

Toxoplasma gondii trojanska hästar

Einar B. Olafsson

Toxoplasma gondii (*T. gondii*) är en encellig parasit som är nära besläktad med organismen som förorsakar malaria, *Plasmodium*. Forskare bedömer att en tredjedel av världens befolkning är infekterade av *T. gondii* och att minst var fjärde svensk bär på infektionen, som oftast bildar cystor i hjärnvävnad eller muskelvävnad. Infektionen inleds vid intag av *T. gondii* cystor, antingen vävnadscystor från undertillagat kött eller oocystor som sprids via kattdjurs spillning. Kattdjur är de enda djur som parasiten kan genomgå sexuell reproduktion i, d.v.s. de är parasitens slutvärd. Dock kan parasiten genomgå asexuell reproduktion i alla varmblodiga djur, däribland människor. Individer med normal fungerande immunförsvar som blir infekterade av parasiten riskerar livslånga infektioner då parasiten hålls i schack av immunsystemet men uttraderas aldrig, dessa individer utvecklar sällan allvarliga symptom. Endast personer med kraftigt nedsatta immunförsvar, som personer med AIDS eller personer som mottagit transplantat, löper en risk att utveckla livshotande toxoplasmos, vars manifestationer omfattar inflammation av hjärnan (encefalit) och näthinnan (retinit). Parasiten kan även korsa moderkakan, därför löper kvinnor som blir infekterade under graviditeten en risk att överföra infektionen till fostret. Detta kan leda till allvarliga fostermissbildningar, medfödd infektion och i värsta fall fosterdöd.

Under evolutionens gång har *T. gondii* utvecklat en uppseendeväckande strategi för att disseminera i sin värd och nå privilegierade områden som hjärnan, näthinnan och fostret. Vid passage igenom magtarmkanalen bryts vävnadscystor och oocystor ner. I tunntarmen excyterar (frisläpps) parasiten, varefter den penetrerar tunntarmsväggen. I anslutning till tunntarmen finns en utökad närvaro av vita blodkroppar (immunceller). Dessa celler finns till för att skydda kroppen mot patogena organismer som *T. gondii*. Dock låter sig inte *T. gondii* dödas av dessa celler, istället kapar parasiten dem och gör om dem till trojanska hästar, vilket medför att parasiten kan transporteras undagömd vida om i kroppen. Framförallt inriktar sig parasiten på dendritceller, en viss sorts immuncell. De molekylära mekanismerna som *T. gondii* utnyttjar för att kapa värdceller är delvis beskrivna, men det återstår mycket att uppdaga.

I mitt examensarbete har jag undersökt betydelsen av en grupp enzym, matrix metalloproteinaser, för migrationen av *T. gondii* infekterade dendritceller. Dessa enzym är centrala i många processer såsom fosterutveckling, vävnadsomstrukturering, metastasering av cancerceller och migrationen av vita blodkroppar och andra celler. Genom att modellera migration i närvaron av molekyler som hämmar enzymens funktion (inhibitorer). Det visade sig att *T. gondii* förändrade enzymens genuttryck avsevärt. Vidare förminskades dendritcellers rörelseförmåga markant i närvaron av inhibitorer. Dessa resultat tyder på att *T. gondii* förändrar dendritcellers rörelseförmåga genom att påverka uttrycket av matrix metalloproteinaser. Genom att belysa hur *T. gondii* inducerar migration hos parasiterade värdceller samt vilka molekyler som är involverade kan vi ta fram nya läkemedel för att lindra toxoplasmos hos risk grupper. Forskning som rör migration kan även medföra viktig information till fält som cancerforskning och vaccinologi.

Examensarbete i biologi 45 hp till mastersexamen, 2014

Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet, Centrum för infektionsmedicin, Karolinska Institutet

Handledare: Antonio Barragan