

„Quo vadis, vermis?“ Kam směřuje helmintoterapie II.

V předchozím dílu jsme shrnuli poznatky ohledně vzniku a aktuálního stavu helmintoterapie jako stále se rozvíjející strategie biologické léčby *sensu lato* (Živa 2020, 6: 285–287). V této části se budeme zabývat fakty, která vedla k užšímu výběru aktuálně používaných terapeutických parazitických červů (helmin-tů), jejich výhodami i případnými nevýhodami. Následně se pokusíme nastínit aspekty, které zatím omezují použití jiných helmin-tů, a také perspektivy, jimiž by se helmintoterapie a její výzkum mohly ubírat. To vše s důrazem především na směr cílený na přímé užívání živých červů, což je momentálně jediná dostupná léčebná metoda pro pacienty s chronickými onemocněními. Právě užívání živých červů vyvolává pochybnosti, obavy, a někdy dokonce „odpor“, což je ale logické a pochopitelné. Přesto doufáme, že se nám podaří osvětlit jak rizika, tak zejména přínosy tohoto perspektivního způsobu léčby.

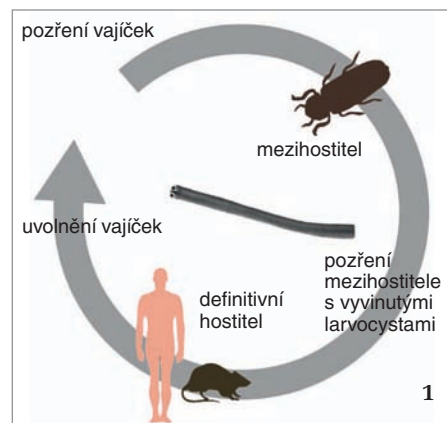
Existuje ideální helmin-t?

Tento dotaz si pokládají odborníci v rámci helmintoterapie neustále, a přesto je to sporná záležitost. V minulosti se volba tzv. ideálního terapeutického červa vyvozovala především z jeho biologických vlast-

ností, od kterých se později odvíjela kritéria vhodnosti pro účely hledání dalších kandidátů. Tato kritéria zdůrazňují vlastnosti, jako jsou velmi nízká (nejlépe nulová) patogenita pro člověka, životní cyklus bez migrace nebo jen s minimální migrací

Tab. 1 Shrnutí výhod a nevýhod terapeutických červů na základě dostupných informací. CIAD (Chronic Inflammation-Associated Diseases) – chronická onemocnění spojená se zánětem, HDCs (*Hymenolepis diminuta* cysticercooids) – cysticercoidi tasemnice krysí, NA (*Necator americanus*) – měchovec lidský, TSO (*Trichuris suis* OVA) – vajíčka tenkohlavce prasečího, TTO (*T. trichiura* OVA) – vajíčka t. lidského. Upraveno podle: K. Sobotková a kol. (2019)

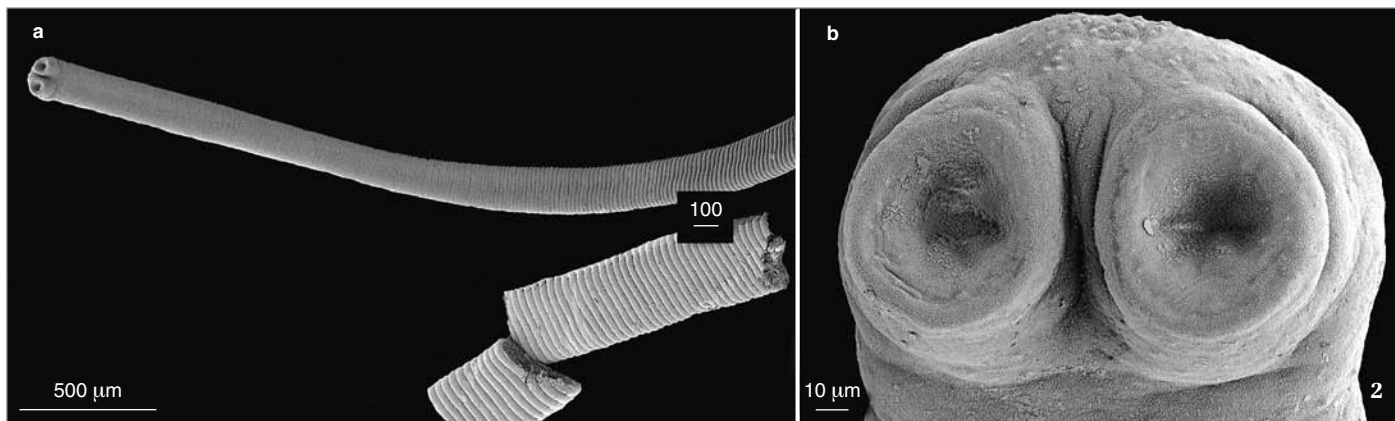
Název	Výhody	Nevýhody
TSO	Nepřenosný mezi jedinci, vysoká účinnost pro mnoho CIAD, optimalizované dávkování (2 500 až 5 000 vajíček každé dva týdny), minimální nepříznivé účinky, dlouhodobá skladovatelnost, lokalizace v tlustém střevě.	Potřeba vysokých dávek (2 500 vajíček nebo více), nutnost časté rekolonizace pro trvalý účinek, nákladná kultivace, vysoká cena.
TTO	Účinnost 50 %, ale omezené spektrum CIAD, snadná a levná kultivace, dlouhodobá kolonizace (až čtyři roky), nižší cena, dlouhodobá skladovatelnost, lokalizace v tlustém střevě.	Přenosný mezi lidmi s rizikem rozšíření do vnějšího prostředí, člověk je přirozený hostitel, obtížná kontrola kolonizace organismu, silnější nepříznivé účinky.
NA	Účinnost se pohybuje mezi 40 až 90 % v závislosti na závažnosti CIAD, snadná a levná kultivace, dlouhodobá kolonizace (jeden až dva roky), dlouhodobá skladovatelnost, lokalizace v tlustém střevě, nižší cena.	Přenosný mezi lidmi s rizikem rozšíření do vnějšího prostředí, silné nepříznivé účinky (při migraci larev první dva týdny po inokulaci, možná anémie během dlouhodobé kolonizace).
HDCs	Vysoká účinnost pro široké spektrum CIAD, nepřenosné mezi lidmi, snadná a levná kultivace, žádné nebo mírné nepříznivé účinky, lokalizace v tlustém střevě, nižší cena.	Nutnost časté rekolonizace pro trvalý účinek, krátkodobá skladovatelnost.



uvnitř lidského organismu, nezbytnost lokalizace v trávicím traktu (pro snadnější odstranění helminta v případě nutnosti), minimální možnost šíření v okolním prostředí a také snadná kultivace ve standardizovaných podmínkách. S rozvojem komerční distribuce terapeutických helmin-tů a rostoucím počtem jejich uživatelů začaly vystupovat i další aspekty, které je potřeba brát v potaz, zejména pak ve vztahu k pacientovi. Pro připomenutí, v současnosti k terapeutickým helmin-tům patří tenkohlavci prasečí a lidský (*Trichuris suis* a *T. trichiura*; komerční názvy TSO a TTO), měchovec lidský (*Necator americanus*, NA) a tasemnice krysí (*Hymenolepis diminuta*, HDCs).

Jednou z důležitých podmínek pro „ideálního“ helmin-ta je možnost tzv. domestikace. Přesněji řečeno, možnost daného červa bez větších potíží kultivovat a udržovat v řízených podmínkách, následně produkovat stadia potřebná pro inokulaci pacienta. Neoptimálnější je situace, kdy lze „kopírovat“ přirozený životní cyklus červa v laboratoři. V případě současných terapeutických helmin-tů tato domestikace vyžaduje buď přímo lidského hostitele kvůli vysoce vyhraněné hostitelské specifitě červa (např. měchovce lidského a tenkohlavce lidského), nebo člověka zahrnují pouze jako náhodného hostitele a jejich udržení v kultuře je tudíž založeno na původním, resp. přirozeném hostiteli či hostitelích. Např. domestikace tenkohlavce prasečího vyžaduje prase domácí (*Sus domesticus*), případně tasemnice krysí (obr. 1 a 2) zase potkany (*Rattus norvegicus*) jako definitivního hostitele a potemníka moučného (*Tenebrio molitor*) jako mezihostitele. Podstatným aspektem je, že ani jeden z posledních dvou jmenovaných v lidském střevě nedospěje a přežívá jen velmi krátkou dobu.

Pro samotné uživatele je zřejmě nejdůležitější informací, že právě od náročnosti domestikace se následně odvíjí i cena komerčních preparátů. Třeba produkce nejznámějšího terapeutického červa, tenkohlavce prasečího, je velice drahá kvůli nutnosti jeho udržování v chovech prasat prostých určitých patogenů (SPF, specific pathogen free), aby nedocházelo k přenosu případných patogenů na člověka, a náročné izolaci vajíček z prasečích exkrementů, samozřejmě za velmi přísných hygienických podmínek. Z tohoto důvodu cena přípravku (TSO) dosahuje několika stovek eur. Celková částka za léčbu potom činí až několik tisíc eur kvůli nutnosti



1 Životní cyklus tasemnice krysů (*Hymenolepis diminuta*) v laboratorních podmínkách, kde se jako mezipřenositel využívá potměnkou moučnou (*Tenebrio molitor*) a jako definitivní hostitel potkan (*Rattus norvegicus*). Podle: L. Řežábková a kol. (2019) upravila R. Bošková

2 Dospělce tasemnice krysů z experimentálně infikovaných potkanů – článkované tělo (strobila, a) a detail hlavičky z dorzoventrálního pohledu (skolex, b). Snímek ze skenovacího elektronového mikroskopu.

Foto R. Kuchta (Řežábková a kol. 2019)

3 Znázornění kritérií vhodnosti terapeutických červů, případně dalších kandidátů. Podle: K. Sobotková a kol. (2019), upraveno

opakovaného užívání TSO pro dosažení požadovaného účinku, a to ve dvoutýdenních intervalech po dobu několika měsíců nebo i déle. Naopak u ostatních terapeutických helmintů (NA, TTO a HDCs) je cena díky jejich snadnější kultivaci příznivější a pohybuje se v rozmezí od 250 do 750 amerických dolarů v závislosti na počtu dávek. V případě HDCs se finanční nákladnost celé léčebné kúry také odvíjí od nutnosti opakovaného užívání, ale na rozdíl od TSO stojí řádově méně (roční kúra vyjde zhruba na 1 200 liber). Všechny okolnosti kolem životních cyklů, domestikace a komerční ceny pro uživatele výrazně znesnadňují hledání dalších vhodných

kandidátů. V tomto bodě většinou dojde na diskuzi o výhodách a možnostech druhého přístupu helmintoterapie – pomocí účinných látek získaných z červů. I to má však své zádrhele (blíže popsáno ve výše citovaném prvním dílu našeho článku).

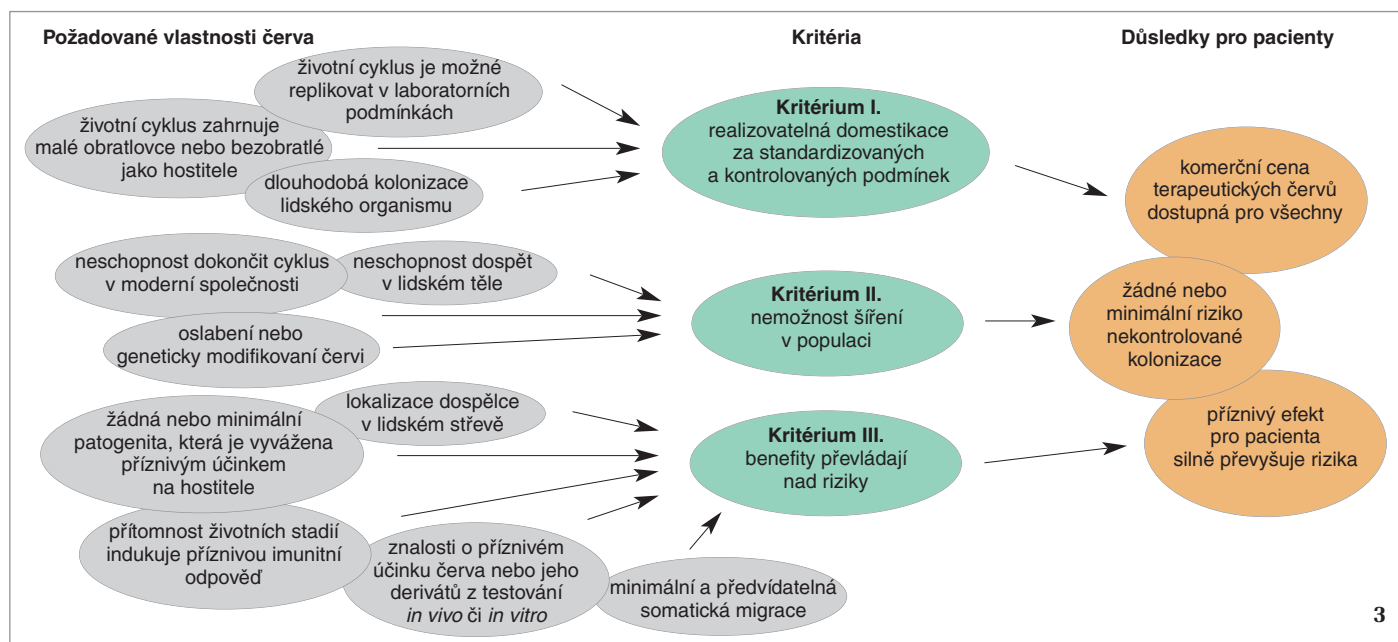
Dalším důležitým kritériem je nezbytnost zabránění spontánnímu přenosu terapeutických červů do prostředí, aby nedocházelo k nechtěné infekci a kolonizaci dalších jednotlivců. Kritérium splňují jen dva helminti – tenkohlavce prasečí a tasemnice krysů, protože v lidském střevě většinou nedospívají. V případě měchovce a tenkohlavce lidského je situace poněkud složitější, jejich kultivace probíhá striktně v lidském střevě. Avšak při dodržení hygienických standardů naprosto běžných v moderní společnosti je riziko přenosu jen minimální. Navíc se od užívání tenkohlavce lidského v současnosti ustupuje, a to z více důvodů, jak si ukážeme dále.

Každého terapeutického červa (případně další kandidáty) musíme hodnotit z jednoduchého, ale pragmatického pohledu – podle poměru přínosů a rizik. Každý z nich má výhody i nevýhody (viz tab. 1). V praxi to znamená zvážit, zda přínosy při užívání nějakého červa pro léčbu určitého chronického zánětlivého onemocnění převažují nad riziky. Takové zhodnocení je ale možné jen na základě klinických studií. Zmiňovaný aspekt bývá často diskutován v případě měchovce amerického, který je zatím terapeuticky neúčinnější ze všech

čtyř helmintů pro léčbu nejrozličnějších alergií respiračního aparátu či astmatu. V tomto případě přicházejí v úvahu dvě hlavní rizika – možnost šíření měchovce v populaci a migrace jeho larválních stádií uvnitř lidského organismu. Obě rizika jsou však víceméně řešitelná jeho použitím v přísně kontrolovaných dávkách. Přesně stanovené počty larev (zhruba do 50 kusů) v dávce pro inokulaci pacienta zabrání silnějším a dlouhodobějším projevům vedlejších příznaků. Velkou předností je na druhou stranu vysoká účinnost a také nižší cena. Právě migrace larev tkáněmi přímo aktivuje protizánětlivý mechanismus potřebný pro terapeutický účinek. Naopak u tenkohlavce prasečího a tasemnice krysů jsou rizika z tohoto pohledu minimální. V případě tenkohlavce lidského se usoudilo, že převažují spíše rizika, a tak se od jeho použití ustupuje. U dalších červů, kteří byli sledováni v klinických studiích jako náhodné kolonizace, silně převládají rizika vyšší patogenity a velmi snadného přenosu. Jde o škrkavku lidskou (*Ascaris lumbricoides*), roupu dětskou (*Enterobius vermicularis*), háďě střevní (*Strongyloides stercoralis*) a tasemnici dětskou (*Hymenolepis nana*). Další helminti byli testováni jen v experimentálních modelech, a tudíž je obtížnější toto kritérium vyhodnotit.

Perspektivy helmintoterapie

Přestože se tento léčebný přístup dostává stále více do popředí jako jedna z možností



řešení mnohých chronických onemocnění spojených se zánětem, ve skutečnosti zůstává řada otázek zcela nedotčena. A to i v případě relativně ideálního helminta, kterým je tasemnice krysí. Přes mnoho pozitivních vlastností a faktů – její příznivý účinek byl zaznamenán na širokém spektru onemocnění s minimálními vedlejšími dopady, účinnost je většinou nad 60 %, biologické vlastnosti splňují všechna kritéria vhodnosti a zároveň je finančně relativně dostupná – její použití stále není univerzální. Je zřejmé, že helmintoterapie se dosud potýká s mnoha úskalími a není aktuálně snadno dostupná případným uživatelům. V tuto chvíli lze jen obtížně posoudit, jakou cestou se ve výzkumu dále ubírat. Jednou z možností je systematické hledání dalších potenciálních kandidátů (obr. 3). Není to ale úplně triviální cesta vzhledem k počtu červů schopných kolonizovat jak člověka, tak jiné živočichy. Druhým přístupem by mohlo být hledání

možností využití genetických modifikací (např. začlenění letálních nebo dominantních genů), ozařování s cílem oslabit či sterilizovat dospělé helminty nebo selektovat a využít jen jedno pohlaví. To by přicházelo v úvahu zejména u červů hostitelsky specifických pro člověka, u kterých byl již zaznamenán příznivý účinek na zánětlivá onemocnění, ale zatím rizika (zdravotní nebo epidemiologická) převažují nad benefity. Jedním z nich je právě roup dětský, u něhož byl – většinou náhodně – prokázán pozitivní efekt na střevní záněty (nepublikovaná data) a revmatoidní artritidu. Velkými riziky spojenými s jeho nasazením jsou však snadné šíření v prostředí – má rychle se vyvíjející infekční stadia (v řádu hodin), riziko autoinfekce – nakažený jedinec může sám sebe znovu infikovat, dále nepříjemné dopady kolonizace na lidský organismus (svědění kolem análního otvoru, bolesti břicha, průjem, psychická podrážděnost apod.), a nakonec je třeba zmí-

nit obtíže s odstraněním roupů v důsledku rezistencí na antihelmintika.

Co říci na závěr? Helmintoterapie je náročný, ale slibný obor, který je stále v plenkách a dosud nebyl řešen systematicky. Doufejme, že v budoucnu se mu dostane více prostoru a pozornosti a stane se tak vzrušujícím odvětvím biomedicínského výzkumu a pomocníkem při zdravotních nesnázích člověka.

Laboratoř K. Jirků spolupracuje na výzkumu helmintoterapie s laboratoří W. Parkera (Duke University, USA), za přispění projektu na podporu české a americké spolupráce (LTAUSA19008) v rámci programu INTER-EXCELLENCE, vedeného Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy ČR.

Seznam použité literatury uvádíme na webové stránce Živy.

Ondřej Koukol, Danny Haelewaters

Laboulbeniales – nejprapodivnější houboví paraziti

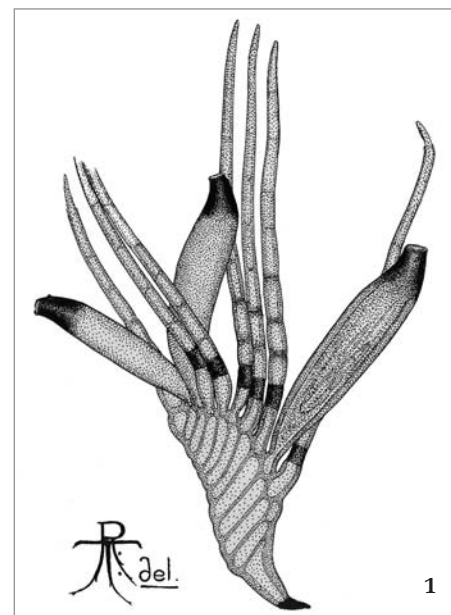
Parazitismus u hub vyžaduje řadu adaptací. Na rozdíl od ostatních organismů u nich nenacházíme vznik specializovaných orgánů, spíše přizpůsobení na úrovni specializovaných hyfálních útvarů pro příjem živin nebo vylučování specifických chemických látek do napadeného hostitele a povrchové molekuly na buněčné stěně chránící před jeho imunitní odpovědí. Častá je také redukce jak na úrovni morfologie hyf a spor, tak buněčných organel (např. modifikace mitochondrií u mikrosporidií). Naopak poměrně neobvyklá je celková přestavba tělního plánu, díky které výsledný organismus ani vzdáleně nepřipomíná své nejbližší, nepatogenní příbuzné. Přesně to se ale stalo u dvou blízkých příbuzných evolučních linií hub vřeckovýtrusných (Ascomycota), konkrétně u zástupců dvou řádů třídy Laboulbeniomycetes.

Mnoho podivnosti pro nic

Nevelká, ale o to zajímavější třída Laboulbeniomycetes obsahuje v současnosti tři řády a dvě linie nejasného zařazení. Zástupci řádu Pyxidiorphorales jsou fenotypem celkem podobní ostatním houbám, byť mají i oni několik zajímavých adaptací a budou v tomto článku souhrnně označeny jako labulbenie (obr. 2). České pojmenování roztrpenky, jehož autorem je Jan Máca (2003), bychom raději nepoužívali a vycházíme z odborného názvu. Ten odkazuje na francouzského lékaře a entomologa Josepha Alexandra Laboulbèna (1825–1898),

který byl mezi prvními, kdo ve 40. letech 19. století pozorovali labulbenie, ačkoli ani on je ještě nepovažoval za parazitické organismy, natož houby.

Labulbenie jsou paraziti členovců, především hmyzu, dále roztočů, mnohonožek a několika druhů sekáčů. Patří mezi obligátní biotrofní parazity čili organismy, které své hostitele nezabíjejí a jsou na nich plně závislé; nemají žádnou volně žijící fázi. Mohli bychom je tak připodobnit k jiným parazitickým skupinám hub, např. rzím nebo padlí. Stejně jako ony bývají často vázány na konkrétní druh hostitele, na který se rozšiřují pomocí spor, v případě labulbenií výhradně askosporami. Na rozdíl od nich však labulbenie netvoří hyfy a mycelium, a to ani v redukované podobě. Nemají ani žádné kvasinkovité stadium (vznikající pučením z askospor), známé např. u biotrofních parazitických kadeřavek



(zástupců pododdělení Taphrinomycotina hub vřeckovýtrusných). Dvoubuněčné askosporý labulbenií se dělí zcela unikátně v přesně daném plánu a ve všech směrech (tedy zcela odlišně od prodlužovacího růstu hyf). Výsledkem je stélka z několika stovek až tisíců buněk tvořená protáhlou plodnicí (perithecium) s vrcholovým otvorem čili ostiolem, sterilní bazální částí neboli nosičem (receptakulum) a případnými vláknitými přívěsky. K hostiteli je plodnice přichycena pouze v jednom místě přichytným štítkem na bázi receptakula (obr. 3). Tento štítek je patrný už na askospoře jako tmavá lepkavá skvrna na jednom konci.

Historie plná omylů

Cesta ke správnému taxonomickému zařazení labulbenií byla od počátku velmi trnitá. První přírodovědci, kteří pozorovali tyto podivné organismy v první polovině 19. století, je zpočátku považovali za abnormální chlupy. Když poznali, že nejde o součást těla členovců, řadili je mezi parazitické rostliny nebo červy. Zcela mylné zařazení bylo posléze vystřídáno dalším