

U mezihostitele vyvolává změny chování a snižují schopnost reprodukce. Na larvocystu reaguje imunitní systém.

Dochází k požití definitivním hostitelem, přichytí se pomocí scolexu, který má vyvinutý chobotek a je opatřen řadou háčků, na stěnu střeva. Zde byl popsán tzv. „crowding“ efekt, což znamená, že při silné infekci se nevyvíjí všechny tasemnice. Rychleji rostoucí jedinci blokují syntézu DNA ostatních.

K infekci dochází v prostředí se sníženou úrovní hygieny. Lehčí infekce jsou bezpříznakové. U těžších vzniká enteritida. Objevuje se průjem, zvracení, bolest břicha a taky neurologické příznaky (Volf & Horák 2007).

#### **Využití v terapii:**

Melon et al. (2010) využil ke studii myši, které rozdělil na tři skupiny a u všech vyvolal kolitidu za použití DNBS. První skupina byla kontrolní, tudíž bez léčby. Druhé skupině byl podáván dexamethazon a třetí skupina byla vystavena infekci *H. diminuta*.

Obě možnosti léčby měly pozitivní účinek, avšak při užití *H. diminuta* bylo zaznamenáno méně nežádoucích účinků.

Bohužel není možné využít jen samotné produkty vylučované tasemnicí, ale musí dojít k infekci životaschopným jedincem.

Principem je změna  $\text{Th}_1$  odpovědi na  $\text{Th}_2$  za zvýšené produkce IL-10 a zapojením T a B lymfocytů.

. Mezi tasemnicemi je tento druh v oblasti terapie helmintem velmi nadějný. Nyní je využívána pro testování reakcí mezi parazitem a hostitelem pro možnou symbiózu. Člověk na infekci reaguje většinou asymptomaticky. Je dokázáno snížení zánětlivé reakce a zároveň schopnost chránit střevo před chemicky vyvolanou kolitidou. U kolitidy vyvolané

DSS bylo prokázáno, že je tento parazit schopný ve střevě opět usměrnit iontový transport, který byl narušen zánětem (Řežábková et al. 2019).

#### **1.4.1.2 Tenkohlavec prasečí (*Trichuris suis*)**

Celosvětově rozšířená hlístice velikosti asi 30 – 60 mm. Jde o geohelmintha s výrazným pohlavním dimorfismem. Hlavová část těla je nitkovitá, tvoří 60 – 70 % velikosti a bývá zanořena do epitelu střeva. Zbytek těla je silnější, obsahuje pohlavní orgány a je volně v lumenu střeva.

Samice jsou větší, se zatočeným zadečkem, vulva se nachází na přechodu nitkovité a silnější části těla. Samci jsou menší a mají jednu spikulu na konci těla. Vývoj je přímý, tedy bez mezihostitele.

Vajíčko je citronovitého tvaru, se silnou stěnou a asi  $70 \times 30 \mu\text{m}$  veliké. Odchází s trusem hostitele. Dále se vyvíjí ve vnějším prostředí po dobu 3 – 4 měsíců a stává se infekční larvou ( $L_1$ ). Larva je požitá hostitelem. V žaludku dochází k porušení pólových zátek a líhnutí. Vývoj ( $L_2$ ,  $L_3$ ,  $L_4$ ) trvá dalších 5 týdnů a pak migruje do tlustého střeva ( $L_5$ ). Dospělec se živí krví.

Definitivním hostitelem jsou prasatovití, výjimečně i člověk. Infekce většinou probíhá bez příznaků. Pokud dojde k projevům infekce, patří k nim záněty sliznice střeva, krvácení, otoky, ztráta chuti k jídlu, dehydratace, nižší tepová a dechová frekvence (Volf & Horák 2007).

#### **Využití v terapii:**

I přesto, že je tento organismus pro člověka nepatogenní, využívají se UV zářením oslabená vajíčka TSO (= *Trichuris suis ova*). Je třeba opakovaná infekce cca každé dva týdny, aby se udržela larvální fáze infekce.

Ze studií plyne, že užití TSO jako terapie, by mohlo mít smysl u UC, kde byla zjištěna vysoká míra účinnosti a naopak nižší míra nežádoucích účinků. U CD nebyl významný rozdíl mezi výsledky pacientů s TSO a pacientů užívajících placebo.

Pro zhodnocení účinnosti terapie TSO byly shromážděny dosud dostupné informace a výsledky. Jelikož nejsou sjednoceny požadavky pro výběr pacientů, dávky TSO a pozorování po dobu 12 týdnů se zdá jako velmi krátké, nebyly vyvozeny žádné závěry.

### 1.4.1.3 Měchovec americký (*Necator americanus*)

„Hornická blednička“

Jde o parazita, který napadá člověka. Samci jsou 6 – 10 mm velcí, samice 8 – 12 mm. Jejich výskyt je většinou v Americe, ale byl již zavlečen i na další kontinenty, např. do Afriky.

Mají mohutnější ústní kapsulu, která slouží k přichycení na mukózu střeva, kde saje krev. Vývojový cyklus je přímý a je třeba teplota nad 21°C.

Nákaza je většinou perkutánní, jelikož infekční larvy L<sub>3</sub> nepřežijí průchod žaludkem. Možná je nákaza i intrauterinně a mateřským mlékem. Přes kůži se dostávají do krve a dále do srdce a plic. Vykašlány jsou larvy L<sub>4</sub>, které už žaludkem prochází až do tenkého střeva. Dospívají, kopulují a samice kladou tenkostěnná vajíčka, která odchází s trusem hostitele. Ve vnějším prostředí se vyvinou larvy, které opouští vaječné obaly a živí se bakteriemi (L<sub>1</sub> a L<sub>2</sub>), dokud nedospějí do L<sub>3</sub> stádia, kdy hledají dalšího hostitele.

Tento druh parazita využívá i tzv. „paratenického hostitele“ což je jakýsi přenašeč či rezervoár. Pomocí něho se nevyvíjí, ale čeká na vhodného hostitele. Například zvířecí měchovci mohou u člověka způsobit dermatitidu, která je následkem migrace v kůži – *larva migrans cutanea*.

Při migraci plícemi se objevuje kašel a bronchitida. Střevo postihuje krvácením, anémií a průjmem (Volf & Horák 2007).

#### **Využití v terapii:**

Využívají se larvy. Feary et al. (2010) využil několika dobrovolných pacientů. Zjistil, že 10 larev *Necator americanus* je jako infekční dávka dobře snášeno. Po podání vyšších dávek se objevila nevolnost, bolesti břicha, zvracení a průjem.

Croese v roce 2006 potvrdil jistou možnost pozitivního účinku infekce *N. americanus* u pacientů s CD, kdy právě infekce snížila měřený index aktivity onemocnění. Účinek byl navíc dlouhodobý. Byl zjištěn až 45 týdnů po infekci.

Výzkum probíhal i v oblasti alergie a astma, ale nedošlo k výrazně pozitivním účinkům.

#### 1.4.1.4 Krevnička střevní (*Schistosoma mansoni*)

„Střevní schistosomóza“

Gonochoristické motolice s výrazným pohlavním dimorfismem se vyskytují v Africe a ve Střední a Jižní Americe. Samci jsou menší, ale mohutnější a v rýze na ventrální straně těla drží drobnější samičku.

Po kopulaci klade samice vajíčka s typickým trnem v oblasti cév nebo přímo v tkáních hostitele. Způsobí zánět, který napomáhá k přesunu do lumenu střeva. Opouští hostitele se stolicí a jako obrvené miracidium hledá mezihostitele ve vodním prostředí. Využívá sporocysty a cercarie s rozvětveným ocáskem s vidličkou (furkocercarie).

Definitivního hostitele napadá perkutánně či pozřením spolu s infikovanou vodou. Odvrhne ocásek, dostává se do stadia schistosomuly a migruje do tlustého střeva nebo jater. Svléká povrchový gylokalix, který je silně imunogenní a tím se stává parazit méně atraktivním pro imunitní systém hostitele. Zajímavostí je zdvojená cytoplazmatická membrána tegumentu, která je ochranou před imunitním systémem během migrace v krevním řečišti.

Mezihostitelem jsou plži rodu *Biomphalaria*, Definitivním hostitelem je člověk, primáti, popřípadě hlodavci.

Nákaza přináší zdravotní komplikace jako je poškození tkání následkem vytvoření granulomů kolem vajíček parazita. Může se projevit portální fibróza nebo dokonce nádorové onemocnění (Volf & Horák 2007).

#### **Využití v terapii:**

Velkou výhodou při studium protizánětlivých schopností *Schistosoma mansoni* je fakt, že není třeba použít živou motolici. Imunitní reakci vyvolávají proteiny obsažené ve vajíčkách a to i v těch umrtvených.

Příkladem je oligosacharid LNFP III (lakto-N-fukopentóza). Th<sub>2</sub> odpověď zprostředkována B lymfocyty produkovaným IL-10 je dána právě přítomností LNFP III.

Smith et al. (2005) popsal chemokiny vázající protein smCKBP, který zatím jako jediný svého druhu, vykazuje protizánětlivé účinky.

Studován je i vliv *S. mansoni* na rozvoj diabetu I. typu. Byla zjištěna zvýšená produkce interleukinu a snížená hladina INF- $\gamma$ .

#### 1.4.1.5 Svalovec stočený (*Trichinella spiralis*)

„Trichinelóza“

Kosmopolitně rozšířený parazit savců (včetně člověka) a ptáků. Samci jsou 1,5 – 2 mm velcí a místo spikuly mají kloakální laloky. Samice bývá 1,3 – 3 mm velká.

Tento druh má zvláštní typ cyklu. Jde o biohelminty bez exogenní fáze, což znamená, že definitivní hostitel je zároveň i mezihostitelem.

Ovoviviparní samičky kladou larvy, které migrují střešní stěnou do krve a krví jsou rozneseny po celém těle. Cílem jsou dobře krvené příčně pruhované svaly – jazyk, žvýkácké svaly, bránice, mezižeberní svaly,... Tam vytvoří kolagenovou cystu ve svalových vlákních (syncytiích), která může být infekční v řádu let.

Ve svalech přečkává dobu, než ho pozře další hostitel. U člověka jde o konzumaci syrového či nedostatečně tepelně opračovaného masa. V žaludku hostitele se uvolní larvy, které přechází do tenkého střeva, kde pohlavně dospívají a rozmnožují se. Samice se zanořují do sliznice střeva a kladou larvy.

Mezi symptomy infekce může patřit ve střevech zánět sliznice nebo průjem. Usazováním se ve svalech dochází ke zvýšení tělesné teploty, bolestem a otokům svalů, poruchám hybnosti. V případě, že se parazit usadí v životně důležitém svalu, kde způsobí dysfunkci, vede infekce až ke smrti (Volf & Horák 2007).

#### **Využití v terapii:**

Prozatím testováno jen na zvířecích modelech. Využívá se přímé infekce parazitem, ale pracuje se i s látkami jím vylučovanými. Vše přineslo pozitivní výsledky.

Saunders et al. (2007) potvrdil pozitivní účinek infekce *T. spiralis* na léčbu diabetu I. typu. Zájem je i v oblasti studie zánětu dýchacích cest a astma (Sun et al. 2019).

#### 1.4.1.6 Hádě střešní (*Strongyloides stercoralis*)

„Strongyloidóza“

Drobný parazit obývající tropy a subtropy, kde je převážně vlhko a teplo, je asi 0,8 – 2,2 mm velký. Hostitelem je člověk nebo pes.

Charakteristicky parazitují pouze samice, které produkují mitotickou partenogenezí vajíčka. Z nich se vyvíjí L<sub>1</sub> – L<sub>3</sub> larvy s rhabditoidním hltanem.

Další vývoj je buď homogonický, kterým se vyvíjí larvy s filarioformním hltanem a tedy generace žijící paraziticky. Druhou možností je heterogonický vývoj, kdy dojde ke svleku na L<sub>4</sub> a generace bude volně žijící.

Volně žijící samice kladou vajíčka, která jsou infekční až 4 měsíce a ze kterých se líhne parazitická forma.

K infekci dochází perkutánně, přes krevní řečiště migrují do plic, jsou vykašlány a spolknuty. Možná je i infekce přes mateřské mléko. Dospívají v tenkém střevě. Je zde vysoké riziko autoinfekce, kdy se přes perianální sliznici dostávají vajíčka do krevního oběhu, do plic a do trávicí soustavy.

Vajíčka odchází s výkaly. Bývají asi 50 × 25 μm velká a uvnitř je larva ve tvaru U. Symptomy jsou dermatitida, v plicích může dojít ke krvácení, kašli až k zánětu dýchacích cest. V případě, že jde o lokalizaci ve střevě, dochází ke krvácení, průjmu, bolestem břicha a horečkám (Volf & Horák 2007).

#### **Využití v terapii:**

Je hlavním zájmem studií ohledně propustnosti střeva. Infekce *S. stercoralis* může propustnost střeva snižovat. Dle výzkumů u infikovaných dochází k abnormální funkci střevní peristaltiky a k sekreci hlenu ve střevech (Sipahi & Baptista 2017).

#### ***1.4.1.7 Heligmosomoides polygyrus***

Je kosmopolitně rozšířený organismus parazitující u hlodavců. Tělo je spirálovitě stočené, má červenou barvu a je 0,5 – 2 cm velké. Má přímý vývojový cyklus.

Práce s nimi je složitá, jelikož jsou úzce spojeny s definitivním hostitelem.

U myši dochází k infekci perorálně stádiem L<sub>3</sub>. Během následujících 24 hodin putuje do tenkého střeva, kde se zavrtává do mukózy. Zde probíhá další vývoj a následně se vrací do lumenu střeva. Dospělci se obtáčí kolem střevních klků, množí se a kladou vajíčka, která následně opouští hostitele s exkrementy.

Ve vnějším prostředí dochází k vývoji až do L<sub>3</sub> infekční larvy (Reynolds et al. 2012).

#### **Využití v terapii:**

Tento organismus produkuje množství látek, které mohou být využity pro imunomodulaci u pacientů s IBD. Je zkoumán i pro možnost vytvořit do budoucna antigen v podobě vakcíny.

Studie u myši IL-10<sup>-/-</sup>, u kterých byla spontánně rozvinuta kolitida spojená se zvýšenou produkcí INF- $\gamma$ . K léčbě byl použit piroxicam, který působí velmi rychle a má snížit rozsah zánětu.

Myši byly následně nakaženy *H. polygyrus*, což vedlo k rapidnímu poklesu závažnosti onemocnění. Důkazem je i snížená hladina INF- $\gamma$ .

Významným objevem je fakt, že infekce *H. polygyrus* pravděpodobně chrání střevo před rozvojem zánětu. Vědci podali myším pozitivním na *H. polygyrus* látku TNBS se záměrem vyvolat zánět. Výsledkem bylo výrazně menší poškození sliznice střeva (Reynolds et al. 2012).

#### 1.4.2 Nežádoucí účinky terapie helmintem

Terapie helmintem je velmi nadějnou možností, ale je třeba vzít v úvahu nežádoucí účinky. Kromě zmiňovaných potíží jako je nevolnost, bolesti břicha, průjem a zvracení, jsou tu další rizika spojená s fyziologickým vývojem hlístů.

Jedním z takových rizik je možné opuštění larev námi preferovaného místa. Nepředvídatelná migrace larev může způsobit vážné zdravotní potíže.

Bercik et al. (2010) popsal situace, kdy helminté ovlivňovali chování infikovaného jedince. Zaznamenány byly změny v CNS a nejspíš tím ovlivněné úzkostné stavy. Biochemické změny jako zvýšená hladina INF- $\gamma$  a TNF- $\alpha$ , změna metabolismu tryptofanu a kynureninu – to vše vedlo k depresím a úzkosti.

Také bylo zjištěno, že UV záření, kterým se snižuje životaschopnost TSO, nemusí být tak efektivní. Z vajíček se líhnou larvy, které dospívají a rozmnožují se. Ztrácí se přehled o dalším vývoji a přichází možné nakažení dalších lidí.

Rod *Schistosoma* zase může poškodit močový měchýř a játra. Někteří odborníci se navíc obávají, že infekce helmintem povede k oslabení imunity a tudíž bude pacient náchylnější k jinému onemocnění.

Kvůli přizpůsobení se prostředí hostitelského organismu, mohou helminté narušovat homeostázu buněk a přechýlit je k bujení onkologického směru. Byla zjištěna významná schopnost způsobovat neoplazie u krevničky močové (*Schistosoma haematobium*), tasemnice dlouhočlenné (*Taenia solium*), tasemnice kočičí (*Taenia taeniaeformis*) a *Spirometra mansonioides* (Maruszewska-Cheruiyot et al. 2018).

Nutno podotknout, že testování a nežádoucí účinky se sledují převážně na zvířecích modelech a proto to ještě zdaleka nemusí znamenat větší riziko pro člověka.



K zamyšlení je i to, že dosavadní léčba pomocí kortikoidů a imunosupresiv možná přináší daleko více negativních účinků než terapie helmintem.

### 1.4.3 Studie

#### 1) Summers 2003

Provedl dvě různé studie.

- V první byli pacienti jednorázově perorálně nakaženi 2500 TSO. Kontrola probíhala každých 14 dní po dobu 12 týdnů.
- Ve druhé studii bylo pacientům podáváno 2500 TSO každých 21 dní po dobu 28 týdnů
  - Výsledek nepřinesl žádné nežádoucí účinky; opakované dávky vedly ke zlepšení všech medikovaných pacientů

#### 2) Summers 2005

- Do studie bylo přihlášeno 29 pacientů s CD, kterým byla opakovaně každých 21 dní podána dávka 2500 životaschopných TSO po dobu 24 týdnů
  - Po 24 týdnech 79,3 % pacientů reagovalo na léčbu; 72,4 % bylo v remisi; nebyly hlášeny žádné vedlejší účinky

#### 3) Summers et al. 2005

- Studováno 59 pacientů s UC, kteří každé dva týdny dostali dávku 2500 TSO nebo placebo po dobu 12 týdnů
  - Nebyly zaznamenány žádné vedlejší účinky; reagovalo 42,3 % pacientů, kterým byla podána dávka TSO oproti 16,7 % pacientům, kteří užívali placebo

#### 4) Croese 2006

- Studie s pacienty s CD, kteří byli jednou či opakovaně naočkováni dávkou 25 -50 infekčních larev (L<sub>3</sub>) měchovce amerického (*N. americanus*)
  - Výsledky přinesly slibný remisní účinek, 7 z 9 pacientů hlásilo zlepšení, 2 pacienti naopak zhoršení; navíc byly evidovány vedlejší účinky jako mírné svědění, bolestivá enteropatie a eozinofilie

## 5) Elliott & Weinstock 2012

- Použil druhy *Heligmosomoides bakeri* a tenkohlavce prasečího (*T. suis*) u myši
  - Zjistil, že infekce poskytuje jistou protekci před IBD
- Pacienti s CD, nakaženi 2500 TSO
  - Po 6 týdnech nebyly zaznamenány nežádoucí účinky; zlepšení příznaků na několik měsíců
- Sledoval 3 pacienty s CD a 3 pacienty s UC, nakaženi TSO
  - Výsledkem bylo výrazné zlepšení až remise, bez vedlejších příznaků
- 29 pacientů s CD, dávka TSO každých 14 dní po dobu 24 týdnů
  - Bez vedlejších účinků, téměř 80 % pacientů mluvilo o zlepšení a 72 % bylo v remisi
- 54 pacientů s UC, polovina dostala dávku TSO, polovina placebo
  - Po 12 týdnech hlásilo zlepšení 43 % pacientů, kterým bylo podáno TSO oproti 17 % pacientů s placebem

## 6) Sandborn et al. 2013

- Součástí studie byli pacienti s CD; byla podána jednorázově dávka 500, 2500, 7500 TSO nebo placebo; pacienti sledováni po dobu 14 dnů a poté telefonicky 1, 3 a 6 měsíců po užití
  - Všechny dávky TSO byly dobře tolerovány bez hlášených krátkodobých či dlouhodobých nežádoucích účinků; velmi pozitivní zjištění, že jsou tolerovány různé dávky TSO a jsou tedy bezpečné

## 7) Sipahi & Baptista 2017

- 252 pacientů s CD, kteří dostávali každý den dávku 250, 2500, nebo 7500 TSO v 15 ml suspenzi; užíváno 12 týdnů
  - Bylo sledováno naprosto bezpečným způsobem, bez nežádoucích účinků; kladná imunologická odpověď sice byla závislá na dávce TSO, ale nebyl zaznamenán žádný relevantní účinek na vyvolání remise oproti užívání placebo

## 8) Huang et al. 2018

- Pacienti s UC; orální podání 2500 TSO, 2× týdně, po dobu 12 týdnů
  - Nebyl hlášen žádný závažný nežádoucí účinek, z lehčích nežádoucích účinků bylo zaznamenáno 22 případů -> 22 % ve skupině TSO, oproti 27,3 % ve skupině placebo
  - K remisi se přihlásilo 10,8 % nakažených TSO a 6,7 % s placebem

- Pacienti s UC; orální podání 7500 TSO, 2× týdně, po dobu 12 týdnů
  - Nebyl hlášen žádný závažný nežádoucí účinek, z lehčích nežádoucích účinků bylo zaznamenáno 22 případů -> 22 % ve skupině TSO, oproti 27,3 % ve skupině placebo
  - K remisi se přihlásilo 53,8 % nakažených TSO a 29 % s placebem
- Pacienti s CD, podáno TSO
  - Bylo hlášeno 39 případů nežádoucích účinků, z toho 7 případů vážných; u podání TSO mělo 52 % pacientů alespoň jeden nežádoucí účinek, avšak 40,7 % bylo v remisi; u placebo se vyskytl alespoň jeden nežádoucí účinek u 53,9 % pacientů a v remisi bylo 42,9 % z nich

## 9) Budoucí P28GST studie

V současné době probíhá nábor na tuto studii. Zkoumat se bude snášenlivost a bezpečnost proteinu P28GST (protein 28Kd glutation S transferáza). Jedná se o enzym produkovaný rodem *Schistosoma*.

Pravděpodobně je schopný potlačit zánět u pacientů s CD před a po resekci střeva. Protein má silné imunogenní a antioxidační účinky. Předpokládá se, že by mohl bránit recidivě onemocnění.

Studováno bude 24 pacientů s CD, kterým se bude 1× měsíčně injekčně podávat 100 µg P28GST po dobu 3 měsíců. (Sipahi & Baptista 2017)

## 10) ISCARE Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty; pod vedením Prof. MUDr. Milana Lukáše, CSc.

- Probíhá interní výzkum i klinická hodnocení. Interní výzkum financován převážně Nadačním fondem IBD-Comfort
- EpiCom – studie pod záštitou Evropské organizace pro Crohnovu chorobu a ulcerózní kolitidu (ECCO)
  - Dokumentuje rozdíly ve výskytu IBD mezi východními a západními zeměmi, zapojeno 28 států
- Klinická hodnocení – studie k ověření účinnosti a bezpečnosti léčby, dobrovolníci udělují souhlas, snaha získat nové léčebné postupy (ISCARE klinické centrum)

## Závěr

Hledání, co možná nejvhodnější možnosti léčby bude s největší pravděpodobností ještě dlouhodobá záležitost. Zatím se nepodařilo úplně objasnit funkci imunity během autoimunitních onemocnění. O to složitější je najít odpovědi ohledně léčby.

Někteří odborníci se domnívají, že řešením by bylo opět se naučit žít s danými parazity v symbióze. Ano, označuji tento stav jako symbiózu. Bylo publikováno mnoho důkazů o tom, že lidská imunita potřebuje být využívána. Dnešní způsob života ji nedovoluje využít svůj potenciál, a proto volí určitý způsob sebedestrukce.

Ve svém oboru si dovolím s trochou nadsázky přirovnat imunitní systém k jakémukoliv chovanému živočichovi. Nešťastný papoušek si začne škubat vlastní peří, nudící se tygři v zoologických zahradách podléhají stereotypnímu chování a nezaměstnaná imunita začne ničit svůj vlastní organismus.

Dříve naše tělo bylo určeno k tomu, aby bylo chráněno imunitou před různými mikroorganismy. My jsme se, možná bohužel, naučili eliminovat přirozený kontakt s nimi na úplné minimum.

Je celkem pochopitelné, že z psychologického hlediska je pro pacienty nepříjemná myšlenka, že se nechají dobrovolně nakazit parazitickými „červi“. Také není úplně vyřešena otázka kontroly vývoje helmintů v těle člověka.

Je zde tedy stále častěji zmiňovaná možnost využít pouze látky, které helminté vylučují.

Jistě zajímavá je myšlenka o udržení dobrého stavu střevní mikroflóry, což by mohlo vést ke zlepšení imunitních reakcí a snížení výskytu nejen IBD, ale všech autoimunitních onemocnění.

Zdravá střevní mikroflóra by mohla být odpovědí na mnoho otázek. Moje vlastní zkušenost z období chřipek a jiných viróz mě k tomuto názoru také přiklání. Na dotaz, co nejlépe užívat na posílení imunity mi lékařka doporučila pravidelné užívání kvalitních probiotik.

I Steindler (2000) využil aplikaci léčby pomocí *Lactococcus lactis*, aby podpořil produkci protizánětlivého IL-10. Pozitivní vliv byl zjištěn i u rodů *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* a *Clostridium*, které jsou součástí střevní mikroflóry a indukují T<sub>REG</sub>, které napomáhají vytvoření stabilního protizánětlivého prostředí.

Zdravotní potíže při autoimunitních chorobách jsou mimořádně nepříjemné, leckdy až vážné a život ohrožující. Lidstvo má před sebou ještě velké množství práce, zkoumání, snahy a nejspíš i sebezapření. Ne každý lidský pokrok musí být nutně krokem vpřed. Je čas změnit životní styl, pak nám možná budou dány odpovědi.

## Literatura

1. Abraham C, Cho JH. 2009. Inflammatory Bowel Disease. *New England Journal of Medicine* [online]. **361**(21), 2066-2078 [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.1056/NEJMra0804647. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra0804647>
2. Bercik P, Verdu EF, Foster JA, et al. 2010. Chronic Gastrointestinal Inflammation Induces Anxiety-Like Behavior and Alters Central Nervous System Biochemistry in Mice. *Gastroenterology* [online]. **139**(6), 2102-2112.e1 [cit. 2020-07-15]. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.063. ISSN 00165085. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508510010061>
3. Biedermann L, Zeitz J, Mwynyi J, et al. 2013. Smoking Cessation Induces Profound Changes in the Composition of the Intestinal Microbiota in Humans. *PLoS ONE* [online]. **8**(3) [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.1371/journal.pone.0059260. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0059260>
4. Biedermann T, Röcken M, Carballido JM. 2004. TH1 and TH2 Lymphocyte Development and Regulation of TH Cell-Mediated Immune Responses of the Skin. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* [online]. **9**(1), 5-14 [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.1111/j.1087-0024.2004.00829.x. ISSN 10870024. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15529746>
5. Brandtzaeg P, Haraldsen G, Rugtveit J. 1997. Immunopathology of human inflammatory bowel disease. *Springer Seminars in Immunopathology* [online]. **18**(4), 555-589 [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.1007/BF00824058. ISSN 0344-4325. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/BF00824058>
6. Britton J, Brown A, Feary J, et al. 2006. Dose-ranging study for trials of therapeutic infection with *Necator americanus* in humans. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* [online]. **75**(5), 914-920 [cit. 2020-07-11]. DOI: 10.4269/ajtmh.2006.75.914. ISSN 0002-9637. Dostupné z: <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.2006.75.914>
7. Cader MZ, Kaser A. 2013. Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation. *Gut* [online]. **62**(11), 1653-1664 [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303955. ISSN 0017-5749. Dostupné z: <http://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2012-303955>
8. Croese J. 2006. A proof of concept study establishing *Necator americanus* in Crohn's patients and reservoir donors. *Gut* [online]. **55**(1), 136-137 [cit. 2020-07-11]. DOI:

- 10.1136/gut.2005.079129. ISSN 0017-5749. Dostupné z: <http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gut.2005.079129>
9. ČESKÉ ILCO,z.s.: Co je stomie [online]. [cit. 2020-01-05]. Dostupné z: <https://www.ilco.cz/co-je-stomie-2/>
10. Dige A, Støy S, Rasmussen TK, et al. 2013. Increased levels of circulating Th17 cells in quiescent versus active Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis* [online]. 7(3), 248-255 [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.06.015. ISSN 18739946. Dostupné z: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-lookup/doi/10.1016/j.crohns.2012.06.015>
11. Elliott DE, Weinstock JV. 2012. Where are we on worms? *Current Opinion in Gastroenterology* [online]. 28(6), 551-556 [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283572f73. ISSN 0267-1379. Dostupné z: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001574-201211000-00003>
12. Elliott DE, Li J, Blum A, et al. 2003. Exposure to schistosome eggs protects mice from TNBS-induced colitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* [online]. 284(3), G385-G391 [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.1152/ajpgi.00049.2002. ISSN 0193-1857. Dostupné z: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpgi.00049.2002>
13. Ewaschuk JB. 2006 Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology* [online]. 12(37) [cit. 2020-07-11]. DOI: 10.3748/wjg.v12.i37.5941. ISSN 1007-9327. Dostupné z: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v12/i37/5941.htm>
14. Feary JR, Venn AJ, Mortimer K, et al. 2010. Experimental hookworm infection: a randomized placebo-controlled trial in asthma. *Clinical & Experimental Allergy* [online]. 40(2), 299-306 [cit. 2020-07-16]. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03433.x. ISSN 09547894. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2222.2009.03433.x>
15. Filyk HA, Osborne LC. 2016. The Multibiome: The Intestinal Ecosystem's Influence on Immune Homeostasis, Health, and Disease. *EBioMedicine* [online]. 13, 46-54 [cit. 2020-07-12]. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.10.007. ISSN 23523964. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352396416304625>
16. Hadis U, Wahl B, Schulz O, et al., 2011. Intestinal Tolerance Requires Gut Homing and Expansion of FoxP3+ Regulatory T Cells in the Lamina Propria. *Immunity* [online]. 34(2), 237-246 [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.01.016. ISSN

10747613.

Dostupné

z:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1074761311000379>

17. Hedl M, Abraham C. 2011. Secretory Mediators Regulate Nod2-Induced Tolerance in Human Macrophages. *Gastroenterology* [online]. **140**(1), 231-241 [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.09.009. ISSN 00165085. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508510013259>
18. Huang X, Zeng LR, Chen FS, et al. 2018. Trichuris suis ova therapy in inflammatory bowel disease. *Medicine* [online]. **97**(34) [cit. 2020-07-09]. DOI: 10.1097/MD.00000000000012087. ISSN 0025-7974. Dostupné z: <http://journals.lww.com/00005792-201808240-00119>
19. ISCARE klinické centrum: Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty; pod vedením Prof. MUDr. Milana Lukáše, CSc. [online]. [cit. 2020-07-13]. Dostupné z: <https://www.iscare.cz/ibd>
20. Jonkers D, Stockbrügger R,. 2017. Probiotics and Inflammatory Bowel Disease. *Journal of the Royal Society of Medicine* [online]. **96**(4), 167-171 [cit. 2020-07-12]. DOI: 10.1177/014107680309600403. ISSN 0141-0768. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/014107680309600403>
21. Kawada M. 2007. Insights from advances in research of chemically induced experimental models of human inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology* [online]. **13**(42) [cit. 2020-07-11]. DOI: 10.3748/wjg.v13.i42.5581. ISSN 1007-9327. Dostupné z: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/13/5581.asp>
22. Khan AR, Fallon PG. 2013. Helminth therapies: Translating the unknown unknowns to known knowns. *International Journal for Parasitology* [online]. **43**(3-4), 293-299 [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.1016/j.ijpara.2012.12.002. ISSN 00207519. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0020751912003189>
23. Kokešová A, Frolová L, Kverka M, et al. 2006. Oral administration of probiotic bacteria (E. coli nissle, E. coli O83, Lactobacillus casei) influences the severity of dextran sodium sulfate-induced colitis in BALB/c mice. *Folia Microbiologica* [online]. **51**(5), 478-484 [cit. 2020-07-11]. DOI: 10.1007/BF02931595. ISSN 0015-5632. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/BF02931595>
24. Lukáš M. 2019. *Pokroky v diagnostice a léčbě idiopatických střevních zánětů*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7492-453-8

25. Mann ER. 2014. Intestinal antigen-presenting cells in mucosal immune homeostasis: Crosstalk between dendritic cells, macrophages and B-cells. *World Journal of Gastroenterology* [online]. **20**(29) [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.9653. ISSN 1007-9327. Dostupné z: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i29/9653.htm>
  
26. Maruszevska-Cheruiyot M, Donskow-Łysoniewska K, Doligalska M. 2018. Helminth therapy: Advances in the use of parasitic worms against Inflammatory Bowel Diseases and its challenges. *Helminthologia* [online]. **55**(1), 1-11 [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.1515/helm-2017-0048. ISSN 1336-9083. Dostupné z: <https://www.degruyter.com/doi/10.1515/helm-2017-0048>
  
27. Melon A, Wang A, Phan V, et al. 2010. Infection with *Hymenolepis diminuta* Is More Effective than Daily Corticosteroids in Blocking Chemically Induced Colitis in Mice. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* [online]. **2010**, 1-7 [cit. 2020-07-11]. DOI: 10.1155/2010/384523. ISSN 1110-7243. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2010/384523/>
  
28. Niewiadomski O, Studd C, Wilson J, et al. 2016. Influence of food and lifestyle on the risk of developing inflammatory bowel disease. *Internal Medicine Journal* [online]. **46**(6), 669-676 [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.1111/imj.13094. ISSN 14440903. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/imj.13094>
  
29. Okayasu I, Hatakeyama S, Yamada M, et al. 1990. A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice. *Gastroenterology* [online]. **98**(3), 694-702 [cit. 2020-07-11]. DOI: 10.1016/0016-5085(90)90290-H. ISSN 00165085. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/001650859090290H>
  
30. Pacientská organizace Pacienti IBD z. s.: Crohnova choroba [online]. [cit. 2020-06-20]. Dostupné z: <https://www.crohn.cz/crohnova-choroba>
  
31. Pacientská organizace Pacienti IBD z. s.: Ulcerózní kolitida [online]. [cit. 2020-01-05]. Dostupné z: <https://www.crohn.cz/ulcerozni-kolitida>
  
32. Rescigno M, Di Sabatino A. 2009. Dendritic cells in intestinal homeostasis and disease. *Journal of Clinical Investigation* [online]. **119**(9), 2441-2450 [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.1172/JCI39134. ISSN 0021-9738. Dostupné z: <http://www.jci.org/articles/view/39134>
  
33. Reynolds LA, Filbey KJ, Maizels RM. 2012. Immunity to the model intestinal helminth parasite *Heligmosomoides polygyrus*. *Seminars in Immunopathology* [online]. **34**(6), 829-846 [cit. 2020-07-11]. DOI: 10.1007/s00281-



012-0347-3. ISSN 1863-2297. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00281-012-0347-3>

34. Řežábková L, Brabec J, Jirků M, et al. 2019. Genetic diversity of the potentially therapeutic tapeworm *Hymenolepis diminuta* (Cestoda: Cyclophyllidea). *Parasitology International* [online]. **71**, 121-125 [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.1016/j.parint.2019.04.009. ISSN 13835769. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1383576918302800>
35. Sandborn WJ, Elliott DE, Weinstock JV, Summers PW, et al. 2013. Randomised clinical trial: the safety and tolerability of *Trichuris suis* ova in patients with Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* [online]. **38**(3), 255-263 [cit. 2020-07-15]. DOI: 10.1111/apt.12366. ISSN 02692813. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.12366>
36. Saunders KA, Raine T, Cooke A, et al. 2007. Inhibition of Autoimmune Type 1 Diabetes by Gastrointestinal Helminth Infection. *Infection and Immunity* [online]. **75**(1), 397-407 [cit. 2020-07-13]. DOI: 10.1128/IAI.00664-06. ISSN 0019-9567. Dostupné z: <https://IAI.asm.org/content/75/1/397>
37. Sipahi AM, Baptista DM. 2017. Helminths as an alternative therapy for intestinal diseases. *World Journal of Gastroenterology* [online]. **23**(33), 6009-6015 [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.3748/wjg.v23.i33.6009. ISSN 1007-9327. Dostupné z: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i33/6009.htm>
38. Smith P, Fallon RE, Mangan NE, et al., 2005. *Schistosoma mansoni* secretes a chemokine binding protein with antiinflammatory activity. *Journal of Experimental Medicine* [online]. **202**(10), 1319-1325 [cit. 2020-07-11]. DOI: 10.1084/jem.20050955. ISSN 1540-9538. Dostupné z: <https://rupress.org/jem/article/202/10/1319/52775/Schistosoma-mansoni-secretes-a-chemokine-binding>
39. Spencer HC, Kappus KD, Lundgren RG, et al. 1994. Intestinal Parasitism in the United States: Update on a Continuing Problem. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* [online]. **50**(6), 705-713 [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.4269/ajtmh.1994.50.705. ISSN 0002-9637. Dostupné z: <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.1994.50.705>
40. Steidler L. 2000. Treatment of Murine Colitis by *Lactococcus lactis* Secreting Interleukin-10. *Science* [online]. **289**(5483), 1352-1355 [cit. 2020-07-11]. DOI: 10.1126/science.289.5483.1352. ISSN 00368075. Dostupné z: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.289.5483.1352>

41. Strachan D. Family size, infection and atopy: the first decade of the 'hygiene hypothesis'. *Thorax* [online]. **55**(90001), 2S-10 [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.1136/thorax.55.suppl\_1.S2. ISSN 00406376. Dostupné z: [http://thorax.bmj.com/cgi/doi/10.1136/thorax.55.suppl\\_1.S2](http://thorax.bmj.com/cgi/doi/10.1136/thorax.55.suppl_1.S2)
42. Summers RW. 2005. Trichuris suis therapy in Crohn's disease. *Gut* [online]. **54**(1), 87-90 [cit. 2020-07-12]. DOI: 10.1136/gut.2004.041749. ISSN 0017-5749. Dostupné z: <http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gut.2004.041749>
43. Summers RW, Elliott DE, Urban JF, et al. 2005. Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: A randomized controlled trial. *Gastroenterology* [online]. **128**(4), 825-832 [cit. 2020-07-12]. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.01.005. ISSN 00165085. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508505000259>
44. Summers RW. 2003. Trichuris suis seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. *The American Journal of Gastroenterology* [online]. **98**(9), 2034-2041 [cit. 2020-07-12]. DOI: 10.1016/S0002-9270(03)00623-3. ISSN 00029270. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002927003006233>
45. Sun S, Li H, Yuan Y, et al., 2019. Preventive and therapeutic effects of Trichinella spiralis adult extracts on allergic inflammation in an experimental asthma mouse model. *Parasites & Vectors* [online]. **12**(1) [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.1186/s13071-019-3561-1. ISSN 1756-3305. Dostupné z: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-019-3561-1>
46. Toman M. 2000. Veterinární imunologie. Praha: Grada. ISBN 80-7169-727-3
47. Trojan S. 2003. Lékařská fyziologie. Vyd. 4., přeprac. a dopl. Praha: Grada. ISBN 8024705125
48. Varyani F, Fleming JO, Maizels RM. 2017. Helminths in the gastrointestinal tract as modulators of immunity and pathology. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* [online]. **312**(6), G537-G549 [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.1152/ajpgi.00024.2017. ISSN 0193-1857. Dostupné z: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpgi.00024.2017>
49. Volf P, Horák P. 2007. *Paraziti a jejich biologie*. Praha: Triton. ISBN 978-80-738-7008-9.
50. Watanabe T. 2005. NOD2 regulation of Toll-like receptor responses and the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut* [online]. **54**(11), 1515-1518 [cit. 2020-06-20].

DOI: 10.1136/gut.2005.071795. ISSN 0017-5749. Dostupné z:  
<http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gut.2005.071795>

51. Weinstock JV. 2012. The worm returns. *Nature* [online]. **491**(7423), 183-185 [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.1038/491183a. ISSN 0028-0836. Dostupné z:  
<http://www.nature.com/articles/491183a>
52. Weinstock JV. 2015. Do We Need Worms to Promote Immune Health? *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* [online]. **49**(2), 227-231 [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.1007/s12016-014-8458-3. ISSN 1080-0549. Dostupné z:  
<http://link.springer.com/10.1007/s12016-014-8458-3>
53. Weinstock JV, Elliott DE. 2013. Translatability of helminth therapy in inflammatory bowel diseases. *International Journal for Parasitology* [online]. **43**(3-4), 245-251 [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.1016/j.ijpara.2012.10.016. ISSN 00207519. Dostupné z:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0020751912002962>
54. Wilson MS, Maizels RM. 2004. Regulation of Allergy and Autoimmunity in Helminth Infection. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* [online]. **26**(1), 35-50 [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.1385/CRIAI:26:1:35. ISSN 1080-0549. Dostupné z:  
<http://link.springer.com/10.1385/CRIAI:26:1:35>
55. Wirtz S, Neurath M. 2007. Mouse models of inflammatory bowel disease. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. **59**(11), 1073-1083 [cit. 2020-07-11]. DOI: 10.1016/j.addr.2007.07.003. ISSN 0169409X. Dostupné z:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X07001755>
56. Xia CM. 2011. Schistosoma japonicum ova maintains epithelial barrier function during experimental colitis. *World Journal of Gastroenterology* [online]. **17**(43) [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.3748/wjg.v17.i43.4810. ISSN 1007-9327. Dostupné z:  
<http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v17/i43/4810.htm>
57. Zhao Y, Zhang S, Jiang L, et al. 2009. Preventive effects of Schistosoma japonicum ova on trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis and bacterial translocation in mice. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* [online]. **24**(11), 1775-1780 [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05986.x. ISSN 08159319. Dostupné z:  
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1746.2009.05986.x>