

Prace przeglądowe

Hormony a odporność przeciw pasożytniczym pierwotniakom typu Apicomplexa¹

Hormones and immunity to parasitic apicomplexans

Henryka Długońska, Katarzyna Dzitko

Zakład Immunoparazytologii, Katedra Immunologii i Biologii Infekcyjnej, Uniwersytet Łódzki, ul. Banacha 12/16, 90-237 Łódź; E-mail: hdlugo@biol.uni.lodz.pl

ABSTRACT. Several studies revealed a close functional relations between the immune, nervous and endocrine systems which communicate between each other using the common mediators and their receptors. The immune cells not only receive signals from the endocrine system but also produce numerous hormones, usually after stimulation with antigens including parasites antigens. On the other hand, parasites are able to exploit hormonal microenvironment within the host to establish an infection and avoid the eradication by evolving receptors for host hormones. Some parasites produce also steroid hormones and alter host hormones levels. Increasing numbers of prophylaxis and therapy procedures involve hormones as main or supplementary components (e.g., estrogens, dexamethasone or insulin). The aim of this paper is to present new literature data concerning the immunomodulatory effect of selected hormones in infections caused by two parasitic apicomplexans: *Toxoplasma gondii* and *Plasmodium* spp. In addition to sex- and pregnancy- associated hormones which determine dimorphic immune responses in females versus males, the action of other hormones of great physiological importance will also be discussed.

Key words: hormones, immunity, parasites, *Toxoplasma*, *Plasmodium*

Wstęp

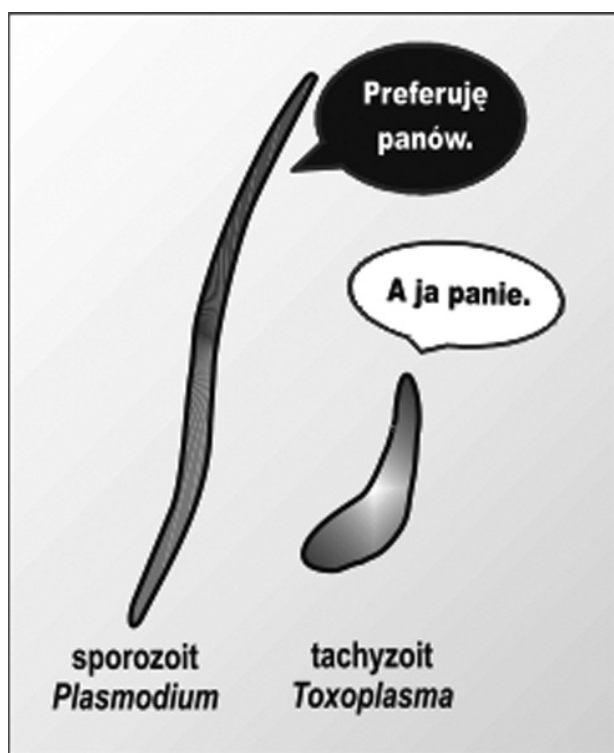
Układ odpornościowy współpracuje ściśle z układem nerwowym i endokrynnym. Podstawą komunikacji tych układów i ich wzajemnych oddziaływań jest wykorzystywanie tych samych mediatorów i ich receptorów. Komórki układu immunologicznego odbierają sygnały z układu wydzielania wewnętrznego, ponieważ mają receptory dla licznych hormonów. Z drugiej strony, komórki odpornościowe są zdolne do syntezy wielu hormonów, zwykle na drodze indukcyjnej. Większość hormonów wytwarzanych przez np. limfocyty to hormony przysadkowe syntetyzowane *de novo* po zadziałaniu bodźca (antygen/mitogen) i ze stosunkowo niewielką wydajnością [1], ale ze względu na dużą pulę tych komórek w organizmie wytwarzane przez nie hormony odgrywają znaczącą rolę. Wtargnięcie pasożyta do organizmu żywiciela prowadzi do naruszenia oddziaływań układu odpornościowego i en-

dokrynnego. Oprócz stymulacji komórek odpornościowych do wytwarzania hormonów, wiele pasożytów zmienia środowisko immunohormonalne organizmu żywiciela wykorzystując bezpośrednio jego hormony lub cytokiny jako czynniki wzrostowe (wzysk molekularny) lub wręcz wytwarzając niektóre hormony i czynniki immunomodulujące [2–4]. Zagadnienia dotyczące relacji: reakcje odpornościowe – hormony mają oprócz aspektu poznawczego walor potencjalnie praktyczny, bowiem u wielu osób i zwierząt występują zaburzenia w funkcjonowaniu układu odpornościowego i endokrynnego, a u niektórych prowadzona jest terapia za pomocą hormonów i cytokin. W tych szczególnych, chociaż częstych przypadkach, przebieg inwazji pasożytniczych może ulegać modyfikacji.

Literatura jest dość obfita w obserwacje dotyczące roli hormonów płciowych i hormonów związanych z ciążą w wielu parazytozach [5, 6]. Zwykle zarówno ekstensywność, jak i intensywność inwazji

¹Artykuł powstał podczas realizacji problemu badawczego MNiSW nr N N302 3196 33 i został z niego dofinansowany

pasożytniczych są większe u osobników męskich niż żeńskich. Wyjątki od tej reguły są stosunkowo nieliczne, np. infekcje *Toxoplasma gondii* i *Babesia microti*, *Schistosoma mansoni* i *Taenia crassiceps*. Używając mysiego modelu doświadczalnego wykazano wielokrotnie, że w przypadku tych pasożytów, samce są bardziej odporne na zarażenia niż samice [5] (Rys. 1).



Rys. 1. Zależna od płci podatność żywicieli na inwazję *Toxoplasma* lub *Plasmodium*

Fig. 1. Sex-dependent susceptibility of the hosts to *Toxoplasma* or *Plasmodium* invasion

Przedmiotem niniejszej pracy będzie przegląd piśmiennictwa z ostatnich kilku lat o wpływie hormonów na przebieg zarażenia dwoma rodzajami pasożytów typu Apicomplexa: *Toxoplasma* i *Plasmodium*, z uwzględnieniem nie tylko hormonów płciowych, ale i takich, które są stosowane powszechnie w terapii różnych chorób, np. deksametazon. Oba pierwotniaki jako wewnątrzkomórkowe patogeny stanowią szczególne wyzwanie dla układu odpornościowego, który często nie radzi sobie z ich eradykacją lub czyni to mało skutecznie, wskutek czego infekcje przybierają postać przewlekłą.

Hormony w infekcjach *T. gondii*

W obrębie rodzaju *Toxoplasma* wyłoniono tylko jeden gatunek *Toxoplasma gondii*. Ten kosmopoli-

tyczny gatunek powoduje inwazje u ludzi oraz zwierząt stałocieplnych, z wysoką częstością. Toksoplazma może zarażać wszystkie komórki jądrzaste organizmu. Faza ostra, związana z intensywnym namnożeniem tachyzoitów i parazytemią, ulega stopniowemu wygaszaniu pod wpływem indukcji silnej odporności komórkowej swoistej; zarażenie przybiera wówczas postać przewlekłą utajoną, która charakteryzuje się obecnością cyst tkankowych zawierających formy spoczynkowe pasożyta, bradyzoity. Cysty zasiedlają preferencyjnie ośrodkowy układ nerwowy, mięśnie i gałkę oczną. U osób ze sprawnym układem odpornościowym zarażenie przebiega bezobjawowo lub skąpo objawowo, natomiast u osób z upośledzoną odpornością – w sposób ciężki, burzliwy i uogólniony (np. toksoplazmoza wrodzona czy neurotoksoplazmoza u chorych na AIDS) [7].

We wrześniu 2002 roku zanotowano epidemię toksoplazmozy w jednej ze szkół męskich na wybrzeżu Aegean w Turcji. Czterdziestu 17–18 letnich uczniów z ostrą, objawową i potwierdzoną serologicznie toksoplazmozą poddano obserwacji lekarskiej oraz określono poziom wybranych hormonów, cytokin i chemokin. U wszystkich pacjentów stwierdzono podwyższone stężenia IL-1 β w surowicy, znacząco większe w grupie pacjentów o obniżonym w stosunku do normy poziomie hormonów płciowych. Autorzy wskazują, że ostra infekcja toksoplazmoza może powodować u mężczyzn przejściowy hipogonadyzm hipogonadotropowy i naruszać funkcje rozrodcze, a w świetle otrzymanych wyników wiodącą rolę w patogenezie tego schorzenia wydaje się odgrywać IL-1 β działająca na oś podwzgórze–przysadka [8]. Zaobserwowany hipogonadyzm potwierdza wcześniejsze obserwacje poczynione na modelu doświadczalnej toksoplazmozy u myszy, że zmiany obrzękowe we wzgórzu i podwzgórzu mogą zaburzać pulsacyjne uwalnianie gonadoliberyny, hormonu uwalniającego gonadotropiny [9].

Grupa badaczy z Uniwersytetu Karola w Pradze zebrała liczne dowody pośrednie, że osoby z przewlekłą utajoną toksoplazmozą mają wyższy poziom testosteronu niż niezarażone. Zarażeni mężczyźni są wyżsi, mają niższy współczynnik 2D:4D (długość palca wskazującego do serdecznego) [10], są także bardziej męscy i dominujący [11]. W opublikowanych ostatnio badaniach opartych na pomiarze testosteronu w ślinie u studentek i studentów seronegatywnych (niezarażonych toksoplazmą) i seropozytywnych (z przewlekłą toksoplazmozą) zaobserwowano, że relacja poziom testosteronu a zarażenie jest zależna od płci. U mężczyzn z przewlekłą uta-

joną toksoplazmą średni poziom testosteronu był wyższy w stosunku do grupy kontrolnej (seronegatywnej), natomiast u kobiet relacja ta była odwrotna [12]. Wiadomo, że wysokie stężenia testosteronu wywołują efekt immunosupresyjny i przez to sprzyjają rozwojowi zarażeń pasożytami [6]. Mechanizm ochronnego działania testosteronu wyłącznie u kobiet pozostaje niejasny.

W nurt badań nad rolą hormonów w infekcji *T. gondii* włączają się także ostatnie prace Zakładu Immunoparazytologii UŁ, dotyczące właściwości immunomodulacyjnych prolaktyny (PRL). Rolę PRL w odporności przeciw pasożytom omówiono w artykule przeglądowym w opublikowanym w „Wiadomościach Parazytologicznych” w 2007 roku [13]. W badaniach własnych wykonanych u pacjentów Kliniki Endokrynologii UM w Łodzi stwierdzono, że częstość zarażenia toksoplazmą jest niższa u kobiet z hiperprolaktynią niż u kobiet z fizjologicznym poziomem (2–23,5 ng/ml) tego hormonu w surowicy [14]. Ochronną rolę PRL potwierdza jeszcze sugestyniej obserwacja poczyniona w grupie kontrolnej – kobiety z fizjologicznie wyższym (>12 ng/ml) stężeniem surowiczej PRL cechowała niższa seroprevalencja niż kobiety z fizjologicznie niższym (2–12 ng/ml) poziomem PRL. U kobiet seronegatywnych, częściej niż u seropozytywnych, notowano ponadto podwyższony poziom białka transportującego hormony płciowe, siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) oraz testosteronu (zarówno całkowitego, jak i wolnego) [15]. Ochronne działanie egzogenego DHEA-S [16] i testosteronu [17] wykazano wcześniej w doświadczalnej toksoplazmozie u myszy. Iniekcje testosteronu u samic prowadziły m.in. do znaczącego obniżenia liczby pasożytów w jelicie cienkim i zmniejszenia zmian nekrotycznych [17].

Podstawą odporności przeciw *T. gondii* są mechanizmy komórkowe, w których kluczową rolę odgrywa aktywacja makrofagów pod wpływem interferonu gamma (IFN- γ) prowadząca do aktywacji iNOS (indukowalnej syntazy NO[•]) i generowania tlenku azotu, cząsteczki o właściwościach pasożytoobójczych. Ponieważ hormon żeński progesteron hamuje *in vitro* ekspresję iNOS i w następstwie tego syntezę NO[•] [18] sprawdzono, czy hormon ten wpływa na replikację pasożyta, co jest istotne w kontekście zarówno obserwowanych różnic w podatności na toksoplazmozę u osobników żeńskich i męskich, jak i wzrostu poziomu progesteronu w ciąży u ssaków. W badaniach przeprowadzonych *in vitro* na linii makrofagów RAW 264.7 nie zaobserwowano, aby progesteron

oddziaływał istotnie na wewnątrzkomórkowy wzrost toksoplazmy, mimo potwierdzonego hamowania przezeń syntezy NO[•] [19].

Deksametazon, bardzo szeroko stosowany w klinice syntetyczny lek sterydowy, wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne i immunosupresyjne. Na modelu mysiej eksperymentalnej toksoplazmozy wykazano, że hormon ten powoduje reaktywację latentnej toksoplazmozy, zmniejszając znacząco czas przeżycia zarażonych zwierząt. Reaktywacja związana była z silną depresją swoistej odporności mediowanej przez limfocyty subpopulacji Th1 (spadek odsetka CD4+ i CD8+ w populacji splenocytów oraz poziomu IFN- γ , IgG2a, IgA i IgM), podczas gdy swoista odpowiedź Th2 (IL-4, IgG1) nie uległa zasadniczym zmianom [20].

Reaktywacja przewlekłej bezobjawowej toksoplazmozy stanowi zagrożenie dla osób z upośledzoną odpornością, w tym dla chorych na AIDS. Z użyciem modelu toksoplazmowego zapalenia siatkówki i naczyniówki oka (*retinochoroiditis*) u szczurów stwierdzono, że podawanie łączne melatoniny i cynku powodowało przywrócenie prawidłowej komórkowej odpowiedzi immunologicznej oka, co wskazuje na potencjalną przydatność tej procedury jako uzupełnienia klasycznej terapii *retinochoroiditis*, szczególnie u osób starszych i poddanych immunosupresji [21].

Niedawno wykazano, że główny hormon trzustki (insulina) nasila replikację szczepu RH *T. gondii* w warunkach *in vitro*, w hodowli komórek linii 3T3-L1. Co znamienne, o ile wpływ samej insuliny był raczej niewielki, to hormon ten ($\leq 10^{-1}$ $\mu\text{g/L}$) w obecności D-glukozy (2,5–4,5 g/L), w podłożu odżywczym bez dodatku FCS, powodował aż 3–4 zwiększenie puli potomnych tachyzoitów [22]. Oprócz aspektu biologicznego i klinicznego, obserwacje te mogą mieć także znaczenie praktyczne dla laboratoriów naukowych, prowadzących badania na *T. gondii*. Dodając w odpowiednich ilościach insulinę do podłoża można uzyskać dużą masę komórkową *T. gondii*. Warto dodać, że podane powyżej stymulujące stężenia insuliny dla *T. gondii* są zdecydowanie niższe niż te dla zewnątrzkomórkowych pasożytniczych pierwotniaków. Wykazano np., że stężenia stymulujące wzrost *Trypanosoma granulosum* mieszczą się w przedziale 3–10 $\mu\text{g/ml}$ [23].

Hormony w infekcjach *Plasmodium*

Rodzaj *Plasmodium* ma bardzo szeroki krąg żywicieli – obok naczelnych również gryzonie, ptaki

i gady. Spośród licznych gatunków *Plasmodium*, pięć wywołuje zachorowania u ludzi: *P. vivax* i *P. malariae* – rozprzestrzenione głównie w strefie umiarkowanej, a *P. falciparum*, *P. ovale* i *P. knowlesi* – w strefie tropikalnej. Do zarażenia dochodzi najczęściej przez skórę podczas ukąszenia przez zarażoną plazmodiami samicę komara z rodzaju *Anopheles* (postacią inwazyjną dla człowieka są sporozycyty w ślinie komara), rzadziej na drodze przełożyskowej lub jatrogennej (z krwią podczas parazytemii). Pierwotniaki rodzaju *Plasmodium* pasożytują wewnątrz erytrocytów, w hepatocytach i komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego. Przebieg choroby jest zróżnicowany i zależy m.in. od gatunku, szczepu i dawki sporozycytów pasożyta. Najgroźniejszą postacią zimnicy jest postać mózgową, wywołaną przez *P. falciparum*. Spośród licznych pasożytów, malaria stanowi nadal największe wyzwanie dla parazytologów, klinicystów i epidemiologów, ze względu na wielkość obszaru endemicznego, ogólną liczbę zarażonych i śmiertelność. Dotyczy to głównie Afryki, Ameryki Łacińskiej i południowo-wschodniej Azji. Dzieci poniżej 6. roku życia i kobiety ciężarne stanowią grupy podwyższonego ryzyka zarówno pod względem częstości zachorowań, jak i ich konsekwencji [24].

Biorąc pod uwagę fakt, że komórki NK spełniają strategiczną rolę nie tylko w implantacji zarodka i utrzymaniu ciąży, ale także w odporności przeciw wewnątrzkomórkowym patogenom, podjęto ostatnio badania nad udziałem tych komórek w podatności kobiet ciężarnych na malarię, z uwzględnieniem roli prolaktyny i kortyzolu, dwóch hormonów o przeciwnym działaniu na te komórki. Prolaktyna (PRL), hormon przedniego płata przysadki, stymuluje komórki NK [25], a kortyzol, hormon kory nadnerczy, hamuje ich aktywność cytotoksyczną [26]. Wykazano, że wyrazem tego przeciwnego działania są bardzo znaczne zmiany w ekspresji dwóch swoistych tylko dla tych komórek receptorów: NKp46 i NKp30, korelujące ze zmianą aktywności litycznej względem docelowych komórek K562 [27]. Jeszcze wcześniej zauważono obniżenie aktywności cytotoksycznej komórek NK podczas ciąży; dotyczyło to zarówno krwi obwodowej ciężarnych, jak i łożyska [28]. Podczas badań wykonanych ostatnio w Gabonie, na terenach hiperendemicznych malarii, poczyniono kilka bardzo interesujących obserwacji: a. aktywność komórek NK krwi w dniu porodu była niższa u kobiet pierworódek niż wieloródek; b. podczas ciąży rósł poziom zarówno kortyzolu, jak i prolaktyny, przy czym

w przypadku PRL wzrost był niezależny od tego, czy ciężarna była zarażona plazmodium; c. poziom kortyzolu był wyższy u pierworódek niż wieloródek oraz wyższy u zarażonych niż u niezarażonych i wreszcie d. wysoki poziom kortyzolu korelował z niską aktywnością cytotoksyczną komórek NK i nasiloną parazytemią [29]. Wyniki te przemawiałyby za znaczącą rolą kortyzolu w odporności przeciw malarii u kobiet, ale taka interpretacja wzbudziła gorącą dyskusję i obok hipotezy „kortyzolowej” pojawiła się hipoteza „prolaktynowa” lansowana głównie przez Pearsona [30], który zwrócił uwagę, że okres 24 godzin poprzedzających i następujących po porodzie to czas kompleksowych i dynamicznych zmian endokrynologicznych, z udziałem m.in. kortyzolu i prolaktyny. U pierworódek, przed porodem i bezpośrednio po nim, poziom kortyzolu jest najwyższy, podczas gdy poziom PRL w czasie porodu maleje, aby znowu wzrosnąć podczas karmienia. Pearson uważa zatem, że czas porodu nie jest właściwym momentem badania udziału hormonów w malarii u matek. Uwypukla także dwie istotne obserwacje, odnoszące się do relacji ciąża–hormony–malaria: drugi i trzeci trymestr ciąży i dwa miesiące *post partum* to okres największej wrażliwości na zachorowanie [31], a hiperprolaktynemia wiąże się z obniżonym wytwarzaniem erytropoetyny [32]. W odpowiedzi na krytykę Pearsona Bouyou-Akotet i wsp. [33] przeprowadzili w Gabonie dodatkowe badania, polegające na 4 pomiarach stężenia kortyzolu i PRL, poczynawszy od drugiego trymestru do porodu. Ponownie zaobserwowano, że stężenia kortyzolu i PRL rosną wraz z wiekiem ciąży. Stężenie kortyzolu było wyższe u pierworódek niż wieloródek, niezależnie od czasu badania oraz wyższe u zarażonych *P. falciparum* pierworódek niż u niezarażonych pierworódek. Obserwowany wzrost prolaktyny był natomiast niezależny od tego, czy dana kobieta była lub nie była zarażona. Dodatnia korelacja między stężeniem kortyzolu a faktem zarażenia i nasileniem inwazji (parasite load) stanowią więc o związku przyczynowo-skutkowym pomiędzy zwiększonym poziomem kortyzolu a wzrostem podatności na malarię u pierworódek [33, 34].

Malaria jest klasycznym przykładem parazytozy, w której ujawnia się w sposób ekstremalny wrażliwość żywiciela zależna od płci. Chociaż częstość inwazji *Plasmodium* u kobiet i mężczyzn jest zbliżona [35], to jej przebieg i skutki są różne. Ich wyrazem jest m.in. nasilenie parazytemii, znacząco większe u mężczyzn niż u kobiet [35, 36]. Także

w układzie doświadczalnym wykazano wielokrotnie, że zarażenie *P. chabaudi* jest śmiertelne dla samców, podczas gdy u samic kończy się ono samowyleczeniem. Zasadniczą rolę w tej zróżnicowanej podatności odgrywa testosteron, o czym świadczą zmiany wrażliwości na inwazję obserwowane po kastracji u samców, a także po podawaniu tego hormonu samicom lub kastrowanym samcom. Biorąc pod uwagę, że efekty działania testosteronu wynikają głównie z aktywacji lub represji genów, a śledziona i wątroba są organami docelowymi dla testosteronu, Krücken i wsp. [37] zbadali, jakie zmiany powodują iniekcje testosteronu u samic myszy zarażonych *P. chabaudi*. U myszy nietraktowanych hormonem, malaria z samowyleczeniem wiąże się z „zamknięciem” tych narządów, wyrażonym przez utratę zdolności wylapywania przez nie cząstek polistyrenu. Testosteron powodował wydłużenie czasu „zamykania” wątroby, ale nie śledziona, czemu towarzyszyło bardzo znaczne obniżenie ekspresji 9 genów, indukowanych inwazją pasożyta, w tym tak ważnych jak gen PAI1 (inhibitora aktywatora plazminogenu) oraz gen STA2 (sulfotransferazy hydroksysteroidowej, odpowiadającej za metabolizm kwasów żółciowych). Badania nad zależnością funkcji gonad wyrażonej przez poziom testosteronu oraz fizjologicznymi i immunologicznymi markerami rozwoju malarii u mieszkańców Hondurasu wykazały, że u dorosłych mężczyzn: a. poziom testosteronu jest dodatnio skorelowany z natężeniem parazytemii oraz że b. zarażeni mężczyźni mają niższy poziom testosteronu i wyższy poziom kortyzolu niż mężczyźni zdrowi. Autorzy sugerują, że obniżenie wytwarzania androgenów (w tym testosteronu) w sytuacji stresowej (inwazja pasożytów) może być formą korzystnej adaptacyjnej odpowiedzi żywiciela, aby przeciwdziałać immunosupresji obserwowanej przy wysokich stężeniach testosteronu oraz ograniczyć zużycie energii koniecznej w procesach anabolicznych [38]. Libonati i wsp. [39] prześledzili poziom kortyzolu i DHEA u pacjentów z nieskomplikowaną malarią, przed i trakcie kuracji (1. i 7. dzień przyjmowania leku). Analiza korelacji między stężeniem obu hormonów, o przeciwstawnym działaniu na układ immunologiczny (kortyzol–immunosupresor, DHEA–immunostymulator), parazytemią i temperaturą ciała wykazała, że proces schizogonii jest stymulatorem osi HPA (przysadka–podwzgórze–nadnercza), a podczas leczenia stężenie obu hormonów znacząco maleje, począwszy już od 1. dnia terapii. Nie zaobserwowano natomiast korelacji między poziomem kor-

tyzolu (lub DHEA) a nasileniem parazytemii.

Wykorzystując dogodny model doświadczalny – malarii u myszy laboratoryjnych – Cernetich i wsp. [40] przeprowadzili kompleksowe badania nad czynnikami hormonalnymi i immunologicznymi, odpowiedzialnymi za różnice w podatności tych zwierząt na zarażenie *Plasmodium chabaudi*. Porównano przebieg infekcji u samic i samców, po chirurgicznej gonadektomii i nieoperowanych, z prawidłową i upośledzoną odpornością. Potwierdzono, że infekcję u samic cechuje mniejsza śmiertelność niż u samców. Samice szybciej powracają do zdrowia, wcześniej odzyskując prawidłową wagę, temperaturę ciała i stężenie hemoglobiny. Ponadto, u samic nieoperowanych (z gonadami) wykazano wyższą ekspresję genów kodujących cytokiny prozapalne (m. in. IFN- γ) i regulatorowe (IL-10) oraz chemokiny (CCL3, CXCL10, CCR5), w porównaniu z samicami po gonadektomii oraz w porównaniu z samcami. Niezależnie od formy deficytu odpornościowego u badanych myszy, śmiertelność wśród samców była zawsze wyższa niż u samic, podobnie jak spadek wagi, nasilenie anemii, hipotermii oraz natężenie parazytemii. Podsumowując, podłożem różnej podatności na malarię wydaje się być zróżnicowana transkrypcja i translacja genu kodującego IFN- γ , zależna od estrogenów. O tym, jak skomplikowanej i delikatnej natury są relacje neuroimmunoendokrynne świadczą badania Libonati i wsp. [41]. Wykastrowanym samicom myszy podawano estradiol lub dehydroepiandrosteron i określano natężenie parazytemii, śmiertelność oraz częstość rozwoju postaci mózgowej malarii z takimi objawami jak śpiączka, paraliż kończyn i/lub konwulsje. Co ciekawe, estradiol (ale nie DHEA) powodował co prawda zmniejszenie parazytemii i podwyższenie poziomu syntetyzowanego NO[•], ale równocześnie przyspieszał śmierć i zwiększał częstość przypadków malarii mózgowej.

W badaniach przeprowadzonych na terenach endemicznych *P. falciparum* (Kenia) stwierdzono, że wzrost poziomu DHEA w okresie dojrzewania korelował z obniżeniem poziomu parazytemii u zarażonych dziewcząt oraz podwyższeniem stężenia hemoglobiny we krwi, co było najprawdopodobniej konsekwencją zmniejszonej lizy erytrocytów. To wskazywałoby, że wzrastająca wraz z wiekiem odporność na malarię jest nie tylko skutkiem powtarzających się ekspozycji na liczne szczepy pasożyta, ale w nabyciu tej odporności ważny jest rozwój żywiciela, a zatem szczepienie u dzieci przed okresem dojrzewania może nie wzbudzić odporności charak-

terystycznej dla dorosłych osób i być może będzie wymagało zastosowania immunoadiuwantów, w tym DHEA [42]. Analog DHEA, 16 α -bromopropiandrosteron okazał się silnym inhibitorem wzrostu *P. berghei* *in vivo* powodując spadek parazytemii u szczurów równie wydawnie jak chlorokina. W warunkach *in vitro* zaobserwowano dodatkowo, że hormon ten jest aktywny zarówno w stosunku do wrażliwego, jak i opornego na chlorokinę szczepu *P. falciparum* [43].

Uszkodzenie wątroby podczas malarii związane jest z uruchomieniem szlaku mitochondrialnego apoptozy i kaskady kaspaz. W doświadczalnej malarii u myszy zaobserwowano antyapoptotyczne działanie melatoniny, które opiera się na jej zdolności do „zmiatania” wolnych rodników. Warto nadmienić, że dawki melatoniny chroniące wątrobę przed stresem oksydacyjnym, okazały się dwudziestokrotnie mniejsze niż w przypadku takich znanych antyoksydantów jak witamina C i E [44].

Posługując się układem eksperymentalnej malarii u myszy zbadano ostatnio wpływ zarażenia na zachowania seksualne zarażonych zwierząt. Zarażone *P. chabaudi chabaudi* samce wykazywały dużą aktywność seksualną, wyrażoną licznymi wytryskami i miotami splotzonego potomstwa. Cotygodniowe pomiary testosteronu i kortykosteronu wykazały, że w okresie nawrotu choroby poziom testosteronu uległ dwukrotnemu obniżeniu. To zaburzenie korelowało ze zwiększeniem liczby i czasu kontaktu podczas „zalotów” oraz zmniejszeniem wskaźnika zapłodnień, stanowiąc najprawdopodobniej formę odpowiedzi adaptacyjnej na falę parazytemii [45].

W rejonach endemicznych malarii, wiele osób z terenów wiejskich w sposób ciągły stosuje dostępne powszechnie zestawy leków antymalarycznych wzbogaconych steroidami, najczęściej deksametazonem (Dx). Uzasadnione jest więc pytanie o skutki takiej samopomocy. Rungruang i Klosek [46] zbadali na modelu mysim, jak wpływa długotrwałe podawanie Dx na rozwój i dojrzewanie *P. yoelli*. Określono poziom parazytemii oraz liczbę postaci pierścieni, trofozoitów i schizontów. Wprowadzanie leku przez 40 dni przed zarażeniem spowodowało przyspieszenie cyklu życiowego pasożyta, bez widocznych zmian w morfologii komórek, co skłaniałoby do wniosku, że lek nie narusza biologii pasożyta, lecz hamuje reaktywność układu immunologicznego żywiciela. Wyniki te pozostają w sprzeczności z wcześniej opublikowanymi obserwacjami Katakai i wsp. [47], którzy stwierdzili, że Dx hamuje wzrost

P. falciparum zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* (u małp *Saimiri sciureus boliviensis*), nie powodując ani spadku wagi, ani zmian innych klinicznych parametrów, co by sugerowało, że działanie leku jest bezpośrednie, z wyłączeniem układu odpornościowego żywiciela.

Podsumowanie

Przedstawiony przegląd literatury z ostatnich lat, dotyczący wpływu hormonów na rozwój zarażenia *T. gondii* i *Plasmodium* przynosi liczne dane wskazujące, że układ endokrynnny żywiciela może znacząco wpływać na przebieg infekcji pasożytniczych, modulując funkcje aparatu odpornościowego. Pierwszoplanową rolę odgrywają endogenne hormony płciowe i hormony związane z ciążą, które powodują, że symptomy i skutki infekcji pasożytniczej są zależne od płci oraz wieku. Zaburzenia w funkcjonowaniu systemu wydzielania wewnętrznego indywidualnych żywicieli zmieniają przebieg zarażenia, podobnie jak podawanie egzogennych hormonów. Dodatkowym czynnikiem zaburzającym relacje układ endokrynnny–układ odpornościowy są same pasożyty, które zmieniają mikrośrodowisko hormonalne organizmu żywiciela wytwarzając własne hormony, co umożliwia im zasiedlenie organizmu żywiciela w sposób długotrwały oraz gwarantujący wzrost i reprodukcję. Siatka oddziaływań układu endokrynnego i immunologicznego (oraz nerwowego) jest na tyle skomplikowana, że obserwuje się dużą zmienność w odpowiedzi przeciw pasożytniczej żywicieli, a niekiedy wyniki wycinkowych obserwacji, nawet prowadzonych w zdefiniowanych układach doświadczalnych, są niezgodne.

Literatura

- [1] Johnson R. W., Arkins S., Dantzer R., Kelley K. W. 1997. Hormones, lymphohemopoietic cytokines and the neuroimmune axis. *Comparative Biochemistry and Physiology* 116A: 183–201.
- [2] Romano M. C., Valdéz R. A., Cartas A. L., Gómez Y., Larralde C. 2003. Steroid hormone production by parasites: the case of *Taenia crassiceps* and *Taenia solium* cysticerci. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 85: 221–225.
- [3] Escobedo G., Roberts C. W., Carrero J. C., Morales-Montor J. 2005. Parasite regulation by host hormones: an old mechanism of host exploitation. *Trends in Parasitology* 21: 588–593.
- [4] Ouaisi A. 2007. Regulatory cells and immunosuppressive cytokines: parasite-derived factors induce

- immune polarization. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* article ID 2007: 94971: 1–10.
- [5] Klein S. L. 2004. Hormonal and immunological mechanisms mediating sex differences in parasite infection. *Parasite Immunology* 26: 247–264.
- [6] Roberts C. W., Walker W., Alexander J. 2001. Sex-associated hormones and immunity to protozoan parasites. *Clinical Microbiology Reviews* 14: 476–488.
- [7] Tenter A. M., Heckerroth A. R., Weiss L. M. 2000. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *International Journal for Parasitology* 30: 1217–1258.
- [8] Oktenli C., Doganci L., Ozgurtas T., Araz R. E., Tanyuksel M., Musabak U., Sanisoglu S. Y., Yesilova Z., Erbil M. K., Inal A. 2004. Transient hypogonadotropic hypogonadism in males with acute toxoplasmosis: suppressive effect of interleukin 1- β on secretion of GnRH. *Human Reproduction* 19: 859–866.
- [9] Stahl W., Kaneda Y., Noguchi T. 1994. Reproductive failure in mice chronically infected with *Toxoplasma gondii*. *Parasitology Research* 80: 22–28.
- [10] Flegr J., Hrusková M, Hodný Z, Novotná M., Hanusová J. 2005. Body weight, body mass index, waist:hip ratio, fluctuating asymmetry and second to fourth digit ratio in subjects with latent toxoplasmosis. *Parasitology* 130: 621–628.
- [11] Hodková H., Kolbeková P., Skallová A., Lindová J., Flegr J. 2007. Higher perceived dominance in *Toxoplasma* infected men – the new evidence for role of increased level of testosterone in toxoplasmosis-associated changes in human behavior. *Neuroendocrinology Letters* 28: 110–114.
- [12] Flegr J, Lindová J., Kodym P. 2008. Sex-dependent toxoplasmosis-associated differences in testosterone concentration in humans. *Parasitology* 135: 1–5.
- [13] Płociński P., Dzitko K., Długońska H. 2007. Prolaktyna jako immunomodulator odporności przeciwparazyticznej. *Wiadomości Parazytologiczne* 53: 263–270.
- [14] Dzitko K., Malicki S., Komorowski J. 2008. Effect of hyperprolactinaemia on *Toxoplasma gondii* prevalence in humans. *Parasitology Research* 102: 723–729.
- [15] Dzitko K., Gatkowska J., Lawnicka H., Komorowski J., Długonska H. 2008. The relationship between the level of selected hormones in women sera and the frequency of *Toxoplasma* infection. In: Materials of X European Multicolloquium of Parasitology EMOP. (Eds. J. Dupouy-Camet, E. Dei-Cas). Medimond, Bolonia: 49–53.
- [16] Khalifa A. M., Ibrahim I. R., El-Kerdany E. D. 2000. Coccidial infection in immunosuppressed mice: prophylaxis and treatment with dehydroepiandrosterone. *Eastern Mediterranean Health Journal* 6: 908–918.
- [17] Liesenfeld O., Nguyen T. A., Pharke C., Suzuki Y. 2001. Importance of gender and sex hormones in regulation of susceptibility of the small intestine to peroral infection with *Toxoplasma gondii* tissue cyst. *The Journal of Parasitology* 87: 1491–1493.
- [18] Miller L., Alley E. W., Murphy W. J., Russel S. W., Hunt J. S. 1996. Progesterone inhibits inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in murine macrophages. *Journal of Leukocyte Biology* 59: 442–450.
- [19] Gay-Andrieu F., Cozon G. J. N., Ferrandiz J., Peyron F. 2002. Progesterone fails to modulate *Toxoplasma gondii* replication in the RAW 264.7 murine macrophage cell line. *Parasite Immunology* 24: 173–178.
- [20] Kang K. M., Choi I. U., Shin D. W., Lee Y. H. 2006. Cytokine and antibody responses of reactivated murine toxoplasmosis upon administration of dexamethasone. *Korean Journal of Parasitology* 44: 209–219.
- [21] Avunduk A. M., Avunduk M. C., Baltacı A. K., Moğulkoç R. 2007. Effect of melatonin and zinc on the immune response in experimental *Toxoplasma* retinochoroiditis. *Ophthalmologica* 221: 421–425.
- [22] Zhu S., Lai D. H., Li S. Q., Lun Z. R. 2006. Stimulative effects of insulin on *Toxoplasma gondii* replication in 3T3-L1 cells. *Cell Biology International* 30: 149–153.
- [23] Mackintosh D., Coleman K., Davies A. J. 2003. Mitogenic activity of insulin in the culture of a trypanosome: duration and dose response. *Cell Biology International* 27: 75–78.
- [24] Okoko B. J., Enwere G., Ota M. O. C. 2003. The epidemiology and consequences of maternal malaria: a review of immunological basis. *Acta Tropica* 87: 193–205.
- [25] Sun R., Li A. L., Wei H. M., Tian Z. G. 2004. Expression of prolactin receptor and response to prolactin stimulation of human NK cell lines. *Cell Research* 14: 67–73.
- [26] Zhou J., Olsen S., Moldovan J., Fu X., Sarkar F. H., Moudgil V. K., Callewaert D. M. 1997. Glucocorticoid regulation of natural cytotoxicity: effects of cortisol on the phenotype and function of a cloned human natural killer cell line. *Cellular Immunology* 178: 108–116.
- [27] Mavoungou E., Bouyou-Akotet M. K., Kremsner P. G. 2004. Effects of prolactin and cortisol on natural killer (NK) expression and function of human natural cytotoxicity receptors (NKp46, NKp44 and NKp30). *Clinical and Experimental Immunology* 139: 287–296.
- [28] Goldsobel A., Ank B., Spina C., Giorgi J., Stiehm E. R. 1986. Phenotypic and cytotoxic characteristics of the immune cells of the human placenta. *Cellular Immunology* 97: 335–343.
- [29] Bouyou-Akotet M. K., Issifou S., Meye J. F., Kombila M., Ngou-Milama E., Luty A. J. F., Kremsner P. G., Mavoungou E. 2004. Depressed natural killer cell cytotoxicity against *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes during first pregnancies. *Clinical Infectious Diseases* 38: 342–347.
- [30] Pearson R. D. 2004. Malaria in pregnancy: the „cortisol” and „prolactin” hypotheses. *Clinical Infectious Diseases* 39: 146–147.

- [31] Diagne N., Rogier C., Sokhna C. S., Tall A., Fontenille D., Roussilhon C., Spiegel A., Trape J. F. 2000. Increased susceptibility to malaria during the early postpartum period. *The New England Journal of Medicine* 343: 598–603.
- [32] Bellone G., Rollino C., Borsa S., Ferrero I., Martina G., Carbone A., Mareschi K., Quarello F., Piccoli G., Emanuelli G., Matera L. 2000. Association between elevated prolactin levels and circulating erythroid precursors in dialyzed patients. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 223: 367–371.
- [33] Bouyou-Akotet M. K., Adegniko A. A., Agnandji S. T., Ngou-Milama E., Kombila M., Kremsner P. G., Mavoungou E. 2005. Cortisol and susceptibility to malaria during pregnancy. *Microbes and Infection* 7: 1217–1223.
- [34] Mavoungou E. 2006. Interactions between natural killer cells, cortisol and prolactin in malaria during pregnancy. *Clinical Medicine and Research* 4: 33–41.
- [35] Wildling E., Winkler S., Kremsner P. G., Brandts C., Jenne L., Wernsdorfer W. H. 1995. Malaria epidemiology in the province of Moyen Ogoov, Gabon. *Tropical Medicine and Parasitology* 46: 77–82.
- [36] Landgraf B., Kollaritsch H., Wiedermann G., Wernsdorfer W. H. 1994. *Plasmodium falciparum*: susceptibility in vitro and in vivo to chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine in Ghanaian schoolchildren. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 88: 440–442.
- [37] Krücken J., Dkhil M. A., Braun J. V., Schroetel R. M. U., El-Khadragy M., Carmeliet P., Mossmann H., Wunderlich F. 2005. Testosterone suppresses protective responses of the liver to blood-stage malaria. *Infection and Immunity* 73: 436–443.
- [38] Muehlenbein M. P., Alger J., Cogswell F., James M., Krogstad D. 2005. The reproductive endocrine response to *Plasmodium vivax* infection in Hondurans. *American Journal of Tropical Medicine* 73: 178–187.
- [39] Libonati R. M. F., de Mendonça B. B., Maués J. A., Quaresma J. A. S., de Souza J. M. 2006. Some aspects of the behavior of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in patients with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: Cortisol and dehydroepiandrosterone levels. *Acta Tropica* 98: 270–276.
- [40] Cernetich A., Garver L. S., Jedlicka A. E., Klein P. W., Kumar N., Scott A. L., Klein S. L. 2006. Involvement of gonadal steroids and gamma interferon in sex differences in response to blood-stage malaria infection. *Infection and Immunity* 74: 3190–3203.
- [41] Libonati R. M. F., Cunha M. G., Souza J. M., Santos M. V. N., Oliveira S. G., Daniel-Ribeiro C. T., Carvalho J. M., do Nascimento J. L. M. 2006. Estradiol, but not dehydroepiandrosterone, decreases parasitemia and increases the incidence of cerebral malaria and the mortality in *Plasmodium berghei* ANKA-infected CBA mice. *Neuroimmunomodulation* 13: 28–35.
- [42] Leenstra T., ter Kuile F. O., Kariuki S. K., Nixon C. P., Oloo A. J., Kager P. A., Kurtis J. D. 2003. Dehydroepiandrosterone sulfate levels associated with decreased malaria parasite density and increased hemoglobin concentration in pubertal girls from Western Kenya. *Journal of Infectious Diseases* 188: 297–304.
- [43] Freilich D., Ferris S., Wallace M., Leach L., Kallen A., Frincke J., Ahlem C., Hacker M., Nelson D., Herbert J. 2000. 16 α -bromoepiandrosterone, a dehydroepiandrosterone (DHEA), analogue, inhibits *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium berghei* growth. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 63: 280–283.
- [44] Guha M., Maity P., Choubey V., Mitra K., Reiter R. J., Bandyopadhyay U. 2007. Melatonin inhibits free radical-mediated mitochondrial-dependent hepatocyte apoptosis and liver damage induced during malarial infection. *Journal of Pineal Research* 43: 372–381.
- [45] Barthelemy M., Gabrion C., Petit G. 2004. Reduction in testosterone concentration and its effect on the reproductive output of chronic malaria-infected male mice. *Parasitology Research* 93: 475–481.
- [46] Rungruang T., Klosek S. K. 2007. Chronic steroid administration does not suppress *Plasmodium* development and maturation. *Parasitology Research* 101: 1091–1095.
- [47] Katakai Y., Suzuki S., Tanioka Y., Hattori S., Matsumoto Y., Aikawa M., Ito M. 2002. The suppressive effect of dexamethasone on the proliferation of *Plasmodium falciparum* in squirrel monkeys. *Parasitology Research* 88: 53–57.

Wpłynęło 21 listopada 2008

Zaakceptowano 30 grudnia 2008