

Polemika: Mají lidé infikovaní prvokem *Toxoplasma gondii* vyšší riziko rozvoje vysoce smrtelných gliomů?

Polemics: Are humans infected with the protozoan *Toxoplasma gondii* at higher risk for developing highly fatal gliomas?

Petr Kodym

Na Novinkách.cz (<https://www.novinky.cz/>) v rubrice Žena – Zdraví – vyšel článek Bohumily Kunertové, ve kterém se dočteme, že vědci potvrdili spojitost mezi infekcí *Toxoplasma gondii* a rizikem vzniku nejčastějších mozkových nádorů – gliomů. Zpráva vychází z publikace jednoho norského a devíti amerických autorů, která právě vyšla v prestižním časopise International Journal of Cancer (Impact factor: 5,145).

Výzkum zahrnoval dva soubory – American Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort (CPSII-NC; n = 37 případů +74 kontrol) a soubor ze Sérové banky Norského nádorového registru Janus (Janus; n = 323 případů a 323 kontroly). Studie byla prospektivní – na antitoxoplasmatické protilátky byly vyšetřovány vzorky ze sérové banky odebrané od osob (tehdy ještě) bez nádorů. Ty z nich, u kterých se v následujících až 13 letech gliom vyvinul, byly zařazeny jako případy; kontroly byly vybrány z osob, u kterých gliom nevznikl, systémem párování (matching) – t. j. individuálního přiřazení ke každému případu podle pohlaví, věku a bydliště na úrovni okresu.

Závěry ze statistického vyhodnocení obou souborů přinesly první prospektivní důkaz o spojitosti mezi toxoplazmovou infekcí a rizikem vzniku gliomu – podle CPSII-NC je u osob s toxoplazmózou riziko až 2,7 krát vyšší než

u anti-toxoplazma-negativních jedinců. Kdyby se podařilo toxoplazmózu eliminovat (neříkají ale jak), incidence gliomu by poklesla; naštěstí je tak jako tak nízká. Autoři netvrdí, že toxoplazma je agens vyvolávající gliom – naprostá většina osob s gliomem není tímto prvokem infikována. Role *Toxoplasma gondii* v etiologii neurologických nemocí je prozatím spíše hypotetická, podle autorů je však po biologické stránce dost dobře možná – například jako důsledek chronické zánětlivé reakce vyvolané toxoplazmovými cystami v CNS.

Když si článek přečte toxoplazma-pozitivní čtenář, řekne si: „Další rána! U kolika nemocí již vědci zjistili, že je spouští toxoplazmóza? Teď k tomu ještě nádor mozku, u něhož doba přežití do pěti let činí pouhých 5 %“. Když si ale publikaci prostuduje (toxo-pozitivní) vedoucí NRL pro toxoplazmózu, odmítne se s těmito neblahými závěry, byť i podanými ve špičkové publikaci v excelentním žurnálu, jen tak smířit.

I když je práce velice důkladně a pečlivě provedená na velkém počtu (celkem 757) osob a prospektivní design zvyšuje její validitu, má své slabiny – stejné, jako mají ostatní studie českých i zahraničních autorů dokazující na základě séroprevalence, co všechno toxoplazmóza způsobuje. Achillovou patou je počet toxo-pozitivních případů

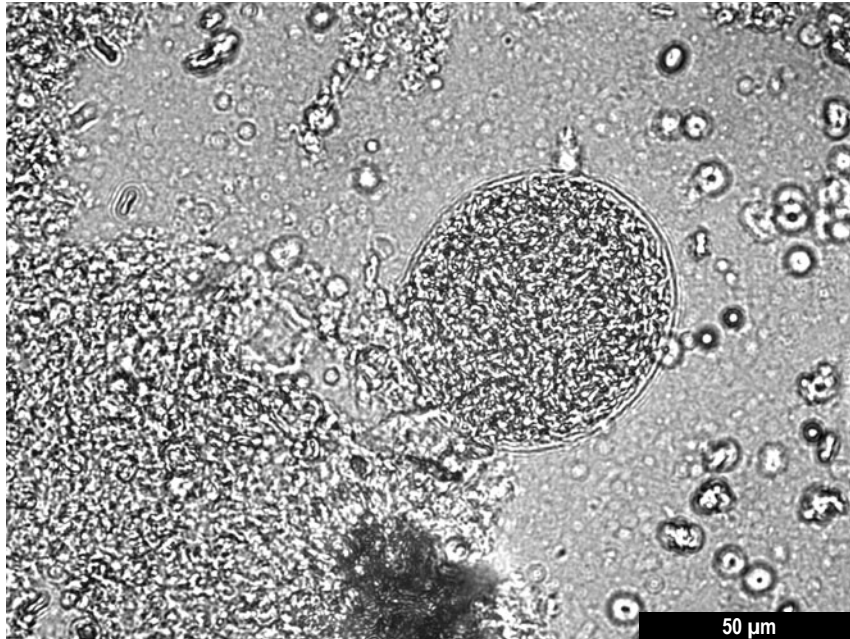
Obrázek: Tkáňová cysta *Toxoplasma gondii* naplněná bradyzoity. Nativní preparát z mozku laboratorní myši

Foto: Daniel Krsek & Petr Kodym

gliomu – pouhých 68 (samozřejmě je i tento počet případů velice vzácné nemoci úctyhodný a autoři těžko mohli sehnat více). V souboru CPSII-NC je pozitivních 11 (29,7 %) případů a 11 (14,9 %) kontrol. Je to počet tak malý, že každý jediný případ, který by se náhodně přidal nebo ubral, změnil výsledek zcela zásadním způsobem. Ve studii Janus je pozitivních 57 (17,6 %) případů a 46 (14,2 %) kontrol. Zde je sice počet vyšší, ale díky tomu jsou počty vyrovnanější a rozdíl v prevalenci malý. Kolikrát je větší riziko gliomu u toxopozitivních osob, vyjadřuje odds ratio (OR), pohybující se v 95% intervalu spolehlivosti. Zatímco v CPSII-NC je OR: 2,70; 95 % CI: 0,96-7,62 (sice vysoké OR, ale nespolehlivý výsledek v nadmíru širokém intervalu), ve studii Janus je OR: 1,32, 95 % CI: 0,85-2,07 (tedy nízké OR, ale vymezenější interval spolehlivosti). Do obou intervalů spolehlivosti navíc spadá i číslo 1, takže nelze vyloučit, že výsledek je dílem náhody a riziko neexistuje. Obě asociace tudíž nejsou statisticky významné a celou studii bychom vlastně vůbec nemuseli brát vážně.

Každý, kdo vyšetřuje větší nebo menší skupiny na toxoplazmózu ví, že když dostává opakovaně vzorky pocházející ze stejného zdroje (studenti stejné školy, pacienti stejné nemocnice, vojáci stejné jednotky...), vyjde séroprevalence pokaždé jinak. Rozdíly nemusí být způsobeny bias jako je věk – ten se u výše zmíněných kategorií drží ve víceméně konstantním rozmezí – ba ani malým počtem vzorků, rozdíl v séroprevalenci může být docela významný i u velkých skupin, čítajících stovky osob. Vysvětlit tyto rozdíly nedokážu. Určitě v tom hraje velkou roli náhoda, možná i přesné místo původu osob zahrnutých do studie. Výskyt toxoplazmózy je do jisté míry ohniskový, prevalence toxoplazmózy je lokálně vysoce variabilní a záleží na tom, jestli se v souboru náhodou sejdou osoby z vysoce promořených obcí nebo spíše z toxoplazmózy – prostých měst.

Závěr: Ať je to tak nebo tak, toxoplazmóza se stává ideálním objektem studií na bázi porovnání séroprevalencí. Není ani příliš vzácná ani všudypřítomná, sérologická diagnostika je poměrně snadná, rychlá a spolehlivá, a když vědec správně vybere k porovnání jakékoliv dvě skupiny, má vysokou šanci, že se nějaký efekt prokáže. Ovšem stejně jako u studie uveřejněné v časopise International Journal of Cancer je **zjištěný efekt zpravidla málo výrazný, výsledky jsou na pomezí statistické významnosti a závěry na hranici biologické relevance**. I vyjádření autorů jsou opatrná, **takže jednoznačnou odpověď na otázku položenou v nadpise v publikaci nenajdeme**, toxopozitivní čtenář by mohl zůstat v klidu. Jenže nanicovaté závěry by pozornost redakční rady časopisu ba ani široké veřejnosti neupoutaly. Součástí mistrovství autorů je, že dokáží, závěry poutavě a přitom v souladu s daty interpretovat. A když se potom článku chopí novináři, mistři štěpných formulací, je výstupem děsivá novina, že „vědci našli spojitost mezi běžným parazitem a rozvojem agresivních druhů rakoviny“.

LITERATURA

- [1] Kunertová B. (2021): Vědci našli spojitost mezi běžným parazitem a rozvojem agresivních druhů rakoviny. Viz: https://www.novinky.cz/zena/zdravi/clanek/vedci-nasli-spojnost-mez-beznou-bakterii-a-rozvojem-agresivnich-druhu-rakoviny-40347694#seq_no=4&dop_ab_variant=0&dop_source_zone_name=novinky.web.nexttoart&dop_req_id=9xVIH3pIZ9A-202101150716&source=article-detail
- [2] Hodge JM, Coghill AE, Kim Y, et al. *Toxoplasma gondii* infection and the risk of adult glioma in two prospective studies. Int J Cancer. 2021; 1–8. <https://doi.org/10.1002/ijc.33443>

RNDr. Petr Kodym, CSc.
NRL pro toxoplazmózu CEM SZÚ