



UPPSALA
UNIVERSITET

Toxoplasma gondii

Infektion och värdjurspåverkan

Marcus Andersson

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, höstterminen 2009
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

***Toxoplasma gondii*: Infektion och värdjurspåverkan**

Marcus Andersson

Självständigt arbete i biologi 2009

Sammandrag

Toxoplasma gondii är en apicomplex parasit som endast kan reproducera sig sexuellt inuti medlemmar av kattfamiljen, dess huvudsakliga värdjur. Men som även kan infektera och reproducera sig asexuellt inom alla former av varmblodiga däggdjur och fåglar, intermediärt värdjur. *T. gondii* har en komplex livscykel där den efter sexuell reproduction sprids i form av oocystor i kattens avföring och efter upptag av ett intermediärt värdjur så differentierar *T. gondii* till snabbt prolifererande tachyzoiter som invaderar alla former av celler med cellkärna genom att bilda en tätsittande vakuol omkring sig för att undgå att förstöras av värdjurets immunförsvar. Väl inne i cellen börjar tachyzoiterna asexuell reproduction där två dotterceller bildas inuti modercellen. Efter ett antal reproduktions cykler lämnar tachyzoiterna värdcellen och påbörjar invasion av nya värdceller. När immunförsvaret väl påbörjar att motverka *T. gondii* infektionen differentierar tachyzoiterna till bradyzoiter som har en betydligt långsammare proliferation.

Bradyzoiterna omvandlar sig snabbt till vävnadscystor som immunförsvaret inte kan tränga in i. Dessa vävnadscystor kan vara placerade inom vilka vävnadstyper som helst men återfinns oftast vilande inom det centrala nervsystemet och i muskelvävnader. Om dessa vävnadscystor äts så kan *T. gondii* sprida sig vidare.

Dessa vävnadscystor kan vid minskad aktivitet hos immunförsvaret reaktiveras. Detta är ofta fallet hos individer som drabbas av AIDS eller som tar immunhämmande till följd av transplantationer eller autoimmuna sjukdomar.

Det har på senare tid uppmärksamats att *T. gondii* kan påverka beteendet hos sitt värdjur, till exempel så försvinner den medfödda rädslan för katter hos möss. Även latenta *T. gondii* infektioner hos människan har länkats samman med beteende störningar så som depression och schizofreni men även med en ökad risk för att råka ut för trafikolyckor. Då minst 20 % av världens befolkning beräknas vara latent infekterade med *T. gondii* kan dessa studier ha stor betydelse för hur vi i framtiden kommer att behandla individer med latenta *T. gondii* infektioner.

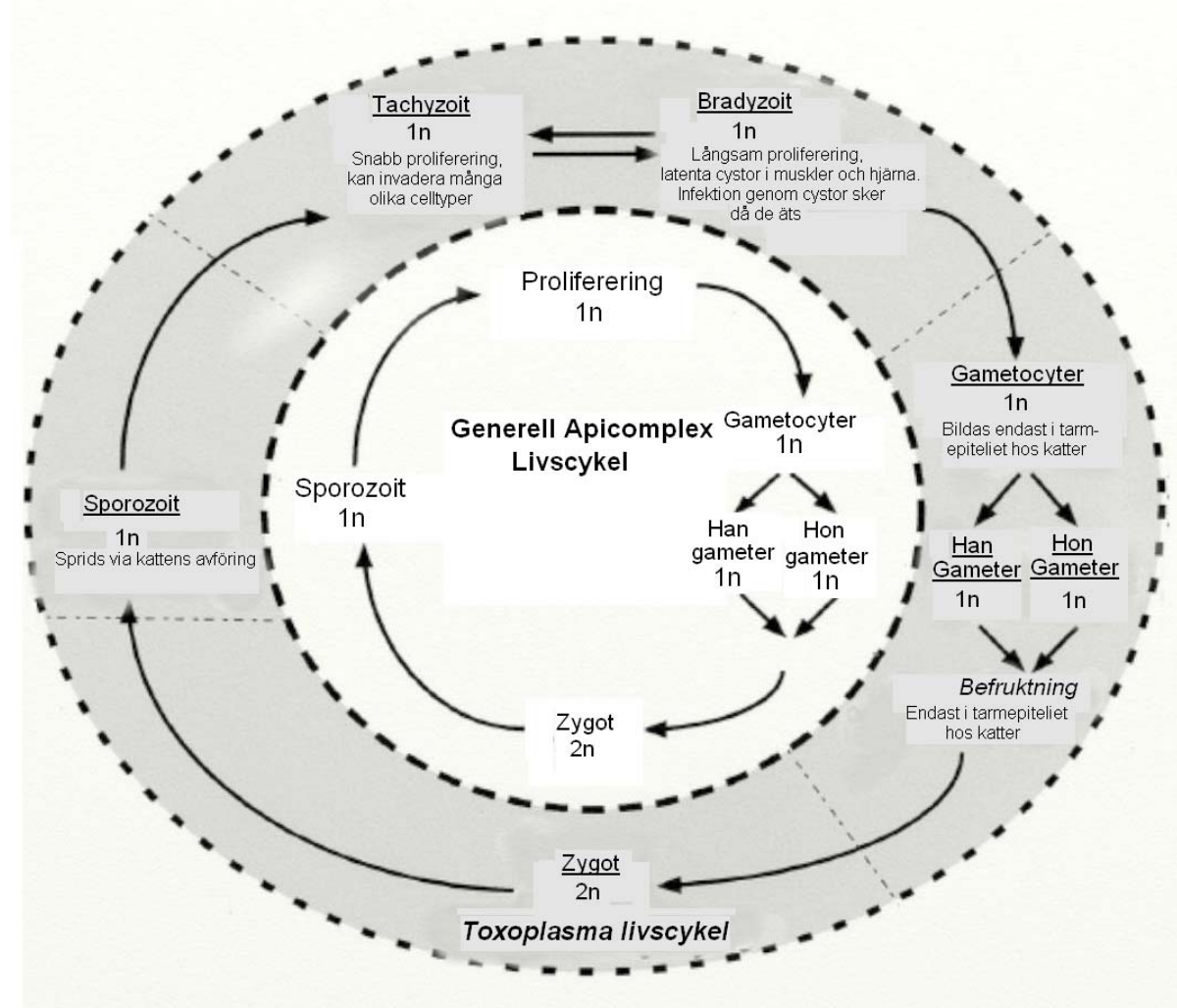
Inledning

Toxoplasma gondii, som orsakar toxoplasmosis, är en parasit tillhörande de apicomplexa coccidierna. Andra medlemmar i denna familj är *Plasmodium falciparum* som orsakar malaria och *Eimeria* som förorsakar coccidios hos höns (Morrisette och Sibley 2002). *T. gondii* har kattfamiljen *Felidae*, som huvudsakligt värdjur, men så gott som alla varmblodiga djur, både däggdjur och fåglar, inkluderat människan, kan infekteras och fungera som ett intermediärt värdjur (Jacobs 1973).

T. gondii kan endast fortplanta sig sexuellt i sitt huvudsakliga värdjur och spridning sker via kattens avföring till omgivningen. Där kan parasiten upptas av nya värdjur, både huvudsakliga och intermediära, via deras mat eller dricksvatten (se Figur 2). Efter upptag av

ett intermediärt värdjur går *T. gondii* in i en fas av snabbt förökande tachyzoiter som invaderar och förökar sig asexuellt i celler innehållande cellkärna. När immunförsvaret påbörjar avlägsnandet av infektionen övergår *T. gondii* i långsamt förökande bradyzoiter som bildar cystor i vilka de kan ligga latent under lång tid, till och med livet ut. Cystorna är främst placerade inom det centrala nervsystemet och muskelvävnader, men de finns även representerade inom flera andra vävnader som till exempel i tarmar, ögon och lungor (Ferguson och Hutchison 1987). Flera studier tyder på att cystorna är kroniska men det finns även studier som påvisar motsatsen där en gradvis degradering av cystorna sker ju längre tid som går (Pavesio *et al* 1992).

Toxoplasmas olika faser



Figur 1. Generell beskrivning av *T. gondii*s livscykel med inriktning på vilka faser av parasiten som är haplo-, respektive diploida. (baserad på Morrissete och Sibley, 2002)

Oocystor

Efter att en naiv (tidigare oinfekterad) katt fått i sig *T. gondii* kan parasiterna genomgå sexuellreproduktion i epiteliel i kattens tarmsystem där det efter en asexuell replikationscykel bildas haploida gametocyter som genomgår differentiering till haploida han- och hon gameter vilka genomför sexuell reproduktion och bildar diploida zygoter. Dessa zygoter formar oocystor som sporulerar 1 till 5 dagar efter att oocysterna lämnar sitt värdjur. De sporulerade oocystorna innehåller två sporocyster med fyra stycken haploida sporozoiter i sig (Morrissete och Sibley, 2002; Dubey *et al*, 1998; Webster, 2001) (se Figur 1).

Oocysterna sprids via kattens avföring till omgivningen. Ett avföringsprov på 20 g kan innehålla mellan 2 och 20 miljoner oocyster och efter nedbrytning av avföringen kan det i omgivande mark finnas så mycket som 100 000 oocyster per gram jord. Oocysterna är dessutom väldigt tåliga och de fortsätter att vara infektiösa i mer än ett år efter att de har bildats. Ifall dessa oocyster intas av en ny katt kan *T. gondii* genomgå en ny asexuell cykel följt av en ny sexuell reproduktionscykel, men om oocysterna istället upptas av något annat än en katt så kommer asexuell reproduktion att ske i flera cykler varav flera kommer att ske utanför tarmarna och cystor bildas inuti celler. Om en ny naiv katt får i sig dessa cystor så har *T. gondii* genomgått hela sin livscykel (Webster, 2001).

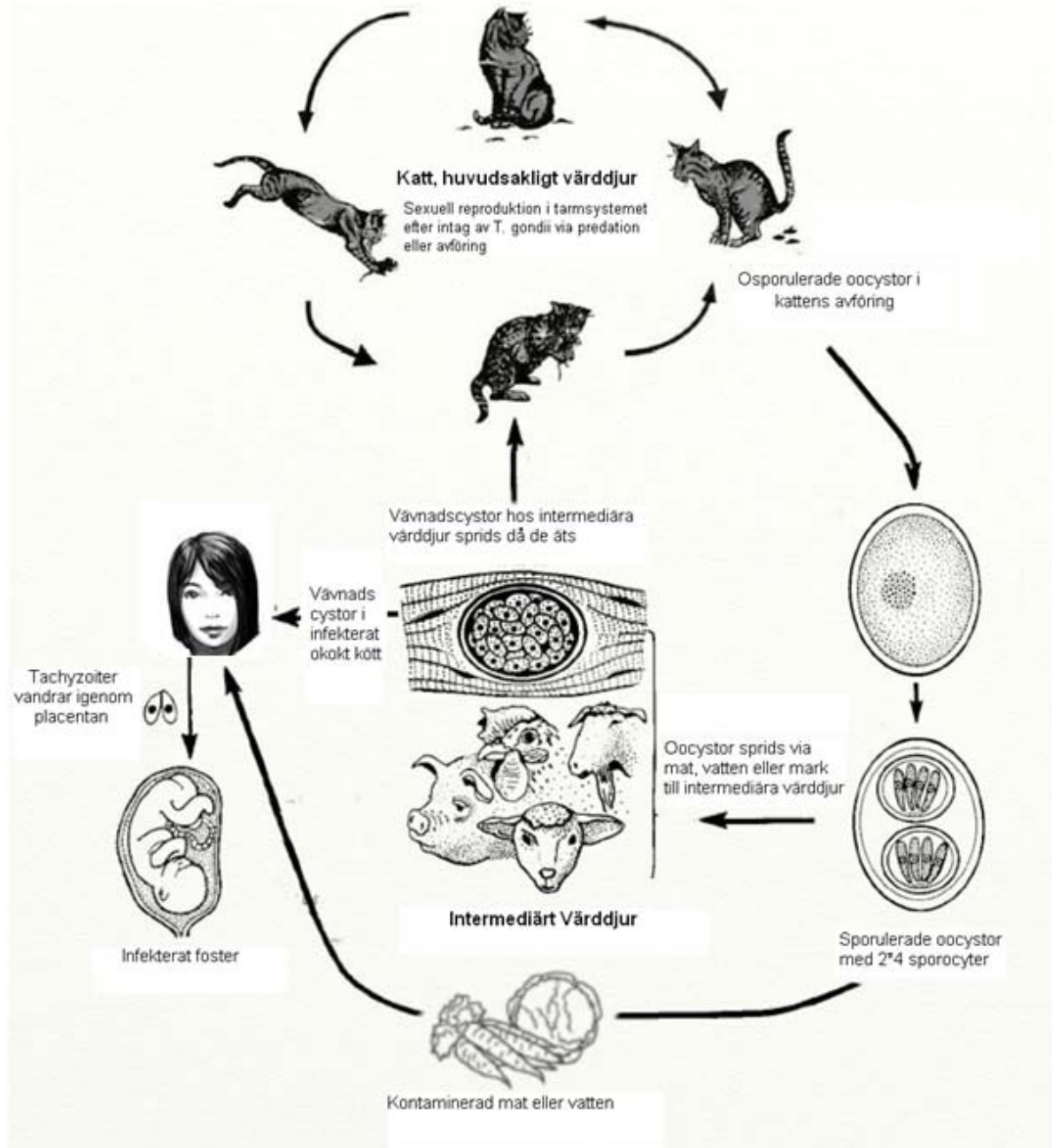
Invasion: Tachyzoiter

Efter att ett värdjur intagit oocystor frigörs de sporozoiter som vilar i dem och dessa omvandlas till tachyzoiter som påbörjar sin snabba proliferering (Tachyzoit kommer från grekiska tachos som betyder hastighet (Dubey *et al*, 1998)) med att passera epiteliet i tarmarna varifrån de sedan kan sprida sig vidare in i blodomloppet eller lymfsystemet. Där kan de börja invadera en hel rad med olika celltyper och passera diverse biologiska barriärer så som blod-hjärn barriären, blod-näthinne (retina) bariären och placentan och därigenom påverka ett eventuellt foster (Barragan och Sibley, 2003). Framförallt vita blodkroppar så som makrofager och andra leukocyter har en tendens att bli invaderade då dessa aktiveras av *T. gondii*'s aktiviteter och kallas in av kroppens immunförsvar för att få bort infektionen (Courret *et al*, 2005).

Framgångsrik invasion av värdjurs celler är nödvändigt för att tachyzoiter ska kunna genomgå asexuell replikation, en form av binär fission även kallad endodyogeni, då toxoplasma inte kan dela sig extracellulärt (Sibley, 1995).

Till skillnad gentemot många andra patogener saknar *T. gondii* precis som andra apicomplexa parasiter cilier och flageller utan använder sig av glidande rörlighet (gliding motility) för att kunna förflytta sig. Detta är även en viktig del i hur *T. gondii* genomför aktiv invasion för att ta sig in i celler (Stewart och Vanderberg, 1988; Sibley, 1995). *T. gondii* har två cellmembran som ligger på varandra. Det inre behåller sin form med hjälp av mikrotubulin som håller upp parasitens struktur. Mikrotubulinet utgår från den apikala änden och går i en motsols vriden spiral till parasitens motsatta ände. Det yttre membranet ligger direkt på det inre men de är inte sammanlänkade. Man tror det i vardera membranet finns myosin fastbundet i något protein. Glidande rörlighet använder produktion av adhesiva proteiner. Dessa produceras i den apikala änden av parasiten då det yttre membranet har ankrat fast sig i något underlag och binder mellan myosinet i de två membranlagren. Via förflytning av dessa proteiner genom parasiten till dess motsatta drivs parasiten framåt i en 180° motsols rörelse innan parasiten vänder på sig för att kunna upprepa rörelsen och fortsätta framåt. Då parasiten ska byta riktning förankrar den sin bakre ände vid underlaget och rör sig sedan i en cirkel runt förankringen så att den får rätt riktning mot sitt mål. Proteinerna som transporteras genom parasitens membranlager utsöndras i den bakre änden och bildar ett slem spår efter parasiten. Förflytningen av proteinerna är direkt kopplat till parasitens aktin som bygger upp dess cytoskelett. Det finns däremot mycket som inte är känt om hur rörligheten hos *T. gondii* går till, t.ex. vet man ännu inte vilka proteiner som binder till underlaget eller hur. (Dubrowolski och Sibley, 1996; Morrissette och Sibley, 2002; Barragen och Sibley, 2003; Fowler *et al*,

2004).

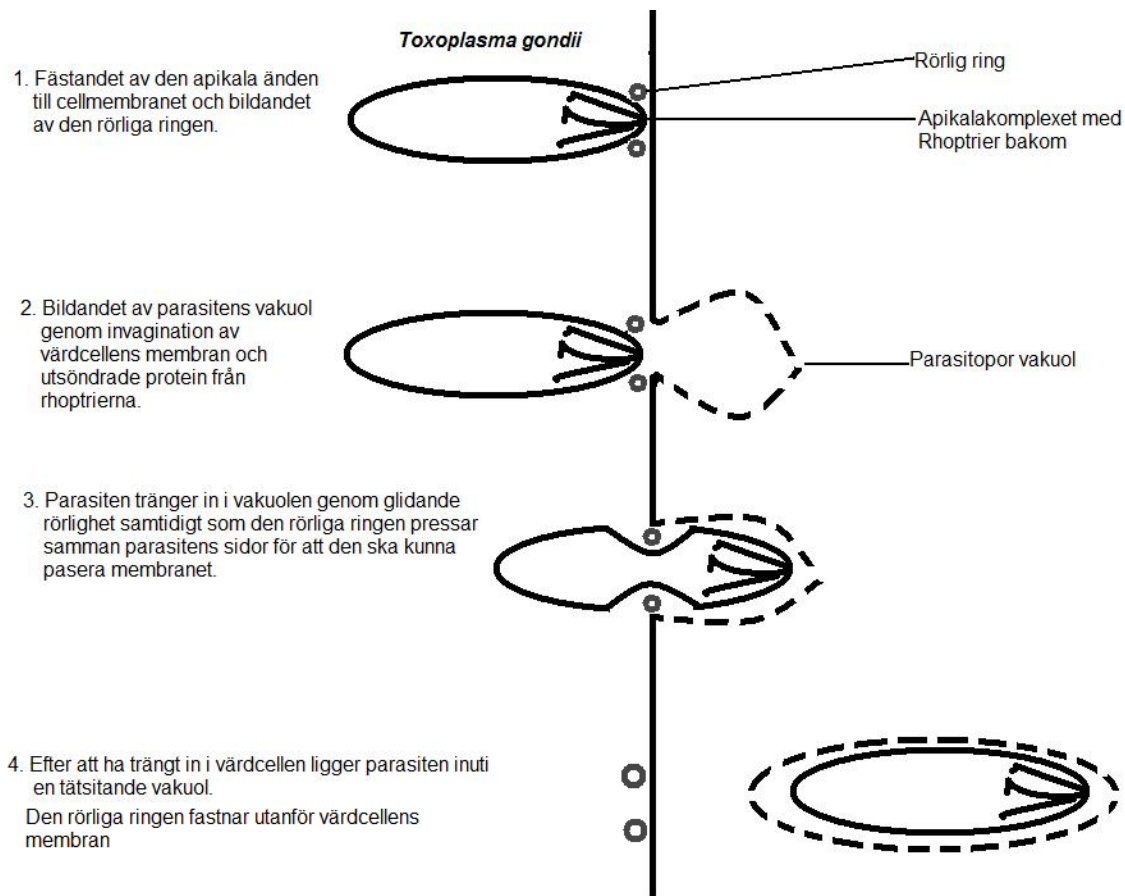


Figur 2. Livscykel hos *Toxoplasma gondii* (baserad på Webster, 2001; Dubey et al, 1998; Holliman, 1997)

Aktiv Invasion

T. gondii tachyzoiter utför aktiv invasion av celler genom att binda sin apikala ände till cellen och tränger in i den genom med hjälp av glidande rörelse. Vid inträngandet bildas en tätsittande vakuol runt parasiten, en så kallad parasitophorus vakuol. Vakuolen bildas genom invagination, inbuktning, av värdcellens plasmamembran och genom att nytt membran material överförs från parasitens Rhoptrier (se figur 3).

Rhoptrier är utsöndrande organeller placerade precis bakom det apikala komplexet. Den parasitophorosa vakuolens membran saknar många av de proteiner som tillverkas av



Figur 3. *Toxoplasma gondii* tränger in i värdceller för att kunna genomgå asexuell reproduktion. Invasionen sker genom att parasiten bildar en tätsittande vakuol medan den tränger in. Parasiten använder sig av en rörlig ring som fästs vid cellmembranet och som pressar samman parasiten i en timglas midja så att den lättare kan komma in i vakuolen. (baserad på Morrissette och Sibley, 2002)

värdcellen och som kan interagera med värdcellen. Dessutom undviker vakuolen att fusera med andra vakuoler, endosomer eller lysosomer. Därigenom undviker den samtidigt att få ett lågt pH då lysosomerna ofta innehåller ämnen med lågt pH som ska ta död på eventuella ovälkomna organismer. Denna invasion orsakar inga skador i form av veckningar eller omstrukturering av aktin hos värdcellens membran vilket är fallet då makrofager genomför fagocytos eller då bakterier inducerad endocytos hos icke fagocyterande celler (Keeley och Soldati, 2004; Dupey *et al*, 1998; Gross *et al*, 1996).

Aktiv invasion karakteriseras av att parasiten väldigt snabbt kan tränga sig in i cellen, vakuolen formas inom 15-30s vilket är betydligt snabbare än den tid vanlig fagocytos tar. För att kunna ta sig in i vakuolen formar toxoplasma en rörlig ring (moving junction) från en ringstruktur placerad vid den apikala änden, denna ring pressar samman toxoplasmas membran och vandrar längs med hela parasiten så att det liknar midjan på ett timglas när den tränger in i vakuolen. Väl säkert inne i vakuolen kan replikation påbörjas genom att forma två dotterceller inuti modercellen. Efter ett flertal replikationscykler lämnar de nya tachyzoiterna värdcellen genom samma metod som användes för att ta sig in i den, vilket denna gång i och med det stora antalet tachyzoiter tar död på värdcellen. De nya tachyzoiterna fortsätter därefter att invadera nya celler (Kasper och Minero, 1994; Sibley, 1995).

Att smita efter fagocytos

Majoriteten av de invaderande tachyzoiterna undgår fagocytos genom att istället snabbt penetrera cellens membran, via aktiv invasion. Detta gäller lika mycket för leukocyter som för andra celltyper, ändå upptas mellan 10-20 % av tachyzoiterna via fagocytos trots att infångandet av partiklar genom fagocytos tar mellan 2-4 minuter vilket är betydligt långsammare än den tid aktiv invasion tar. De flesta av dessa tachyzoiter förstörs då den stora lössittande vakuolen som bildats vid fagocytosen, fagosomen, fusionerar med lysosomer, vakuoler i leukocyten cytoplasma innehållande lysosomer, och en fagolysosom bildas. Trots detta lyckas ungefär 20 % av de tachyzoiter som upptas via fagocytos smita innan fagolysosomen bildats genom att utnyttja samma mekanism som de använder vid aktiv invasion extracellulärt (Morisaki *et al*, 1995).

Bradyzoiter

En del av de tachyzoiter som genomgår endodyogeni omvandlas till bradyzoiter som jämfört med tachyzoiter har en betydligt långsammare replikation (Bradyzoite från grekiska brady som betyder långsam (Dubey *et al*, 1998)). *In vivo* försök har visat att denna omvandling kan ske antingen spontant eller som ett svar på immunförsvarets aktivitet, men det är främst trycket från immunförsvaret som orsakar omvandlingen (Ferguson & Hutchison, 1987; Montoya och Liesenfeld, 2004). Ultrastrukturella analyser har påvisat skillnader i innehållet i granulerna hos tachyzoiter och bradyzoiter, där de senare har betydligt tätare granuler vilket tyder på ett högre innehåll av ämnen i dessa. (Ferguson & Hutchison, 1987). Bradyzoiter är även den fas av *Toxoplasma* livscykel som formar vävnads cyster i värdcellens cytoplasma. Cystorna varierar i storlek där de minsta kan vara så små som 5µm med endast två bradyzoiter i sig. Dessa är oftast unga cyster i vilka bradyzoiterna inte har haft tid att växa till sig i antal. Studier har visat att vävnads cyster växer i flera månader efter infektionstillfället (Ferguson & Hutchison, 1987; Dubey *et al*, 1998). Äldre cyster kan innehålla så mycket som flera hundra bradyzoiter. Vävnads cystorna uppkommer oftast inom nerv- och muskelvävnader, så som hjärna, öga, hjärta- och övrig muskelvävnad, men de kan även bildas i flera andra vävnader i organ så som lungor, lever och njurar. Cyster i muskelvävnad är oftast större än de cyster som utvecklas i nervvävnad, så som hjärnan. Även formen på dessa cyster skiljer sig åt, i musklerna är de oftast betydligt mer avlånga än i hjärnan där de tenderar att vara mer runda. Cellväggen hos vävnadscystorna är uppbyggda av både material från värdcellen och bradyzoiterna, dessutom saknar cellväggen glykogen och andra former av polysaccharider.

Att ta sig till hjärnan

Toxoplasma tachyzoiter kan korsa barriärer genom att antingen röra sig igenom dem som fria parasiter eller så kan de utnyttja värdjursceller som på ett eller annat vis rör sig i kroppen och använda dessa för att kunna sprida sig snabbt till olika vävnader i värdjurskroppen så som hjärnan. Bland de celler som tachyzoiterna kan använda som transport hjälpmedel tillhör majoriteten de vita blodkropparna, leukocyterna, och då speciellt de som genomför fagocytos, så som dendritiska celler (DCs). DCs har som uppgift att övervakar integriteten hos vävnader och transporterar misstänkta patogener, bland annat virus och bakterier, till lymfsystemet och där aktivera det adaptiva immunförsvaret, T-celler, gentemot dessa. Men även andra leukocyter som, lymfocyter, neutrofiler och monocyter kan invaderas av *T. gondii* (Courret *et al*, 2006).

Värdjurspåverkan

Toxoplasmosis hos människan

Man räknar med att minst 20 % av den mänskliga befolkningen över hela världen är kroniskt infekterade med *Toxoplasma gondii* (Barragan och Sibley, 2003). Hos människan är sådana infektioner för det mesta asymptomatiska hos både barn och vuxna, liksom för gravida som råkar ut för akut *toxoplasma* infektion. Men för individer med nedsatt immunförsvar som till exempel de som använder immunhämmande ämnen efter en transplantation eller hos patienter som har utvecklat AIDS kan infektion med *T. gondii* eller, vilket oftast är fallet, reaktivering av latent cystor vara livshotande. Oftast är det det centrala nervsystemet som drabbas hårdast av Toxoplasmosis hos dessa individer vilket bland annat leder till mentala förändringar och svårigheter med motoriken. Dessa förändringar kan vara långsamt framskridande och ta flera veckor eller vid mera akuta fall inträffa efter bara några dagar (Montoya och Liesenfeld, 2004). Reaktiveringen verkar ha att göra med att andelen lymfocyter, både CD4⁺ och CD8⁺ T lymfocyter, i det adaptiva immunförsvaret minskas drastiskt. Detta sker vid behandling med kraftiga immunhämmare och framförallt vid sena HIV infektioner då den övergår i AIDS (Gazzinelli *et al*, 1992).

Då *T. gondii* kan passera placentan och påverka fostret kan naturligtvis komplikationer tillstöta även om modern är asymptomatisk. Av de *T. gondii* infektioner som inträffar före födelsen leder ungefär 10 % till att fostret stöts bort eller att barnet blir dödfött. De barn som föds efter att ha infekterats före födelsen visar ungefär 10-23 % olika symptom som antingen kan vara akuta eller mer ospecifika på infektionen. Exempel på problem kan vara ögon problem, kramper, anemi, feber, svullna lymfnoder, interkraniala kalkifieringar med flera. Omkring 12-16 % av de nyfödda med symptom dör till följd av infektionen och de övriga kommer att få leva med grava mentala och neurologiska problem som oftast kräver extra omvårdnad (Tenter *et al*, 2000).

Beroende på när infektionen sker under graviditeten så kan omfattningen av dessa symptom variera och om den sker sent i foster utvecklingen så kan barnet födas helt utan symptom och infektionen kan endast upptäckas med laborietester. Detta gäller så många som 67 % av de som råkar ut för infektion före födelsen. Tyvärr så kan symptom på infektionen visa sig senare i livet i form av ögonproblem som blindhet, dövhet eller skador på centrala nervsystemet (Tenter *et al*, 2000).

Beteende påverkan

Enligt manipulations hypotesen så kan en parasit vara kapabel till att ändra sitt värdjurs beteende för att kunna förbättra sin fitnes (Poulin, 1995; Nickol, 2005), oftast genom att förbättra med vilken hastighet den kan spridas. Detta innebära således att eventuella beteende förändringar vid en parasit infektion skulle kunna ha att göra med ett sofistikerat system som evolverat fram för att öka spridning snarare än en slumpmässig bieffekt av parasitens övriga aktiviteter. Spridning kan exempelvis ske via näringskedjan där parasiten i sin omogna form lever inuti en intermediär värd som måste ätas av det huvudsakliga värdjuret innan den kan mogna och på så vis ha genomgått hela sin livscykel (Webster, 2001).

***T. gondii* infektion hos möss tar bort medfödd rädsla**

Som har nämnts tidigare så har *T. gondii* en prevalens för att bilda cystor i det centrala nervsystemet vilket torde vara en utmärkt plats att placera sig i ifall man ska manipulera sitt värd djurs beteende. Studier på intermediära värd djur så som till exempel *Rattus norvegicus* har visat att *T. gondii* infektioner verkar kunna påverka riskbeteendet gentemot predatorer. Dessa beteendeförändringar innebär bland annat minskad medfödd rädsla, neophobia, och minskad uppmärksamhet (Berdoy *et al*, 1995, 2000; Webster, 1994, 2001, 2007; Webster *et al*, 1994, 2006).

Beteendeförändringar verkar däremot inte påverka viktiga beteenden så som sociala och sexuella utan bara de som ökar predationsrisken (Berdoy *et al*, 1995). I en del fall kan en infektion till och med minska råttors medfödda rädsla som gör att den undviker lukten av katt till att i stället attraheras av den. Vilket leder till en i det närmste självmordsbenägen dragning till områden med hög predations risk och detta utan att påverka hur de reagerar på sin egen lukt eller lukt från andra predatorer (mink) eller icke predatorer (kanin) (Berdoy *et al*, 2000; Webster *et al*, 2006; Lamberton *et al*, 2008) som inte tillhör kattsläktet.

Ytterligare studier har visat att reducerad medfödd rädsla på grund av en infektion inte påverkar inlärdd rädsla (Vyas *et al*, 2007). Det verkar dessutom som om *T. gondii* kan påverka minnet och inlärningskapaciteten negativt hos infekterade råttor och möss kanske till följd av skadad hjärnvävnad på grund av bildningen av cystor (Witting, 1979).

Påverkan av människans beteende

Man har länge anset att människor med kroniska *Toxoplasma* infektioner med latent vävnadscystor i sig inte har påverkats nämnvärt av dessa i och med att ett övervägande antal av dessa varit helt asymptomatiska. Således har de flesta studier varit inriktade på att undersöka akuta infektioner, men på senare år har flera studier gjorts som drar paralleller mellan en latent toxoplasma infektion och flera beteende störningar hos människor. De störningar det kan röra sig om är flera nurologiska beteende störningar så som schizofreni (Yolken *et al*, 2009) och depression (Henriquez *et al*, 2009). Även en del mindre specifika beteende paralleller så som överrepresentation av infekterade trafikanter vid trafikolyckor har gjorts (Flegr *et al*, 2009; Yerehi *et al*, 2006).

Schizofreni

Schizofreni är en neuropsykologisk störning som leder till stora problem för den drabbade och dennes familj och leder till stora omkostnader vad gäller vård och omsorg. Bland de symptom som kan nämnas hos individer med schizofreni är hallucinationer, vanföreställningar, tillbakadragenhet, hur hjärnan behandlar intryck och minnen med flera. Tyvärr finns medicin bara att ge mot de två förstnämnda (Henriquez *et al*, 2009).

Man har länge ansett att schizofreni är en psykologisk sjukdom som kan ha genetiska orsaker, men på senare tid har studier av förekomsten av *T. gondii* hos personer med schizofreni visat på ett samband mellan parasit infektionen och sjukdomen. Ofta har man kunnat finna antikroppar mot *T. gondii* hos dessa individer och ett samband mellan ägandet av katt och schizofreni har även kartlagts (Yolken *et al*, 2009).

Än så länge är man osäkra på hur *T. gondii* orsakar psykologiska störningar men i och med att den kan påverka beteendet hos möss så misstänker man att det är samma process men att den hos människan ger ett annat uttryck. Vid schizofreni påverkas neuronerna och glia cellerna i hjärnan. *T. gondii* är känd för att kunna infektera nervvävnad och kan påverka både neuroner

och glia celler, dessutom har den oftast stor spridning i hjärnan. Man misstänker att *T. gondii* påverkar hjärnans signalsubstanser och att detta kan ske i områden som är direkt involverade i schizofreni (Henriquez *et al*, 2009; Yolken *et al*, 2009).

Det har också visat sig under dessa studier att vissa psykofarmaka som används vid schizofreni även hämmar tillväxten av *T. gondii* vilket styrker idén att parasiten kan orsaka den psykiska sjukdomen (Yolken *et al*, 2009).

***T. gondii* gör oss till sämre trafikanter?**

Att latent *T. gondii* infektioner skulle kunna påverka vår duglighet som trafikanter verkar först vara mycket osannolikt men det finns studier som tyder på en korrelation mellan dessa. En studie gjord av Yereli *et al* (2006) i Turkiet visar på ett sådant samband. Studien grundar sig i att omkring 7500 människor årligen omkommer till följd av trafikolyckor, varav de flesta tillskrivs förarna. Yereli *et al* gjorde tester för antikroppar mot *T. gondii* hos ca 200 förare som varit inblandade i trafikolyckor och jämförde med en kontrollgrupp. De resultat som kom fram visade på en statistiskt signifikant korrelation. Av förarna påvisades att ca 24 % var latent infekterade, asymptomatiskt, att jämföra med ca 6,5 % i kontrollgruppen.

En liknande studie gjord i Tjeckien genomförd av Flegr *et al* där militära förare som varit inblandade i trafikolyckor testades för *T. gondii* infektion gav ett snarlikt resultat.

Diskussion

T. gondii kan beroende på hur man ser det betraktas som en av världens mest framgångsrika parasiter eller en av de mest misslyckade. Den är framgångsrik i och med att den kan och har infekterat alla former av varmblodiga djur och dessutom i stort sett alla celltyper inom dessa djur förutom de celler som saknar cellkärna. Förutom detta så kan den ligga latent i vävnadscystor utan att påverka överlevnaden hos värdjuret fram tills en eventuell reaktivering eller överföring till ett nytt värddjur vilket gör att *T. gondii* är så gott som omöjlig att utrota.

Däremot så är de flesta av de djur som *T. gondii* infekterar återvändsgränder varifrån de ytterst sällan eller aldrig kan ta sig tillbaka till sitt huvudsakliga värddjur för att kunna genomgå sexuell reproduktion. Således är den största delen av *T. gondii* reservoaren bundna vid värddjur där de inte kan föra sina gener vidare vilket gör dem värdelösa för *T. gondii* evolutionsmässigt som art.

Dessutom så kan sexuell reproduktion endast ske i tidigare oinfekterade katter vilket minskar möjligheten för sådan reproduktion ytterligare.

T. gondii har trots allt detta ökat sina chanser för att återspridas till en ny katt genom att se till så att när de sprids via oocystor sprids de i enorma kvantiteter vilket gör att åtminstone några av dessa kommer att upptas av antingen en ny katt eller av något smådjur varpå katten kan predera. För att ytterligare öka sina möjligheter har *T. gondii* också förmågan att påverka beteendet hos råttor och möss för att minska den medfödda rädslan och därigenom öka spridningen till nya katter och på så vis öka sin fitness.

Att *T. gondii* kan orsaka depression och schizofreni är relativt nya rön som får en att undra vilka fler beteende störningar som kan orsakas av parasitinfektioner i hjärnan och hur detta kan påverka eventuella framtida behandlingsmetoder. Till exempel nämns idén i Yolken *et al* (2009) att man i framtiden kan använda sig av *in vivo* försök med *T. gondii* för att få fram ny psykofarmaka som motverkar schizofreni då de mediciner som finns idag som motverkar den psykologiska sjukdomen också inhiberar *T. gondii*.

Huruvida *T. gondii* kan få oss att bli sämre trafikanter är en så länge ganska osäkert och fler studier borde göras för att fastställa om så verkligen är fallet. Men med tanke på att *T. gondii* infektioner kan orsaka psykiska problem så är det inte helt osannolikt att vår uppmärksamhet eller reaktionsförmåga som bilförare kan påverkas negativt. Om så är fallet så borde kanske trafikanter som ofta varit inblandade i olyckor testas för latent *T. gondii* och ifall en infektion kan påvisas behandla den för att på så vis kanske få ner antalet trafikolyckor.

Ytterligare en sak som är oroande inför framtiden är varifrån parasiten som infekterar människor kommer. Självklart är katten en av de främsta orsakerna till smittospridning men med ökad kunskap och försiktighet när man tömmer kattlådan och var man gör av med avföringen borde minska denna källa. De parasiter som hamnar ute i miljön kan vi nog tyvärr inte göra så mycket åt för tillfället. Ytterligare en källa till smittospridning till människan är om den mat vi äter är infekterad med vävnadscystor. Enligt Tenter *et al* (2000) så är några av de största spridningsorsakerna att det kött vi äter kan vara infekterat. Speciellt har kött från grisar visat sig innehålla stora mängder vävnadscystor i förhållande till mängden kött, men även får, getter och andra djur. Samma källa säger också att andelen *T. gondii* hos köttdjur har minskat drastiskt under de 20 åren före 2000 och att det inom EU då bara var 1 % av grisarna för köttproduktion som var infekterade med *t. gondii*. Enligt Dubey (2009) så minskar risken för *T. gondii* infektioner hos grisar som föddes upp inomhus då möjligheten för att komma i kontakt med smittokällan då minskar. Däremot uttrycks oro för att det stora intresset för ekologiskt uppfött kött kan öka förekomsten av *T. gondii* hos grisar igen då ekologiska gårdar låter djuren vara frigående utomhus där de lättare kan komma i kontakt med en smittokälla. Däremot kan inte *T. gondii* vävnadscystor överleva ordentlig tillagning av köttet så om man ser till att sköta matlagningen ordentligt och inte äter för dåligt upphettat kött Hur vi i framtiden kommer att se på *T. gondii* återstår att se.

Tack

Stort tack till Lage Cerenius för den handledning och stöd som han har gett under arbetets gång. Tack till Elin Allzén och Sonja Buratovic för deras hjälp med korrekturläsning och deras förslag på hur arbetet borde förbättras.

Referenser

- Barragan A, Sibley LD. 2003. Migration of *Toxoplasma gondii* across biological barriers Trends in Microbiology 11: 426-430.
- Berdoy M, Webster JP, Macdonald DW. 1995. Parasite altered behaviour: is the effect of *Toxoplasma gondii* on *Rattus norvegicus* specific? Parasitology 111: 403–409.
- Berdoy M, Webster JP, Macdonald DW. 2000. Fatal attraction in *Toxoplasma*-infected rats: a case of parasite manipulation of its mammalian host. Proceedings of the Royal Society of London B 267, 267.
- Courret N, Darche S, Sonigo P, Milon G, Buzoni-Gatel D, Tardieux I. 2006. CD11c- and CD11b-expressing mouse leukocytes transport single *Toxoplasma gondii* tachyzoites to the brain. Bloodjournal 107: 309-316
- Dabrowski JM, Sibley LD. 1996. *Toxoplasma* Invasion of Mammalian Cells Is Powered by the Actin Cytoskeleton of the Parasite. Cell 84: 933-939.
- Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. 1998. Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites, bradyzoites, and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts. Clinical Microbiology Reviews 11: 267-299.
- Dubey JP. 2009. Toxoplasmosis in pigs—The last 20 years. Veterinary Parasitology 164: 89–103.
- Flegr J, Klose J, Novotná M, Berenreitterová M, Havlíček J. 2009. Increased incidence of traffic accidents in *Toxoplasma*-infected military drivers and protective effect RhD molecule revealed by a large-scale prospective cohort study. BMC Infectious Diseases. 9:72 doi:10.1186/1471-2334-9-72.
- Fowler RE, Margos G, Mitchell GH. 2004. The Cytoskeleton and Motility in Apicomplexan Invasion. Advances in Parasitology 56: 214-249.
- Gazzinelli R, Xu Y, Heinly S, Cheever A, Sher A. 1992. Simultaneous depletion of CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes is required to reactivate chronic infection with *Toxoplasma gondii*. Journal of Immunology 149 : 175-180.
- Gross U, Bohne W, Soete M, Dubremetz JF. 1996. Developmental Differentiation between Tachyzoites and Bradyzoites of *Toxoplasma gondii*. Parasitology Today 12: 30-33
- Henriquez SA, Brett R, Alexander J, Pratt J, Roberts CW. 2009. Neuropsychiatric Disease and *Toxoplasma gondii* Infection. Neuroimmunomodulation 16: 122–133.
- Holliman RE. 1997. Toxoplasmosis, Behaviour and Personality. Journal of Infection 35: 105-110.
- Jacobs L. 1973. New knowledge of *Toxoplasma* and toxoplasmosis. Adv Parasitol. 11: 631-669 .
- Kasper L.H. och Minero J.R. 1994. Attachment and Invasion of Host Cells by *Toxoplasma gondii*. Parasitology Today. 10: 184-188.
- Keeley A, Soldati D. 2004. The glideosome: a molecular machine powering motility and host-cell invasion by Apicomplexa. TRENDS in Cell Biology 14: 528-532.

- Lamberton PHL, Donnelly CA, Webster JP. 2008. Specificity of the *Toxoplasma gondii*-altered behaviour to definitive versus non-definitive host predation risk. *Parasitology* 135: 1143–1150.
- Montoya JG, Lisenfeld O. 2004. Toxoplasmosis. *Lancet* 363: 1965-1976.
- Morisaki JH, Heuser JE, Sibley LD. 1995. Invasion of *Toxoplasma gondii* occurs by active penetration of the host cell. *Journal of Cell Science* 108: 2457-2464.
- Morrisette NS, Sibley LD. 2002. Cytoskeleton of Apicomplexan Parasites. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 66: 21-38.
- Nickol BB. 2005. Parasitic manipulation: should we go anywhere? *Behavioural Processes* 68: 201–203.
- Pavesio CEN, Chiappino ML, Setzer PY, Nichols BA. 1992. *Toxoplasma gondii*: Differentiation and death of bradyzoites. *Parasitology Research* 78: 1-9.
- Poulin R. 1995. “Adaptive” Changes in the Behaviour of Parasitized Animals: A Critical Review. *International Journal of Parasitology* 25: 1371-1383.
- Sibley LD. 1995. Invasion of vertebrate cells by *Toxoplasma gondii*. *Trends in Cell biology* 5: 129-132.
- Stewart MJ, Vanderberg JP. 1988. Malaria sporozoites leave behind gliding trails of circumsporozoite protein during gliding motility. *Journal of Protozoology* 35: 389-393.
- Vyas A, Seon-Kyeong K, Giacomini N, Boothroyd JC, Sapolsky RM. 2007. Behavioural changes induced by *Toxoplasma* infection of rodents are highly specific to aversion of cat odours. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 104: 6442–6447.
- Webster JP. 1994. The effect of *Toxoplasma gondii* and other parasites on activity levels in wild and hybrid *Rattus norvegicus*. *Parasitology* 109: 583–589.
- Webster JP. 2001. Rats, cats, people and parasites: the impact of latent toxoplasmosis on behaviour. *Microbes and Infection* 3: 1–9.
- Webster JP. 2007. The impact of *Toxoplasma gondii* on animal behaviour: playing cat and mouse. *Schizophrenia Bulletin* 33: 752–756.
- Webster JP, Brunton CFA, Macdonald DW. 1994. Effect of *Toxoplasma gondii* on neophobic behaviour in wild brown rats, *Rattus norvegicus*. *Parasitology* 109: 37–43.
- Webster JP, Lamberton PHL, Donnelly CA, Torrey EF. 2006. Parasites as causative agents of human affective disorders? The impact of anti-psychotic and anti-protozoan medication on *Toxoplasma gondii*'s ability to alter host behaviour. *Proceedings of the Royal Society of London B* 273: 1023–1030.
- Witting P-A. 1979. Learning Capacity and Memory of Normal and *Toxoplasma*-Infected Laboratory Rats and Mice. *Zeitschrift für Parasitenkunde* 61: 29-51
- Yereli K, Balcioglu IC, Özbilgin A. 2006. Is *Toxoplasma gondii* a potential risk for traffic accidents in Turkey? *Forensic Science International* 163: 34–37
- Yolken RH, Dickerson FB, Torrey F. 2009. *Toxoplasma* and schizophrenia. *Parasite Immunology* 31: 706–715