

## Różnorodne aspekty aktywności biologicznej IL-1.

### I. Rola IL-1 w inwazjach pasożytniczych

## Various aspects of IL-1 biological activity. I. The role of IL-1 in parasitic infections

Justyna Gatkowska

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

**ABSTRACT.** Interleukin-1 is one of the most potent proinflammatory cytokines involved in many physiologically important processes both beneficial and pathological. It appears in two different forms: IL-1 $\alpha$  and IL-1 $\beta$  synthesized mainly by macrophages and monocytes. IL-1 $\alpha$  remains inside the cells and is released during acute inflammatory diseases accompanied by cell lysis. IL-1 $\beta$  becomes biologically active after specific cleavage and is secreted to fulfill its multitude functions. This cytokine is involved in multiple gene up-regulation, higher expression of many cytokine receptors or induction of nitric oxide synthesis. Interleukin-1 is responsible for symptoms like fever or appetite loss during inflammatory diseases. It is capable of lymphocytes, macrophages or NK cells activation. This cytokine has a chemoattractant activity toward neutrophils and monocytes and takes part in Th2 response development. Apart from other functions and activities, IL-1 is associated with many invasive illnesses such as parasitic infections. This cytokine influences the outcome of numerous parasitoses since it can limit parasite spread and survival within infected host by cooperation with other components of the immunological system and by the induction of anti-parasitic compounds. However, the proinflammatory activity of IL-1 may prove harmful in certain cases and may be responsible for parasite infection development.

**Key words:** interleukin-1 IL-1, synthesis, functions, parasitic infections

### Budowa i podstawowe funkcje IL-1

Interleukina-1 (IL-1) jest jedną z najważniejszych cytokin prozapalnych, a jej charakterystyczną cechą jest wielokierunkowy wpływ na organizm, który przejawia się zdolnością oddziaływania na niemalże wszystkie typy komórek.

Interleukina-1 występuje w dwóch formach będących produktami różnych genów: IL-1 $\alpha$  oraz IL-1 $\beta$ . Obie formy są syntetyzowane głównie przez monocyty i makrofagi jako prekursorzy pozbawione sekwencji liderowej o masie cząsteczkowej 31 kDa, których przekształcenie do form dojrzałych wymaga udziału specyficznych proteaz komórkowych [1, 2].

W translacji prekursora dla IL-1 $\alpha$  (proIL-1 $\alpha$ ) udział biorą mikrotubule, a nie siateczka śródplą-

zmatyczna, jak w przypadku większości białek. Brak sekwencji liderowej sprawia, że zsyntetyzowany prekursor pozostaje w cytozolu komórki. Z tego względu IL-1 $\alpha$  jest wykrywana w krwi i płynach ustrojowych głównie w ostrych stanach chorobowych, którym towarzyszy liza komórek. Część cząsteczek prekursora może ulegać ekspresji na powierzchni stymulowanych komórek takich jak monocyty czy limfocyty B. Prekursor dla interleukiny-1 $\alpha$  obecny zarówno w cytozolu, jak i w błonie komórkowej, wykazuje pełną aktywność biologiczną [3].

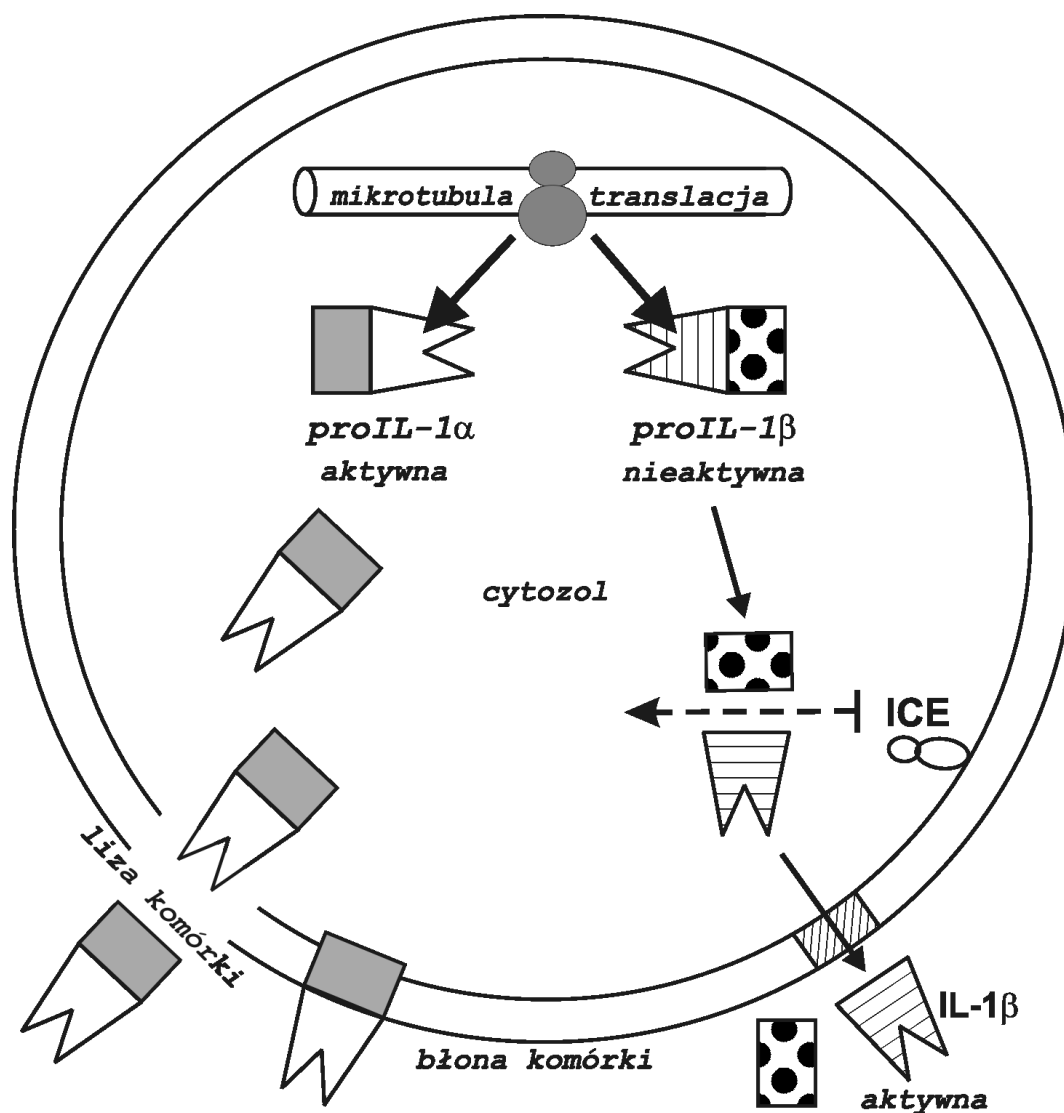
Podobnie jak proIL-1 $\alpha$ , prekursor dla IL-1 $\beta$  także podlega translacji w cytozolu w powiązaniu z cytoszkieletem, jednak pozostaje wewnątrz komórki tylko do momentu uzyskania pełnej aktywności. W odróżnieniu od IL-1 $\alpha$ , interleukina-1 $\beta$  nie wystę-

puje w błonie komórkowej, a jej prekursor wykazuje tylko marginalną aktywność biologiczną. Przekształcenie prekursora dla IL-1 $\beta$  do formy dojrzałej wymaga enzymatycznego cięcia cząsteczki pomiędzy aminokwasami w pozycjach 116 i 117 z udziałem specyficznej wewnątrzkomórkowej proteazy serynowej (ICE) zwanej kaspazą-1 [4, 5]. Enzym ten jest swoisty dla formy IL-1 $\beta$  i nie wykazuje aktywności w stosunku do prekursora dla IL-1 $\alpha$ . Aktywna IL-1 $\beta$  jest wydzielana przede wszystkim przez aktywowane komórki linii monocytarno-makrofagowej (Rys. 1) [3, 6].

Istnieją dwa typy receptorów dla IL-1 (IL-1R): typ I (IL-1RI) i II (IL-1RII). Receptory I typu obecne są głównie na komórkach nabłonka i śródbłonka, komórkach mięśni gładkich, hepatocytach, keraty-

nocytach, komórkach dendrytycznych i limfocytach T. Przyłączenie cząsteczki IL-1 do receptora I typu inicjuje przekazanie sygnału do wnętrza komórki i aktywuje kaskadę reakcji związanych z aktywnością biologiczną cytokiny. Receptory II typu występują przede wszystkim na neutrofilach, monocytach oraz limfocytach B i wykazują silne powinowactwo do IL-1 $\beta$  jednak nie mają zdolności przewodzenia sygnału do komórki i dlatego nazywane są „pułapkami” lub „wabikami” dla IL-1 $\beta$ . Część cząsteczek receptora II występuje w formie rozpuszczalnej w płynach ustrojowych [3].

Rodzina genów dla IL-1 koduje ponadto unikatową w świecie cytokin cząsteczkę antagonisty receptora dla IL-1 (IL-1Ra). Jest to białko podlegające stałej ekspresji w keratynocytach i komórkach

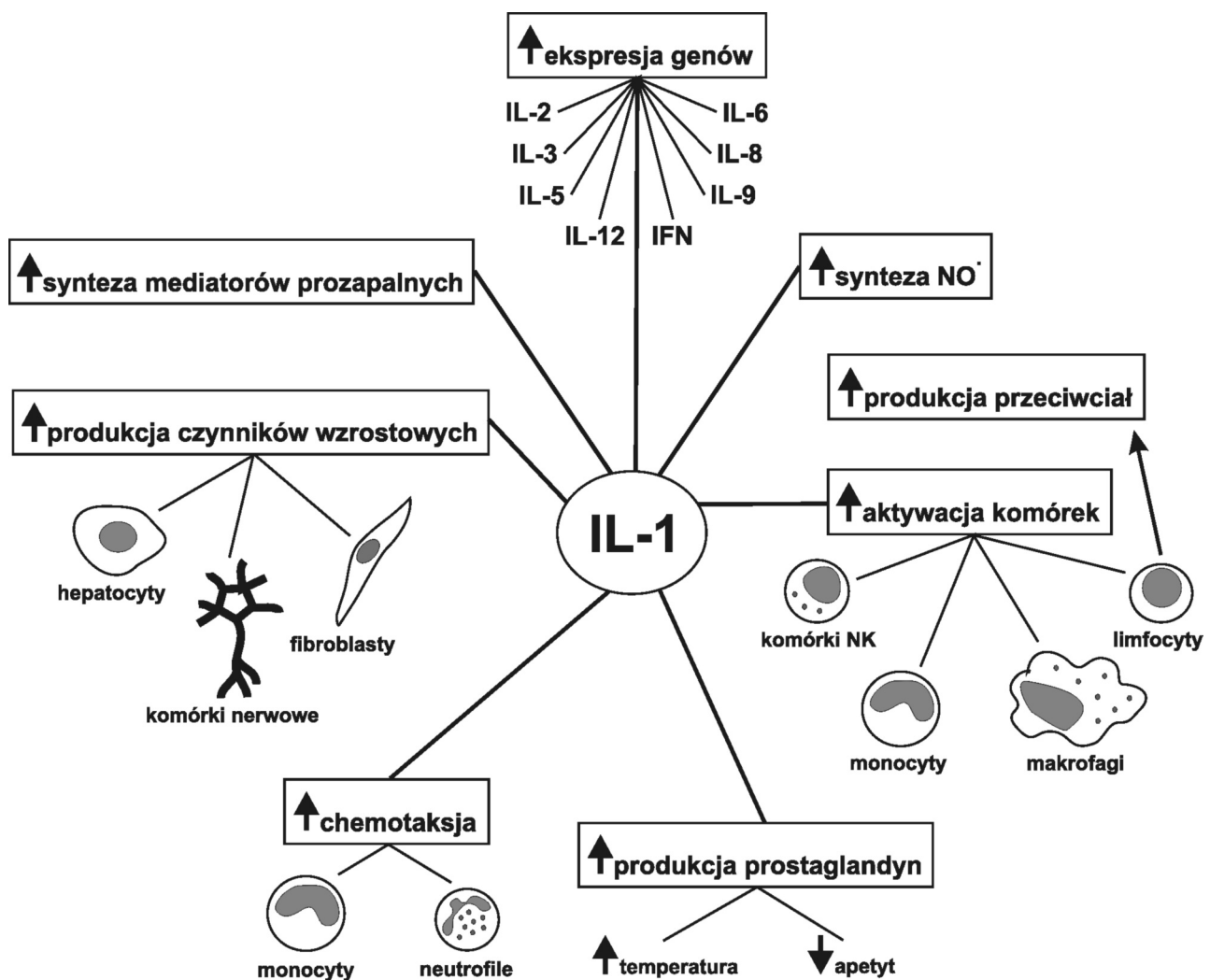


Rys. 1. Porównanie syntezy IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$   
Fig. 1. IL-1 $\alpha$  and IL-1 $\beta$  synthesis comparison

nabłonka jelit. Ponieważ w swej strukturze posiada peptyd sygnałowy, po translacji jest wydzielane z komórki. Antagonista wykazuje znaczną, bo aż 26% homologię w stosunku do IL-1 $\beta$  i wysokie powinowactwo do IL-1RI, aczkolwiek przyłączenie cząsteczki antagonisty do receptora typu I nie powoduje przekazania sygnału do komórki. Z tego względu receptor typu II dla IL-1 oraz antagonistę receptora dla tej cytokiny można rozpatrywać jako część systemu kontroli aktywności interleukiny-1 [1, 3, 6].

Interleukina-1 jest jedną z najwcześniej opisanych cytokin, co związane jest z jej wielokierunkowym działaniem na organizm. Jedną z cech biologicznych tej cytokiny jest zdolność do zwiększania ekspresji różnorodnych genów głównie poprzez inicjowanie transkrypcji lub stabilizowanie cząsteczek mRNA. IL-1 wzmacnia ekspresję genów kodujących

liczną grupę cytokin, takich jak IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-12 czy interferonów [3, 4, 7]. Wpływ IL-1 obejmuje również geny warunkujące syntezę mediatorów prozapalnych, składników dopełniacza (C2, C3 i czynnika B) oraz wielu czynników wzrostowych (np. dla keratynocytów, fibroblastów, hepatocytów czy komórek nerwowych). Istotną rolą interleukiny-1 jest regulacja poziomu ekspresji receptorów, w tym receptorów dla cytokin, oraz cząsteczek adhezyjnych. Wiele z objawów wywoływanych przez IL-1 takich jak podwyższona temperatura ciała czy utrata apetytu jest bezpośrednim wynikiem działania prostaglandyn, jako że cytokina ta pobudza ekspresję cyklooksygenazy [3, 8]. Interleukina-1 wykazuje zdolność do indukcji syntazy tlenu azotu, a zatem do pobudzania produkcji tlenu azotu (NO) przez liczne typy komórek np. osteoklasty, makrofagi, komórki gleju, komórki



Rys. 2. IL-1: wybrane aspekty aktywności biologicznej; (↑) – wzrost; (↓) – spadek  
 Fig. 2. IL-1: selected aspects of biological activity; (↑)–increase; (↓) – decrease

tuczne, monocyty czy komórki mięśni gładkich [3]. Co więcej, IL-1 współdziała z innymi komponentami układu odpornościowego takimi jak IL-6, TNF czy IFN- $\gamma$  [9]. Interleukina-1 pobudza rozwój reakcji zapalnej także poprzez chemotaktyczne oddziaływanie na neutrofile i monocyty. Aktywuje limfocyty, monocyty, makrofagi oraz komórki NK [3]. W modelach doświadczalnych IL-1 wykazuje ponadto aktywność adiuwantową [1]. Udowodniono, że IL-1 pełni także ważną rolę w rozwoju odpowiedzi humoralnej poprzez indukcję ekspresji cząsteczek CD40L i OX40 na powierzchni limfocytów T, co z kolei jest niezbędne dla prawidłowej interakcji komórek T zarówno z komórkami APC, jak i limfocytami B. Zatem IL-1 pobudza produkcję przeciwciał biorąc udział w aktywacji limfocytów T i ich różnicowaniu w komórki odpowiedzi immunologicznej typu Th2 [10].

Reasumując interleukina-1 stanowi ważny element układu immunologicznego zaangażowany w liczne i bardzo różnorodne procesy warunkujące spójne funkcjonowanie makroorganizmu oraz skoordynowaną odpowiedź na atakujące ustrój czynniki zakaźne (Rys. 2).

### Rola IL-1 w inwazjach pasożytniczych

IL-1 jako silny aktywator szeregu reakcji immunologicznych pełni niezwykle ważną funkcję w obronie organizmu przed różnego typu patogenami, w tym również pasożytami. Podwyższony poziom tego białka obserwowano np. w surowicach rezusów zarażonych *Plasmodium coatneyi* [11] czy w supernatantach pochodzących makrofagów izolowanych od bydła zarażonego *Babesia bovis* [12].

Mechanizmy działania IL-1 są różne i nierzadko opierają się na kooperacji z innymi komponentami układu immunologicznego. Wykazano np. w badaniach *in vitro*, że jedynie łączne zastosowanie interleukiny-1 $\beta$  i TNF- $\gamma$  hamowało replikację tachyzoitów *Toxoplasma gondii* w komórkach śródłonka żyły pępowinowej [13]. Powszechnie wiadomo, że neutrofile mają zdolność pochłaniania i wewnątrzkomórkowego zabijania zopsonizowanych komórek *T. gondii*. Doświadczenia Denney i wsp. [14] z użyciem linii komórkowych pokazały, że liza zarażonych komórek w wyniku namnażania się pasożyta powoduje uwolnienie zlokalizowanej wewnątrzkomórkowo IL-1 $\alpha$ , która z kolei pobudza wydzielanie m.in. IL-8 przez sąsiednie komórki. IL-8 jako czynnik zaangażowany w rekrutację i aktywację neutrofilów przyczynia się do kontroli rozwoju inwazji pa-

sożytniczej. Podobne współdziałanie IL-1 i IL-8 obserwowano w trakcie zarażenia *Entamoeba histolytica*. Trofozoity tego pierwotniaka atakują komórki nabłonka jelit powodując ich lizę i pojawienie się w tkankach IL-1 $\alpha$  jako aktywatora syntezy IL-8. Jednak w przypadku pełzakowicy produkcja cytokin takich jak IL-8 i rekrutacja neutrofilów może potęgować reakcję zapalną i zwiększać uszkodzenia tkanek [15, 16].

Działanie przeciw pasożytnicze IL-1 może także wynikać z jej zdolności do indukcji określonych toksycznych metabolitów. Fichera i wsp. [17] udowodnili w warunkach *in vitro*, że IL-1 $\beta$  pełni istotną rolę w ograniczaniu namnażania się komórek *Trypanosoma cruzi*, pierwotniaka odpowiedzialnego za chorobę Chagasa. Doświadczenia z użyciem szczurzych komórek mięśnia sercowego wykazały, iż stymulacja IL-1 $\beta$  promuje syntezę tlenku azotu przez miocyty, co z kolei prowadzi do ograniczenia inwazji pasożytniczej przejawiającego się niższym odsetkiem komórek mięśniowych zawierających żywe pasożyty. Również doświadczenia *in vivo* na modelu mysim pokazały, że podanie zwierzętom zarażonym *Plasmodium vinckei* IL-1 skutkuje wzmoczoną syntezą NO $\cdot$  i podwyższeniem jego poziomu w surowicy zwierząt [18]. Indukowana przez IL-1 produkcja toksycznego tlenku azotu stanowi także linię obrony przed znacznie większymi pasożytami. Stwierdzono, że mysie komórki śródłonka stymulowane IL-1 $\beta$  lub IL-1 $\alpha$  ulegają aktywacji, a wytwarzany przez nie tlenek azotu umożliwia zabicie larw przywry *Schistosoma mansoni*. Wyniki tych doświadczeń wskazują więc, że komórki śródłonka, niezaliczane zwykle do istotnych składników układu immunologicznego, mogą brać udział w obronie organizmu przed pasożytami obecnymi w naczyniach krwionośnych [19].

Niemniej jednak wzmoczona produkcja IL-1 nie zawsze wywiera korzystny efekt na zarażony makroorganizm. *Theileria annulata* to pierwotniak przenoszony przez kleszcze i wywołujący ciężką chorobę u bydła. Komórki zawierające pierwotniaka zyskują nowy fenotyp i są zdolne do bezpośredniej aktywacji dziewiczych limfocytów T, nawet przy braku rozpuszczalnych antygenów pasożyta. Ta niekontrolowana proliferacja limfocytów z pominięciem prawidłowej kaskady reakcji obejmującej prezentację antygenów przez komórki APC (antigen presenting cells) odpowiedzialna jest za wystąpienie objawów choroby. Brown i wsp. [20] pokazali w warunkach *in vitro*, że IL-1 jest jednym z najważniejszych czynników aktywujących proli-

ferację limfocytów T pod wpływem komórek zarażonych *T. annulata*, a tym samym jest zaangażowana w patogenezę zarażenia. Także w przypadku osób zarażonych filariami (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *B. timori*) uważa się, że odpowiedź immunologiczna żywiciela stanowi najistotniejszy element przyczyniający się do rozwoju filariozy węzłów chłonnych, która charakteryzuje się ostrą lub przewlekłą reakcją zapalną. Porsakorn i wsp. [21] wykorzystali w badaniach nad rolą IL-1 w filariozach główny antygen powierzchniowy endosymbiotycznych bakterii *Wolbachia* bytujących w komórkach filarii, gdyż białko to jest silnym induktorem reakcji zapalnych u zarażonych ludzi. Pokazali, że mysie makrofagi stymulowane antygenem bakterii *Wolbachia* wykazują wzmożoną ekspresję szeregu cytokin w tym IL-1, silnego aktywatora reakcji zapalnej.

Niekiedy wpływ IL-1 na rozwój zarażenia jest ściśle uzależniony od czasu jej działania. Kostka i wsp. [22] dowiedli, że myszy zarażone *Leishmania major* reagują odmiennie na interleukinę-1 w fazie wczesnej i późnej zarażenia. Zastosowanie IL-1 $\alpha$  w czasie aktywacji limfocytów T, a zatem na wczesnym etapie inwazji wzmacniało ochronną odpowiedź typu Th1. Natomiast długotrwałe podawanie cytokiny promowało rozwój odpowiedzi typu Th2 i przyczyniało się do pogorszenia stanu zdrowia zarażonych zwierząt. Obserwacje te zostały potwierdzone przez inne zespoły badawcze. Ji i wsp. [23] oraz Xin i wsp. [24] wykazali, że inwazja *L. major* u myszy indukuje jeszcze we wczesnej fazie zarażenia syntezę IL-1, koniecznej do aktywacji limfocytów T, co powstrzymuje rozwój choroby. Natomiast zarażeniu wywołanemu przez *L. amazonensis* towarzyszy znaczne opóźnienie w produkcji wielu cytokin prozapalnych, w tym IL-1, a także obniżony poziom jej sekrecji przez komórki dendrytyczne, co sprawia, że choroba ma charakter postępujący. Obniżenie syntezy i wydzielania IL-1 jest także obserwowane w leishmaniozie powodowanej przez *L. donovani*. Pierwotniak ten rozwinął zdolność do atakowania jednojądrzastych fagocytów bez ich aktywacji i stymulacji do produkcji IL-1, co warunkuje przeżycie pasożytów wewnątrz profesjonalnych komórek żernych [25, 26].

Przytoczone przykłady nie tylko ilustrują wielokierunkowość działania IL-1 oraz uwypuklają jej silną aktywność immunologiczną, ale dają także wgląd w złożoność interakcji pomiędzy organizmem pasożyta i żywiciela, w których rolę aktywnego pośrednika i uczestnika pełni między innymi

układ immunologiczny. Różnorodność wzajemnych relacji pasożyt-żywiciel należałoby jednak przedstawić w znacznie szerszym kontekście, z uwzględnieniem układu endokrynnego i ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Obecnie wiadomo na przykład, że nosicielstwo pierwotniaka *T. gondii*, związane z obecnością cyst pasożyta w OUN może mieć wpływ na osobowość, zachowanie czy zdolności intelektualne żywiciela [27–29]. Dokładny mechanizm takiego oddziaływania pasożyta nie jest znany, ale wiąże się go między innymi z podniesionym poziomem dopaminy. Jej wydzielanie może stanowić wyraz toczącej się w OUN reakcji zapalnej [30], w której istotną rolę odgrywają takie komponenty układu immunologicznego jak cytokiny prozapalne, wśród nich IL-1.

## Literatura

- [1] Dinarello C. A. 1997. Interleukin-1. *Cytokine and Growth Factor Reviews* 8: 253–265.
- [2] Soller J. T., Murua-Escobar H., Willenbrock S., Janssen M., Eberle N., Bullerdiek J., Nolte I. 2007. Comparison of the human and canine cytokines IL-1 ( $\alpha/\beta$ ) and TNF- $\alpha$  to orthologous other mammals. *Journal of Heredity* 98: 485–490.
- [3] Dinarello C. A. 1996. Biological basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 87: 2095–2147.
- [4] Dinarello C. A. 2005. Blocking IL-1 in systemic inflammation. *Journal of Environmental Management* 201: 1355–1359.
- [5] Kapur V., Majesky M. W., Li L. L., Black R. A., Musser J. M. 1993. Cleavage of interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) precursor to produce active IL-1 $\beta$  by a conserved extracellular cysteine protease from *Streptococcus pyogenes*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90: 7676–7680.
- [6] Dinarello C. A. 2006. Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process. *The American Journal of Clinical Nutrition* 83: 447S–455S.
- [7] Hültner L., Kölsch S., Stassen M., Kaspers U., Kremer J. P., Mailhammer R., Moeller J., Broszeit H., Schmitt E. 2000. In activated mast cells, IL-1 up-regulates the production of several Th2-related cytokines including IL-9. *The Journal of Immunology* 164: 5556–5563.
- [8] Abramson S. B., Amin A. 2002. Blocking the effects of IL-1 in rheumatoid arthritis protects bone and cartilage. *Rheumatology* 41: 972–980.
- [9] Hurgin V., Novick D., Werman A., Dinarello C. A., Rubinstein M. 2007. Antiviral and immunoregulatory activities of IFN- $\gamma$  depend on constitutively expressed IL-1 $\alpha$ . *Proceedings of the National Academy of*

- Sciences of the United States of America* 104: 5044–5049.
- [10] Nakae S., Asano M., Horai R., Sakaguchi N., Iwakura Y. 2001. IL-1 enhances T cell-dependent antibody production through induction of CD40 ligand and OX40 on T cell. *The Journal of Immunology* 167: 90–97.
- [11] Yang C., Xiao L., Tongren J. E., Sullivan J., Lal A. A., Collins W. E. 1999. Cytokine production in rhesus monkeys infected with *Plasmodium coatneyi*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 61: 226–229.
- [12] Shoda L. K. M., Palmer G. H., Florin-Christensen J., Florin-Christensen M., Godson D. L., Brown W. C. 2000. *Babesia bovis*-stimulated macrophages express interleukin-1 $\beta$ , interleukin-12, tumor necrosis factor alpha, and nitric oxide and inhibit parasite replication *in vitro*. *Infection and Immunity* 68: 5139–5145.
- [13] Dimier I. H., Bout D. T. 1993. Co-operation of interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  in the activation of human umbilical vein endothelial cells to inhibit *Toxoplasma gondii* replication. *Immunology* 79: 336–338.
- [14] Denney C. F., Eckmann L., Reed S. L. 1999. Chemokine secretion of human cells in response to *Toxoplasma gondii* infection. *Infection and Immunity* 67: 1547–1552.
- [15] Eckmann L., Reed S. L., Smith J. R., Kagnoff M. F. 1995. *Entamoeba histolytica* trophozoites induce an inflammatory cytokine response by cultured human cells through the paracrine action of cytolytically released interleukin-1 $\alpha$ . *The Journal of Clinical Investigation* 96: 1269–1279.
- [16] Seydel K. B., Li E., Swanson P. E., Stanley S. L., JR. 1997. Human intestinal epithelial cells produce proinflammatory cytokines in response to infection in a SCID mouse-human intestinal xenograft model of amebiasis. *Infection and Immunity* 65: 1631–1639.
- [17] Fichera L. E., Albareda M. C., Laucella S. A., Postan M. 2004. Intracellular growth of *Trypanosoma cruzi* in cardiac myocytes is inhibited by cytokine-induced nitric oxide release. *Infection and Immunity* 72: 359–363.
- [18] Rockett K. A., Awburn M. M., Aggarwal B. B., Cowden W., Clark I. A. 1992. *In vivo* induction of nitrite and nitrate by tumor necrosis factor, lymphotoxin, and interleukin-1: possible roles in malaria. *Infection and Immunity* 60: 3725–3730.
- [19] Oswald I. P., Eltoun I., Wynn T. A., Schwartz B., Caspar P., Paulin D., Sher A., James S. L. 1994. Endothelial cells are activated by cytokine treatment to kill an intravascular parasite, *Schistosoma mansoni*, through the production of nitric oxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 91: 999–1003.
- [20] Brown D. J., Campbell J. D. M., Russell G. C., Hopkins J., Glass E. J. 1995. T cell activation by *Theileria annulata*-infected macrophages correlates with cytokine production. *Clinical and Experimental Immunology* 102: 507–514.
- [21] Porksakorn C., Nuchprayoon S., Park K., Scott A. L. 2007. Proinflammatory cytokine gene expression by murine macrophages in response to *Brugia malayi* Wolbachia surface protein. *Mediators of Inflammation* article ID 84318: 1–7.
- [22] Kostka S. L., Knop J., Konur A., Udey M. C., von Stebut E. 2006. Distinct roles for IL-1 receptor type I signaling in early versus established *Leishmania major* infections. *Journal of Investigative Dermatology* 126: 1582–1589.
- [23] Ji J., Sun J., Soong L. 2003. Impaired expression of inflammatory cytokines and chemokines at early stages of infection with *Leishmania amazonensis*. *Infection and Immunity* 71: 4278–4288.
- [24] Xin L., Li Y., Soong L. 2007. Role of interleukin-1 $\beta$  in activating the CD11c<sup>high</sup> CD45RB<sup>-</sup> dendritic cell subset and priming *Leishmania amazonensis*-specific CD4<sup>+</sup> T cells *in vitro* and *in vivo*. *Infection and Immunity* 75: 5018–5026.
- [25] Hatzi-georgiou D. E., Geng J., Zhu B., Zhang Y., Liu K., Rom W. N., Fenton M. J., Turco S. J., Ho J. L. 1996. Lipophosphoglycan from *Leishmania* suppresses agonist-induced interleukin 1 $\beta$  gene expression in human monocytes via a unique promoter sequence. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93: 14708–14713.
- [26] Reiner N. E., Ng W., Wilson C. B., McMaster W. R., Burchett S. K. 1990. Modulation of *in vitro* monocyte cytokine responses to *Leishmania donovani*. *The Journal of Clinical Investigation* 85: 1914–1924.
- [27] Webster J. P. 2001. Rats, cats, people and parasites: the impact of latent toxoplasmosis on behaviour. *Microbes and Infection* 3: 1037–1045.
- [28] Webster J. P., Lamberton P. H. L., Donnelly C. A., Torrey E. F. 2006. Parasites as causative agents of human affective disorders? The impact of anti-psychotic, mood-stabilizer and anti-parasite medication on *Toxoplasma gondii*'s ability to alter host behaviour. *Proceedings of the Royal Society B* 273: 1023–1030.
- [29] Webster J. P. 2007. The effect of *Toxoplasma gondii* on animal behavior: playing cat and mouse. *Schizophrenia Bulletin* 33: 752–756.
- [30] Flegr J. 2007. Effects of *Toxoplasma* on human behavior. *Schizophrenia Bulletin* 33: 757–760.

Wpłynęło 26 listopada 2008

Zaakceptowano 3 stycznia 2009