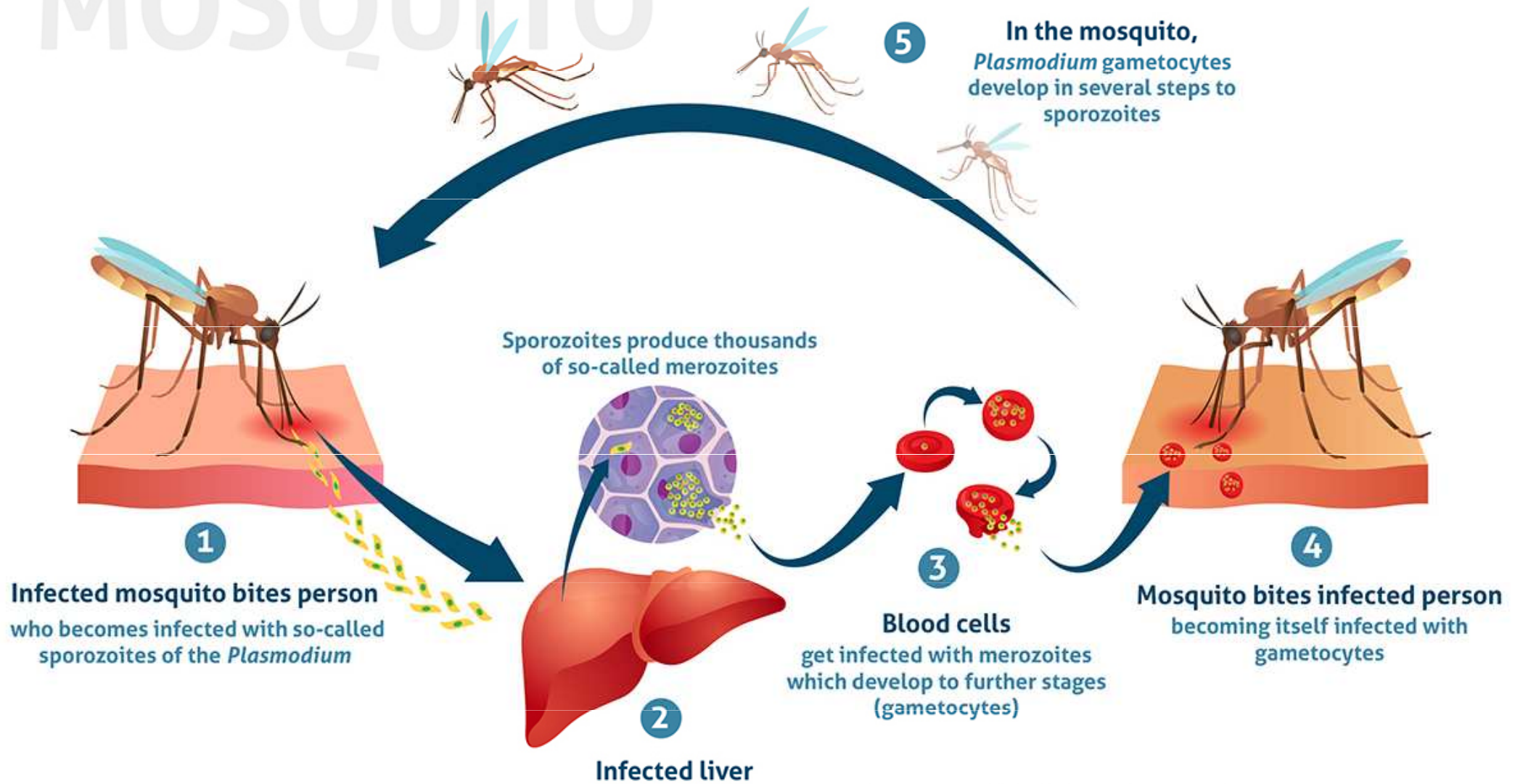


MOSQUITO



HUMAN

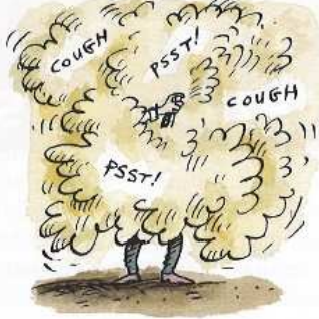
Úvod do problému

SOME SYMPTOMS OF MOSQUITO FEAR!

i - SWATTING.



ii - SPRAYING.



iii - PUTTING UP FLY PAPER.



iv - BUYING CITRONELLA CANDLES...



v - MOSQUITO NETS...



vi - AND A FAKE, DECOY PERSON TO LURE MOSQUITOS AWAY.



OTHER SYMPTOMS TO WATCH OUT FOR INCLUDE...

FEVER
OF ACTIVITY,
CAUSING SWEATING



SHIVERING
WITH ANXIETY
ABOUT BEING
BITTEN



CULMINATING IN
UTTER **EXHAUSTION**

I've been up
all night
swatting
mosquitos!

Osnova přednášky:

Apicomplexa - charakteristika

Plasmodium – původce malárie

Onemocnění člověka - historie

Původce – rozšíření a výskyt

Eradikace malárie

Průnik do buňky

Životní cyklus

Zástupci – druhy malárie:

- Plasmodium vivax

- Plasmodium malariae

- Plasmodium ovale

- Plasmodium falciparum

Onemocnění – formy

Klinické příznaky

Srpková anémie

Patogenita

Diagnostika

Epidemiologie

Vektor – základní údaje o biologii

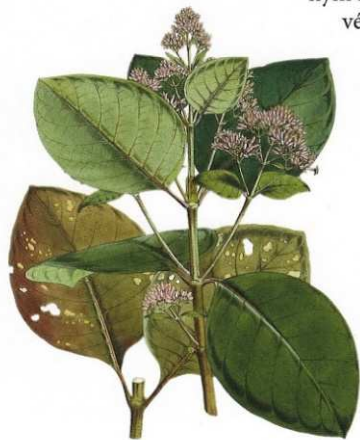
Terapie a prevence

Babesie – původce babesiosy

MALÁRIE

je životu nebezpečná parazitická choroba přenášena z člověka na člověka bodnutím infikované samičky komára *Anopheles*. V současnosti je tato nemoc jedním z nejvýznamnějších zdravotnických problémů: na celém světě každoročně postihuje zhruba 300–500 milionů lidí a hubí 1 až 3 miliony, většinou dětí a novorozenců.

Malárie je jednou z nejstarších zaznamenaných chorob v historii lidstva a v minulosti propukala od Archangelska v ruské Arktidě po Austrálii a Argentinu na jižní polokouli. Dnes se tato nemoc omezuje převážně na asi 100 států v tropických a subtropických oblastech Afriky, Asie a Latinské Ameriky, kde v některých z nejhudších částech světa působí obrovské utrpení. Vědci a mezinárodní zdravotnické organizace nyní malárii věnují tolik potřebnou pozornost jakožto vážnému světovému zdravotnímu problému a zvyšují angažovanost a finanční zdroje, které jsou určeny na nalezení účinných léků a vakcín a na propagaci sítí na spaní napuštěných insekticidy.



Rostlina chinovníku, zdroj antimalarického léku chininu. Chinin se dodnes přidává do toniku.

V roce 1937 charakterizoval americký odborník na malárii Lewis Hackett (1884–1962) složitou a různorodou povahu malárie takto:

„Všechno kolem malárie je natolik formováno a měněno lokálními podmínkami, že se tato nemoc projevuje jako tisíc odlišných chorob a epidemiologických hádanek. Podobně jako šachy je hrána jen s málo figurami, ale je schopná nekonečné různorodosti situací.“

Figurami v této smrtelné hře jsou komár, parazit, který chorobu působí, a lidský hostitel. Na světě však existuje de facto 60 druhů komára rodu *Anopheles* schopného přenášet malárii a čtyři druhy parazitického prvoka, který lidi infikuje: *Plasmodium falciparum* (nejsmrtelnější forma), *P. vivax*, *P. ovale* a *P. malariae*. Tato mnohočetnost vede k široké paletě možných variací v lokálním modelu přenosu choroby a klinických symptomů.



Ronald Ross, vyfotografovaný s manželkou a některými laboratorními asistenty na schodech své laboratoře v indické Kalkatě v roce 1898. Klece v popředí jsou určeny pro ptáky nakažené malárií, které Ross studoval, aby odhalil životní cyklus malárie–komár. Ross velmi důsledně používal moskytiéru, aby se vyhnul nákaze malárií – což je rada, jež platí dodnes.

„HROB BÍLÉHO MUŽE“

Námořníci si s oblibou notovali popěvek obsahující varovné verše:

*„Střez se, střez se Beninské zátoky,
z ní jeden vyjde, deset v ní skončí.“*

Časová přímka

2700 př. n. l.
Klasické dílo čínského lékaře Nei Čching obsahuje popis choroby, u níž se zřejmě jedná o malárii.

4. století př. n. l.
Hipokrates popisuje malarické symptomy a klasifikuje horečky jako každodenní, třítidenní (nastupující obden) a čtvrtodenní (nastupující každý třetí den).

323 př. n. l.
Umírá Alexandr Veliký, pravděpodobně na malárii.

168 př. n. l.
V jedné čínské knize receptů je zmíněna lékařská hodnota qinghaosu

– pelyňku ročního (*Artemisia annua*) jako léku na haemorrhoidy.

30. léta 17. století n. l.
Španělé přivážejí z Jižní Ameriky kůru chinovníku.

1740 Horace Walpole (1717–1797), 4. hrabě z Oxfordu, poprvé zavádí v angličtině termín „malárie“ (z italského mal'aria).

1820 Z kůry chinovníku je izolován chinin.

1877 Patrick Manson (1844–1922) objevuje, že vlasovce, kteří působí lymfatickou filariózu, přenášejí komáři.

1880 Charles Louis Alphonse Laveran (1845–1922), francouzský armádní chirurg, pracující v Alžírsku, poprvé rozpoznává parazity malárie v krvi vojáka.





Duch močálu. Tato alegorická rytina z poloviny 19. století spojovala špatné životní podmínky v okolí stojatých vod a močálů s malárií. Italové nazvali tuto nemoc v 16. století *mal'aria*, což doslova znamená „zkažený vzduch“.

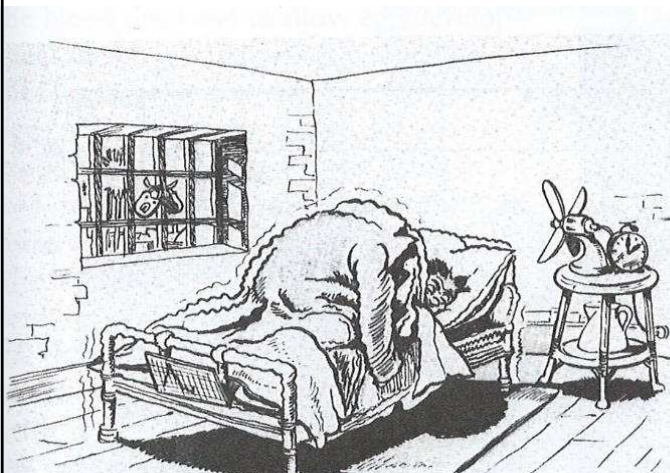
MALÁRIE A STAROVĚKÝ A RANĚ MODERNÍ SVĚT

V minulosti byla malárie rozšířená na mnohem rozsáhlejší území než dnes a od starověku do poloviny 20. století byla například běžnou chorobou v okolí Středozemního moře. Někteří vědci dokonce uvažují o tom, zda tato nemoc nesehrála určitou roli při pádu starověkého Řecka i římské říše.

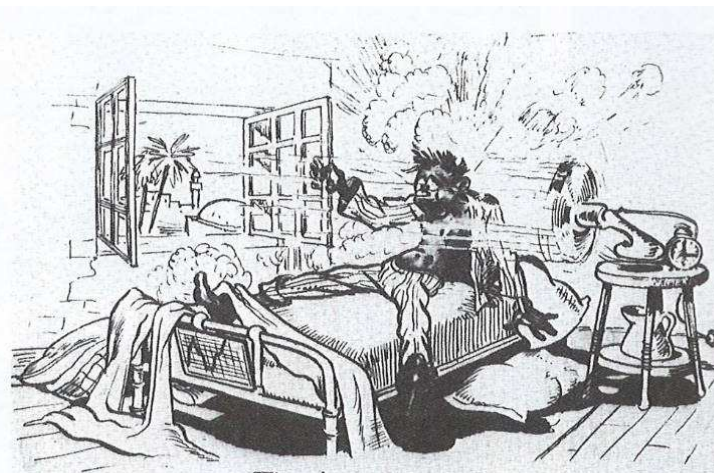


Box 12.3 Fig. 1 Cinchona [From Freeman and Chandler (c. 1908).]

Fig. 12.5 Cartoons by an anonymous Second World War RAF artist showing the three clinical stages of a malaria attack [From Bruce-Chwatt and de Zulueta (1980), from Wellcome Museum of Medical Science.]



The cold stage



The hot stage



The sweating stage

Počátky pěstování chinovníku v roce 1908



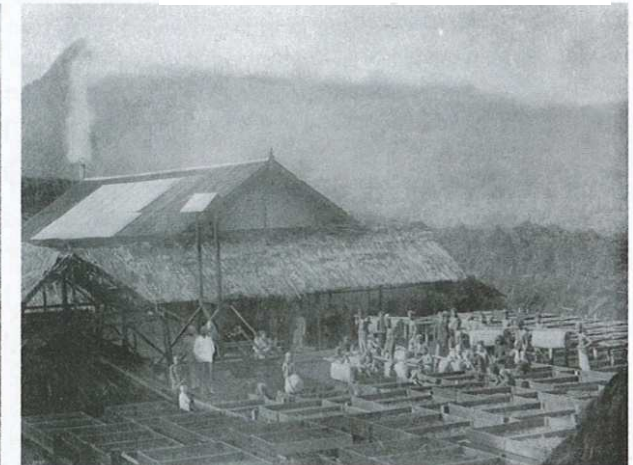
Box 12.3 Fig. 1 Cinchona [From Freeman and Chandler (c. 1908).]



(a)



(b)



(c)

Původci malárie - klasifikace

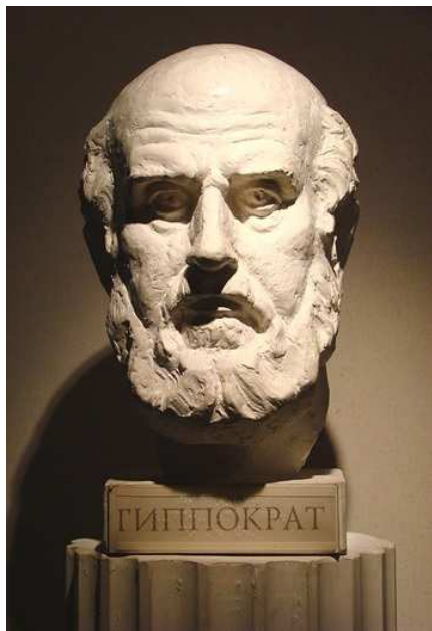
Phylum	Class	Order	Blood Species
Apicomplexa	Aconoidasida	Haemosporida	<i>Plasmodium vivax</i> <i>Plasmodium ovale</i> <i>Plasmodium malariae</i> <i>Plasmodium falciparum</i> <i>Plasmodium knowlesi</i>

FIGURE 6-1 Parasite classification—*Plasmodium* species.

Druhy malárie parazitující u člověka

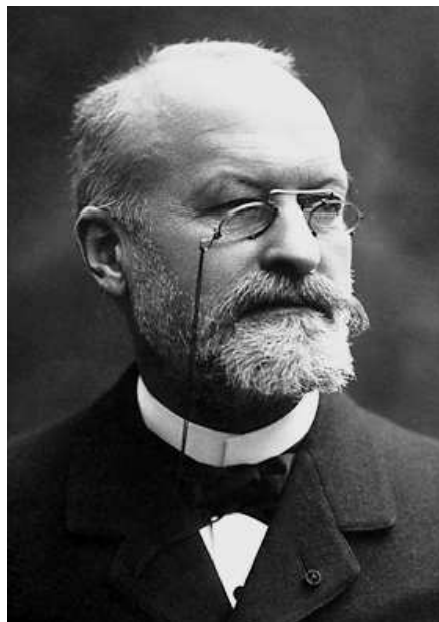
Species	Disease	Fever attacks – interval
<i>Plasmodium vivax</i>	Malaria tertiana	48 h, Synchronous
<i>Plasmodium ovale</i>	Malaria tertiana	48 h, Synchronous
<i>Plasmodium malariae</i>	Malaria quartana	72 h, Synchronous
<i>Plasmodium falciparum</i>	Malaria tropica	48 h, Non-synchronous
<i>Plasmodium knowlesi</i>	Zoonotic Malaria	fast replicating

Milníky ve výzkumu malárie



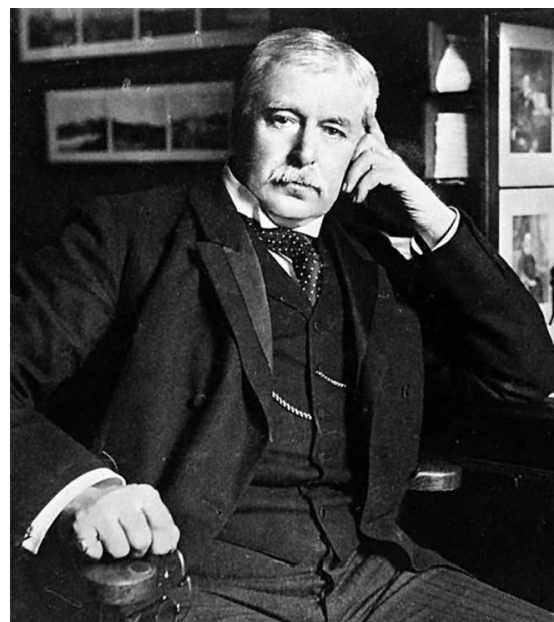
Hippocrates

500 BC
Klinické příznaky



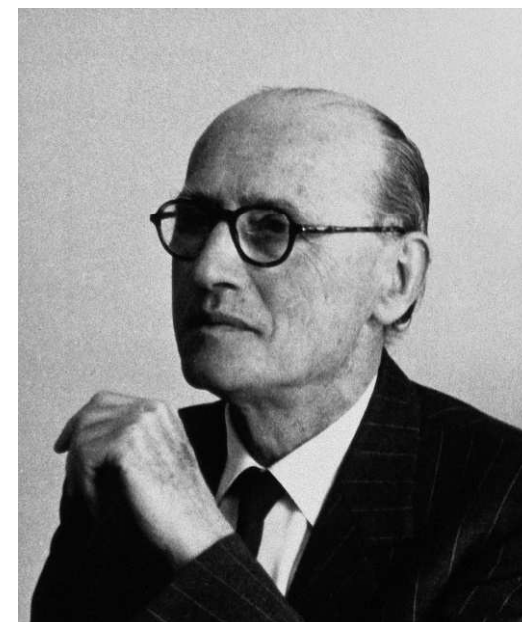
Alfons Laveran

1880
Paraziti v krvi



Ronald Ross

1898
Přenos komárem



Cyril Garnham

1948
Jaterní stádia

Co je to malárie ?

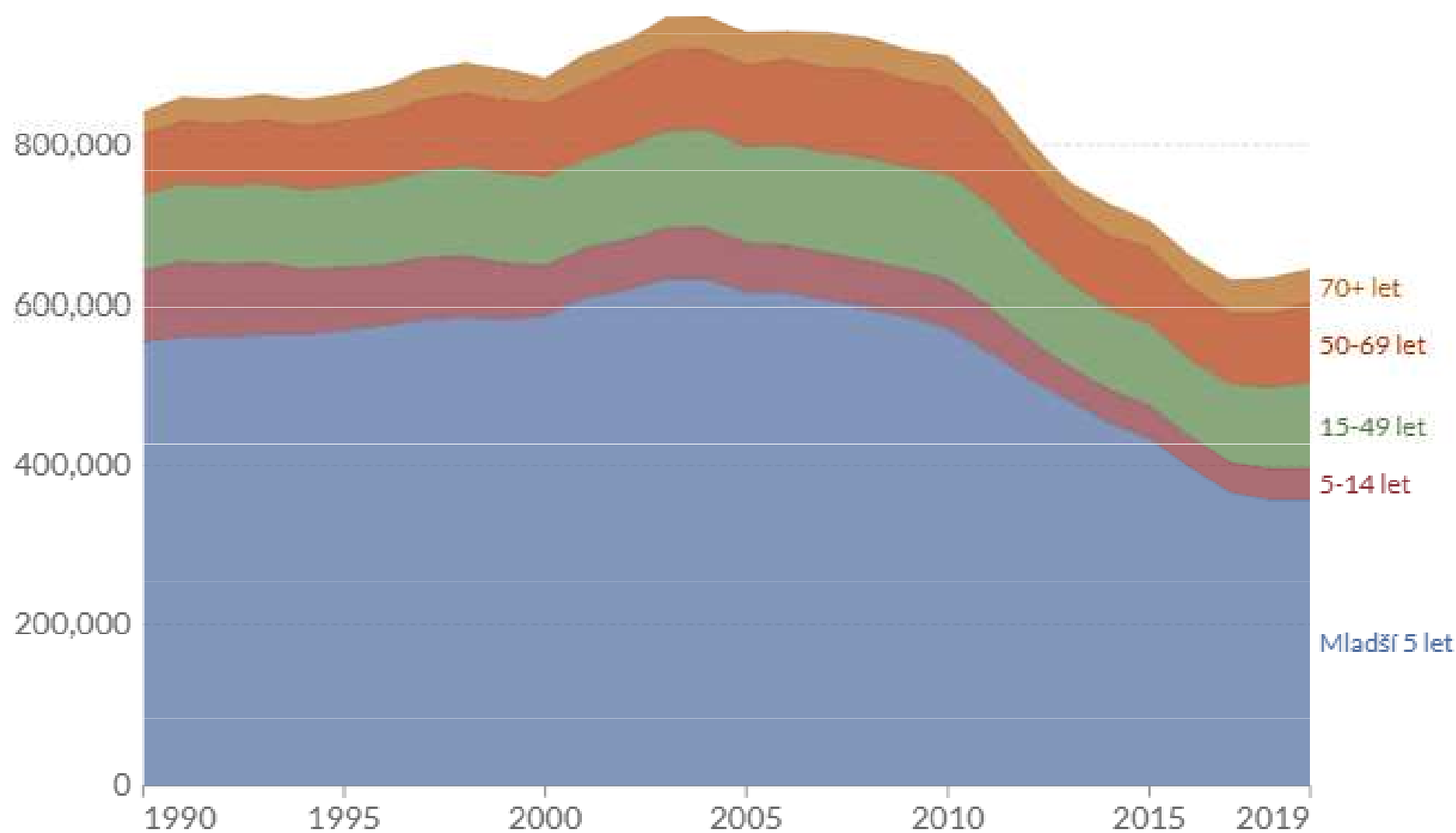
Co je to malárie ?

- Malárie je parazitární onemocnění přenášené komáry. V roce 2019 podle Světové zdravotnické organizace (WHO) **usmrtila zhruba 409 000 lidí a téměř 229 milionů se jí nakazilo. K devadesáti procentům úmrtí na malárii dochází v subsaharské Africe, kde nemoc nejvíce ohrožuje děti mladší pěti let.**
- Malárie se nejčastěji vyskytuje v chudých oblastech. Mnohdy je samotná nemoc příčinou této chudoby. Nemoc páchá škody na socio-ekonomické úrovni, protože pacienti jsou často upoutáni na lůžko a nejsou schopni vykonávat běžné denní činnosti. To znamená obrovskou zátěž pro zdravotnictví i významné ztráty v příjmech domácností v zemích, kde se malárie vyskytuje přirozeně (je zde tzv. endemická).
- I když k devadesáti procentům úmrtí na malárii dochází v subsaharské Africe, nemoc se vyskytuje v téměř všech tropických oblastech: od Etiopie a Sierry Leone po Kambodžu a Myanmar.

Úmrtí na malárii podle věku, Svět, 1990 až 2019

Our World
in Data

↔ Změnit zemi □ Relativní



Zdroj: IHME, Globální zátěž nemocí (2019)

OurWorldInData.org/malaria/ • CC BY

Úmrtí na malárii podle věkových skupin

Vizualizace kategorizuje roční počet úmrtí podle věkových skupin. Tyto údaje zveřejňuje IHME, Global Burden of Disease (Globální zátěž nemocí) [WHO nezveřejňuje údaje o úmrtích na malárii podle věku na úrovni jednotlivých zemí]. Všimněte si, že tyto trendy můžete zobrazit pro kteroukoli zemi v grafu.

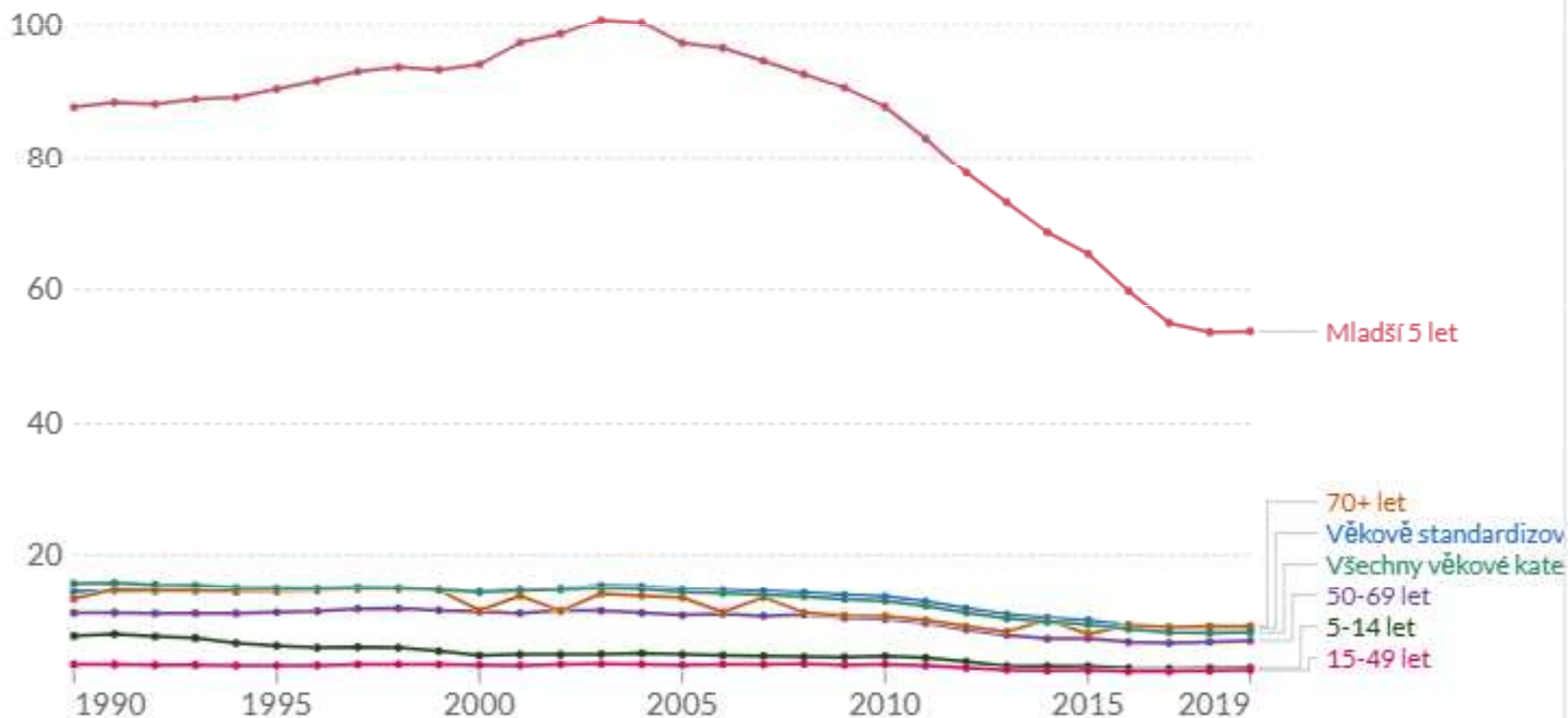
Na celosvětové úrovni jsou nejzranitelnější věkovou skupinou vůči úmrtím na malárii děti mladší pěti let – v roce 2019 představovaly 55 procent z celkového počtu úmrtí.

Úmrtnost na malárii podle věku, Svět, 1990 až 2019

Úmrtnost na malárii měřená na 100 000 jedinců v různých věkových kategoriích. Zobrazen je také celková míra úmrtnosti ve všech věkových kategoriích (není věkově standardizovaná) a věkově standardizovaná míra úmrtnosti.

Věková standardizace předpokládá konstantní věk a strukturu populace, aby bylo možné porovnat mezi zemí a časem bez vlivu měnícího se věkového rozložení v rámci populace (např. stárnutí).

[Změnit zemi](#) Relativní změna



Malárie – odhady WHO

2 miliardy osob žije v rizikových oblastech

90 endemických zemí

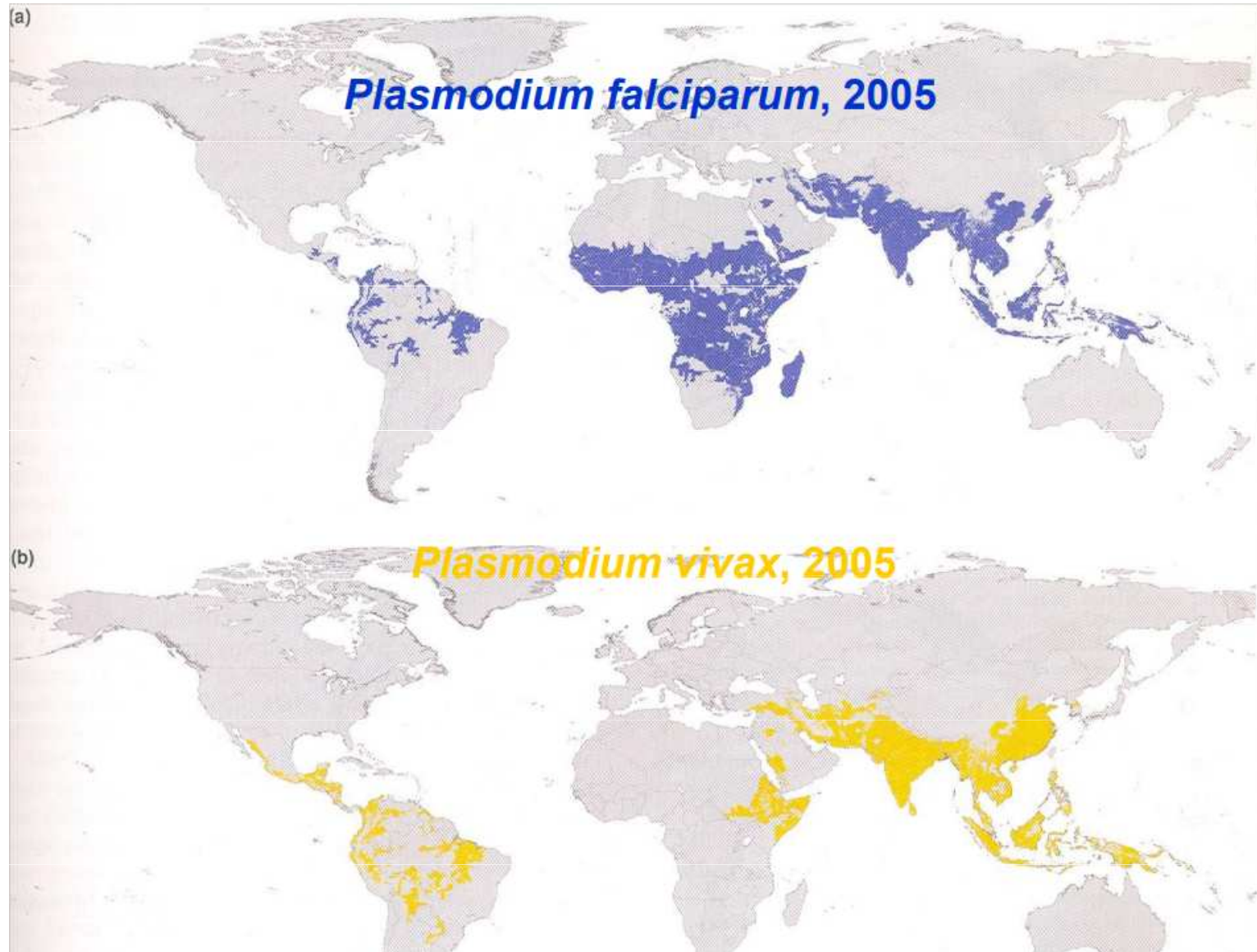
až 400 milionů infikovaných

- **219 million** malaria cases worldwide in 2017 (od roku 2000 pokles incidence o 37%).
- **435 000** malaria deaths worldwide in 2017 (od roku 2000 pokles mortality o 62%)

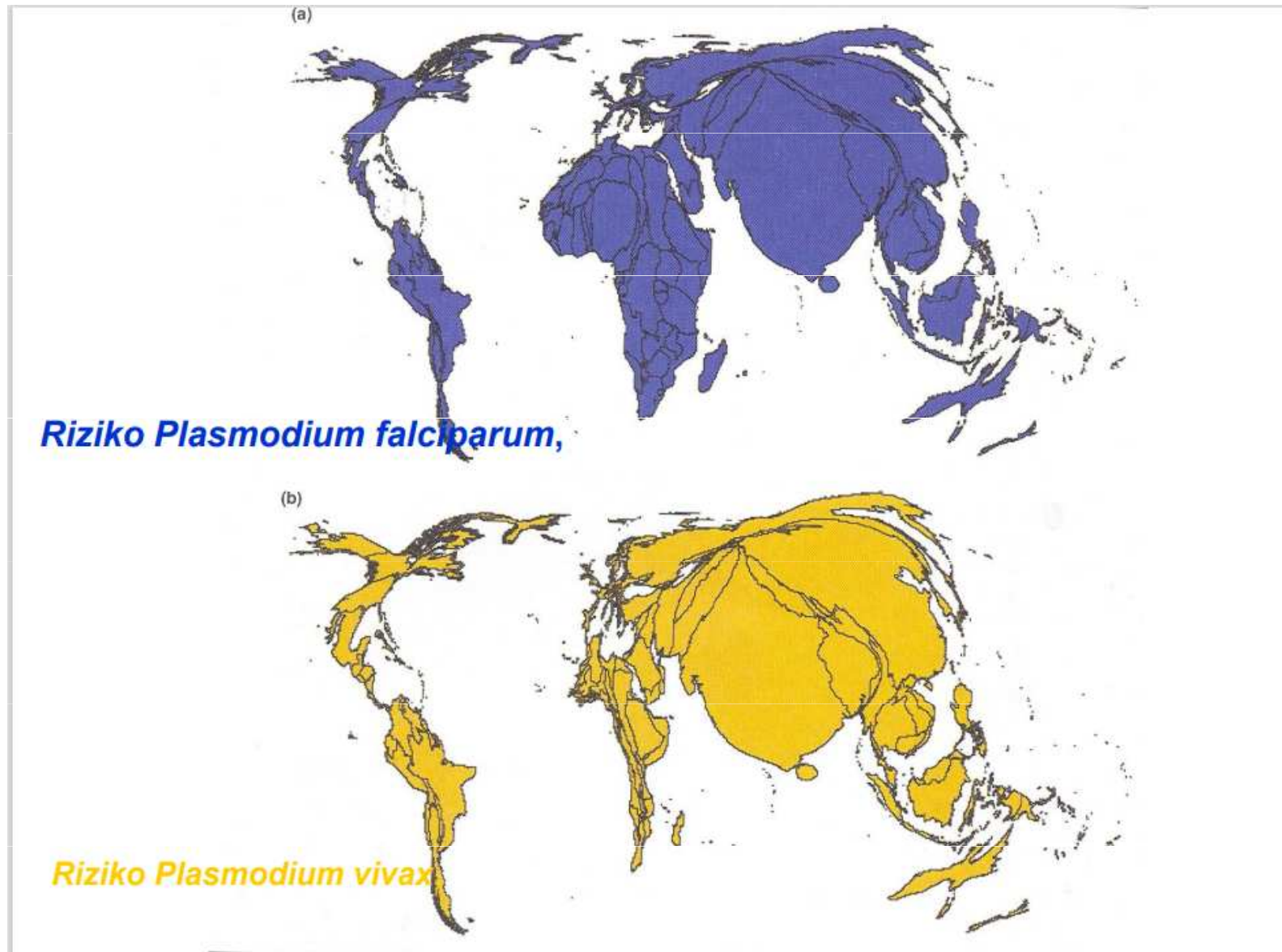
Epidemie: Botswana, Madagaskar, Rwanda, Svazijsko, Zambie, uprchlíci...

**Specifická úmrtnost u dětí do 1 roku (Gambie):
6,2/1000; 1-4 let: 10,7/1000**

Oblasti výskytu *P. falciparum* a *P. vivax* v roce 2005

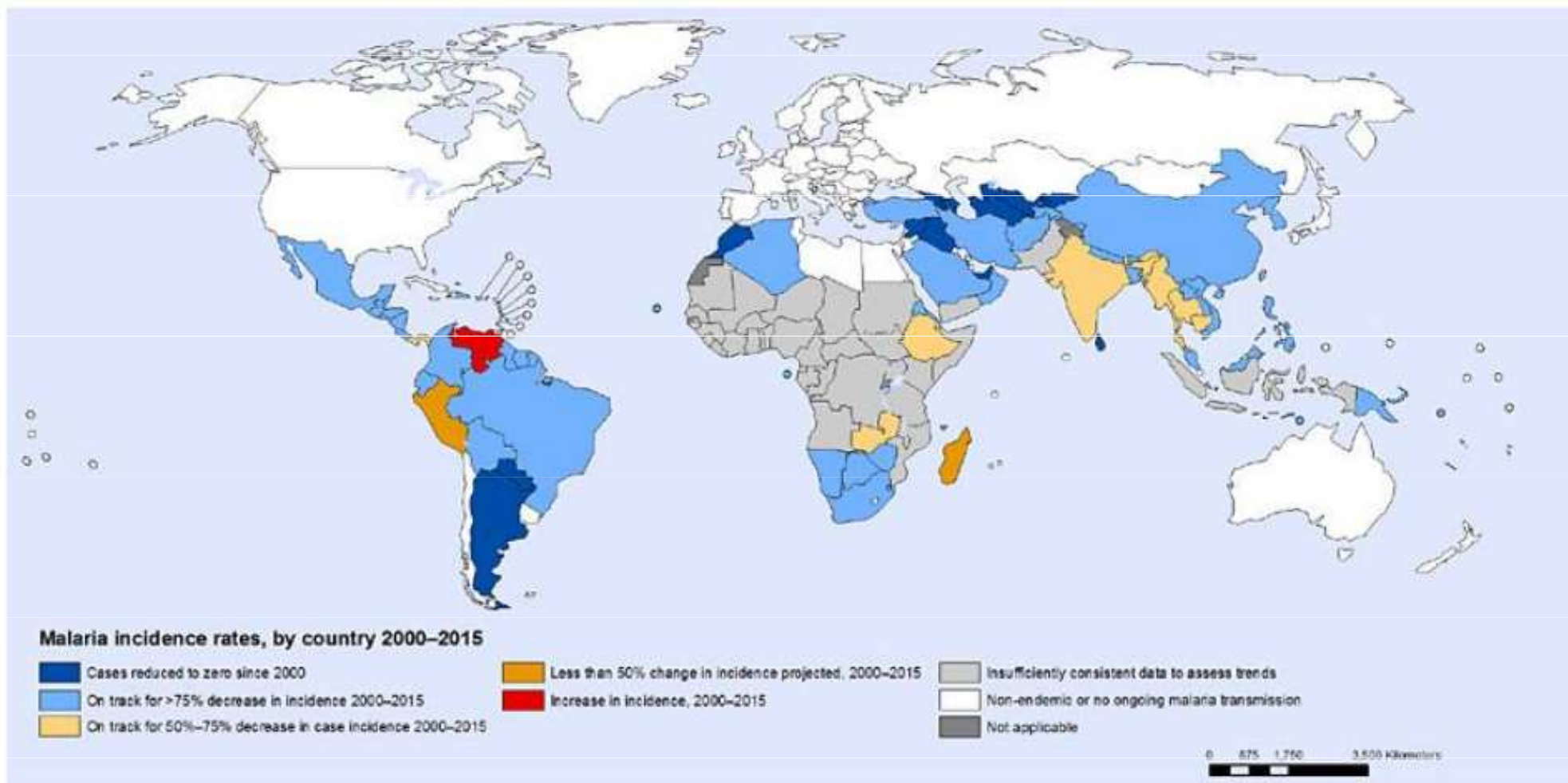


Prognóza výskytu *P. falciparum* a *P. vivax* do budoucnosti



Předpokládané změny v incidenci malárie v letech 2000 - 2015

Projected changes in malaria incidence rates, by country, 2000–2015



Počet úmrtí na malárii nezáleží ani na ročním počtu bodnutí, ani na počtu ataků

Table 1. Annual number of malaria attacks and malaria deaths according to the level of transmission in an imagined population of 10 000 people (125 individuals per year of age 0–79 years) who would have no available means of treatment

	Entomological inoculation rate (EIR) (no. infective bites per person per year)					
	0.01	0.1	1	10	100	1000
Number of attacks	100	1000	3700 ^a	8800 ^a	5800 ^a	?
Number of malaria deaths	2–20	≥20	25 ^b	25 ^b	25 ^c	25 ^c

^a Estimated figure based on studies carried out in Pikine⁷, Ndiop²⁰ and Dielmo^{19,20}.

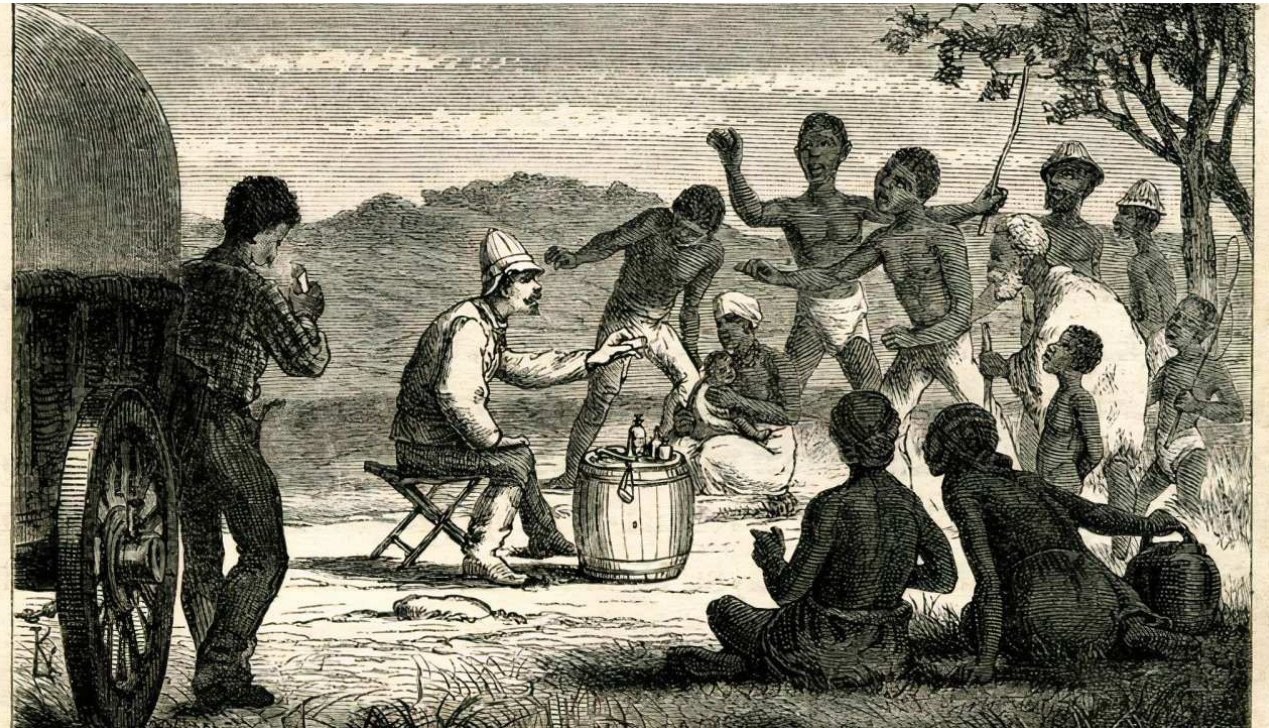
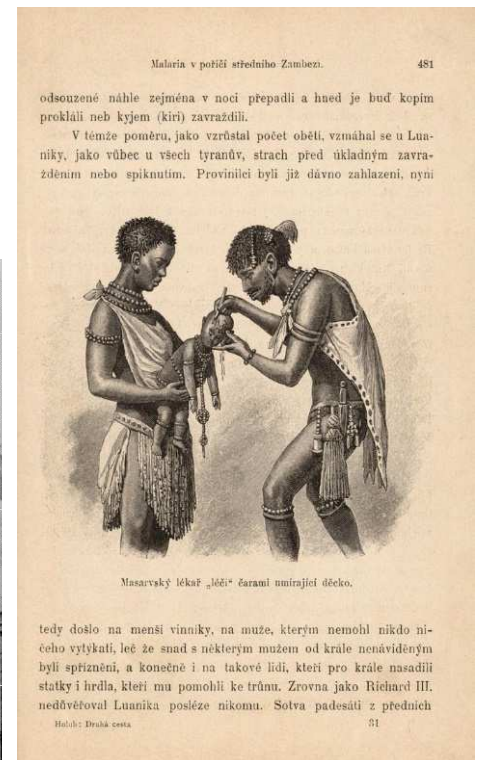
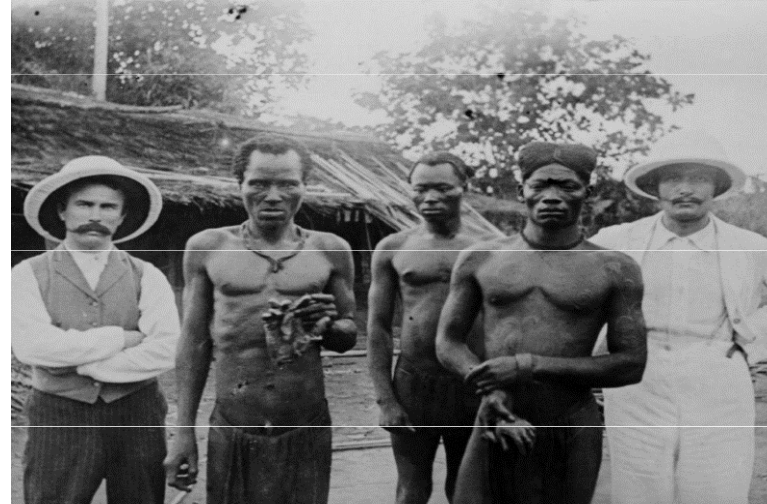
^b Hypothesis: no more than 20% of newborns are at risk of death from malaria.

^c Maximum estimate derived from previous field studies in holoendemic areas of central Africa²⁷ and from the prevalence of sickle-cell trait in these areas²⁸.

Malárie v Československu

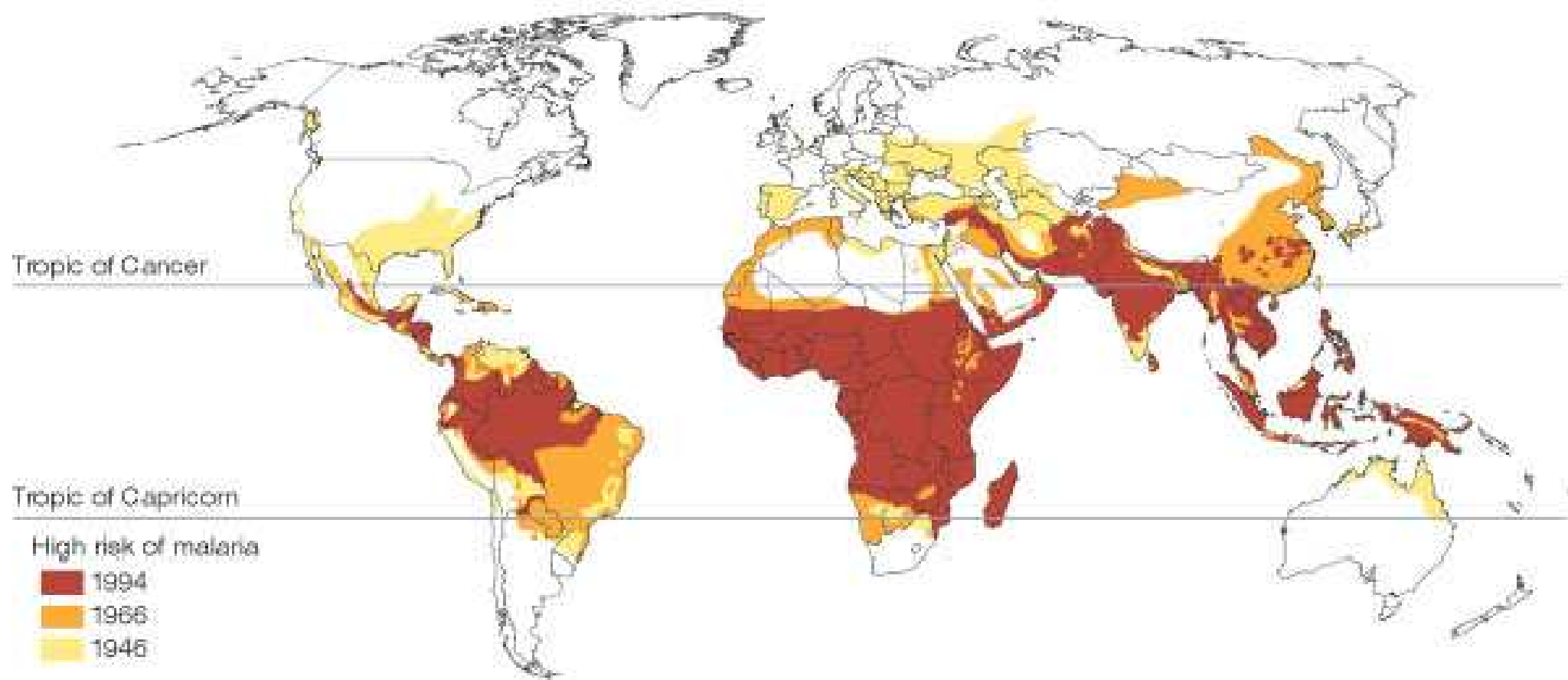
- Tradiční oblasti výskytu malárie: Jižní a východní Slovensko, Podkarpatská Rus, povodí Labe, (Roudnice n.L.) Jizery a Vltavy (Praha: Botič, Smíchov), jihočeské rybníky
- Ústup od konce 19. stol. (odvodňovací práce)
- Za I. republiky hlášeno každoročně několik set (1933: 1517) případů malárie hlavně ze Slovenska (Michalovce, Humenné) a Podkarpatské Rusi
- V zemi České a Moravskoslezské každoročně hlášeno 5-20 případů úmrtí na malárii
- Za II. světové války přechodný vzestup malárie
- Od 1963: WHO prohlásila Československo zemí bez malárie

Koloniální blouznění „Good Old Czechs“ !



Kde se vyskytuje ?

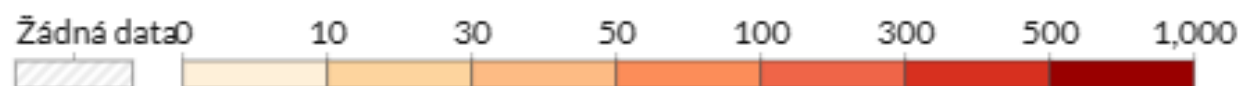
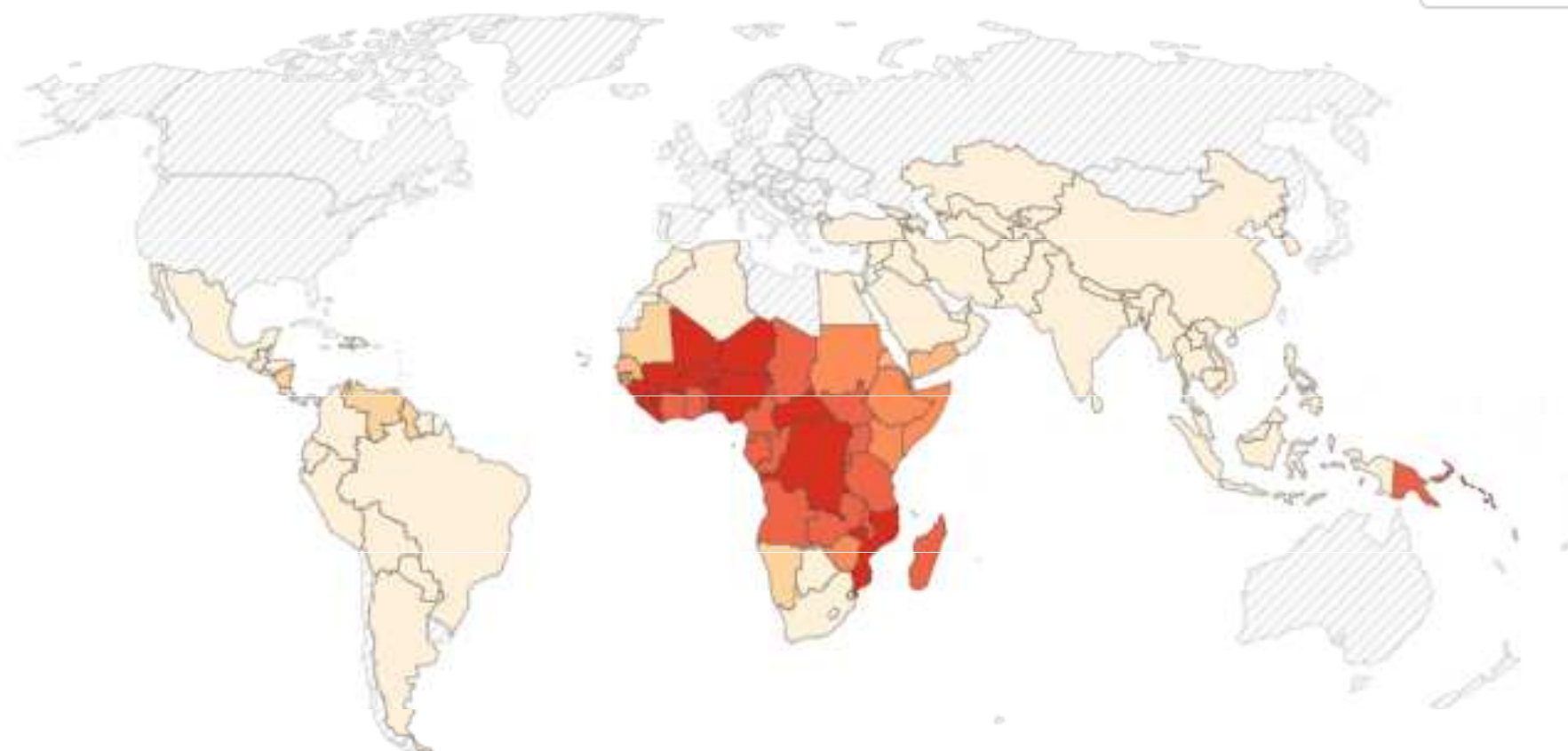
Globální rozšíření malárie



Výskyt malárie, 2020

Výskyt malárie je počet nových případů malárie za rok na 1 ohrožených obyvatel.

Svět



Zdroj: Světová zdravotnická organizace (prostřednictvím Světové banky)

OurWorldInData.org/malaria • CC BY

Rozšíření a výskyt

Na všech kontinentech mezi 45st SŠ. a 40st. JŠ - tropy a subtropy
Letní soterma 16°C

V ČR není od roku 1960 - eradikace

Afrika: 52 zemí z 58

JV Asie: 11 zemí z 18

Celkem napadeno asi 400 milionů lidí - asi polovina Plasmodium falciparum
Ročně umírá: 2 - 3 miliony lidí

Malaria Endemic Countries, 2003



Vliv na kulturní historii lidstva: Římaní - mala era - špatný vzduch

2. světová válka: 500 000 nemocných vojáků

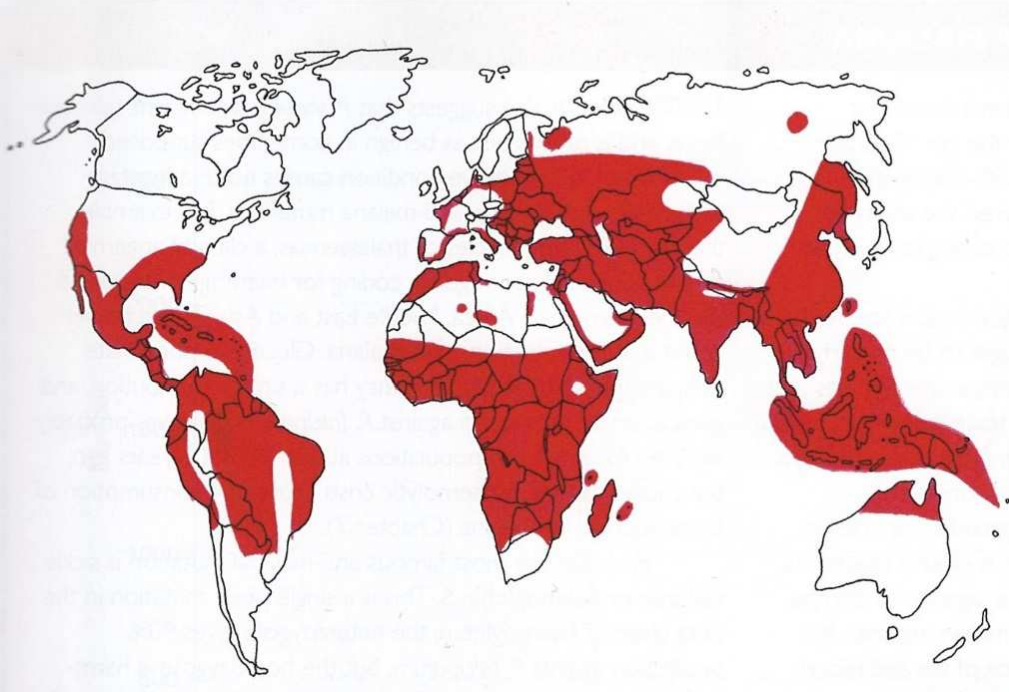
Korejská válka (1950-1953): přes 6 000 případů; veteráni - přes 20 000

Vietnam - přes 16 tis. případů veteránů

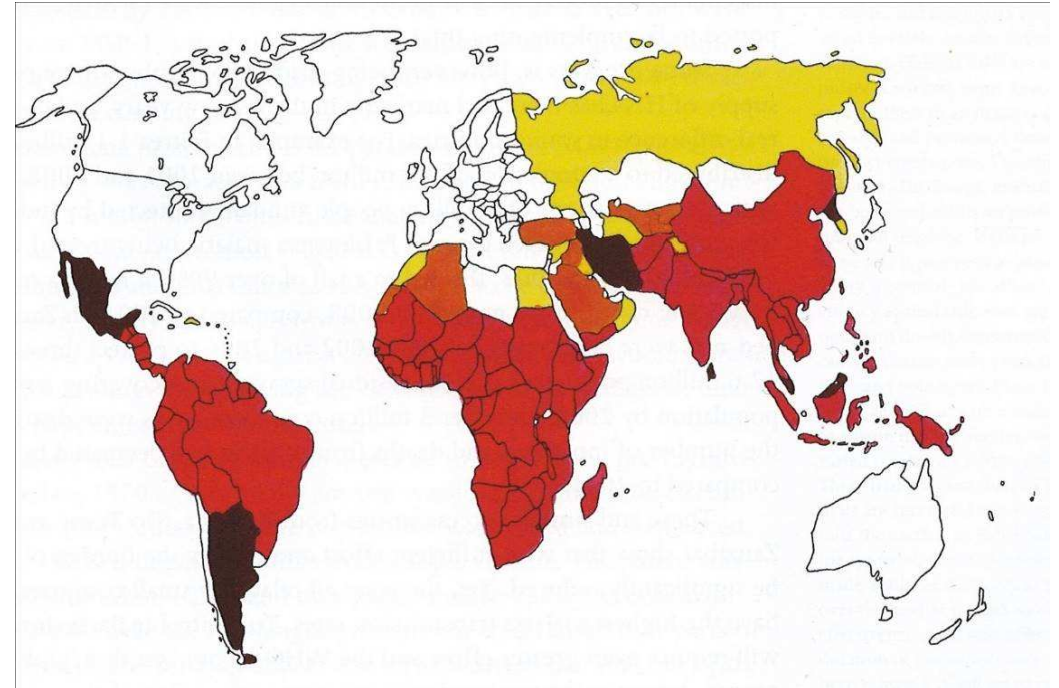
Druh	onemocnění	rozšíření
Plasmodium vivax	benigní terciána	kosmopolitně v tropech mimo tropickou Afriku; běžně v subtropích a v mírném pásmu
Plasmodium falciparum	maligní terciána	Tropy a subtropy Afriky a Asie; eradikace v USA a ve středomoří
Plasmodium malariae	kvartána	především JV Asie, také Afrika a indický subkontinent; vzácná na západní polokouli
Plasmodium ovale	ovale nebo terciána	západní pobřeží tropické Afriky; Etiopie

Srovnání distribuce malárie na Zemi v letech 1940 a 2009

rok 1940



rok 2009

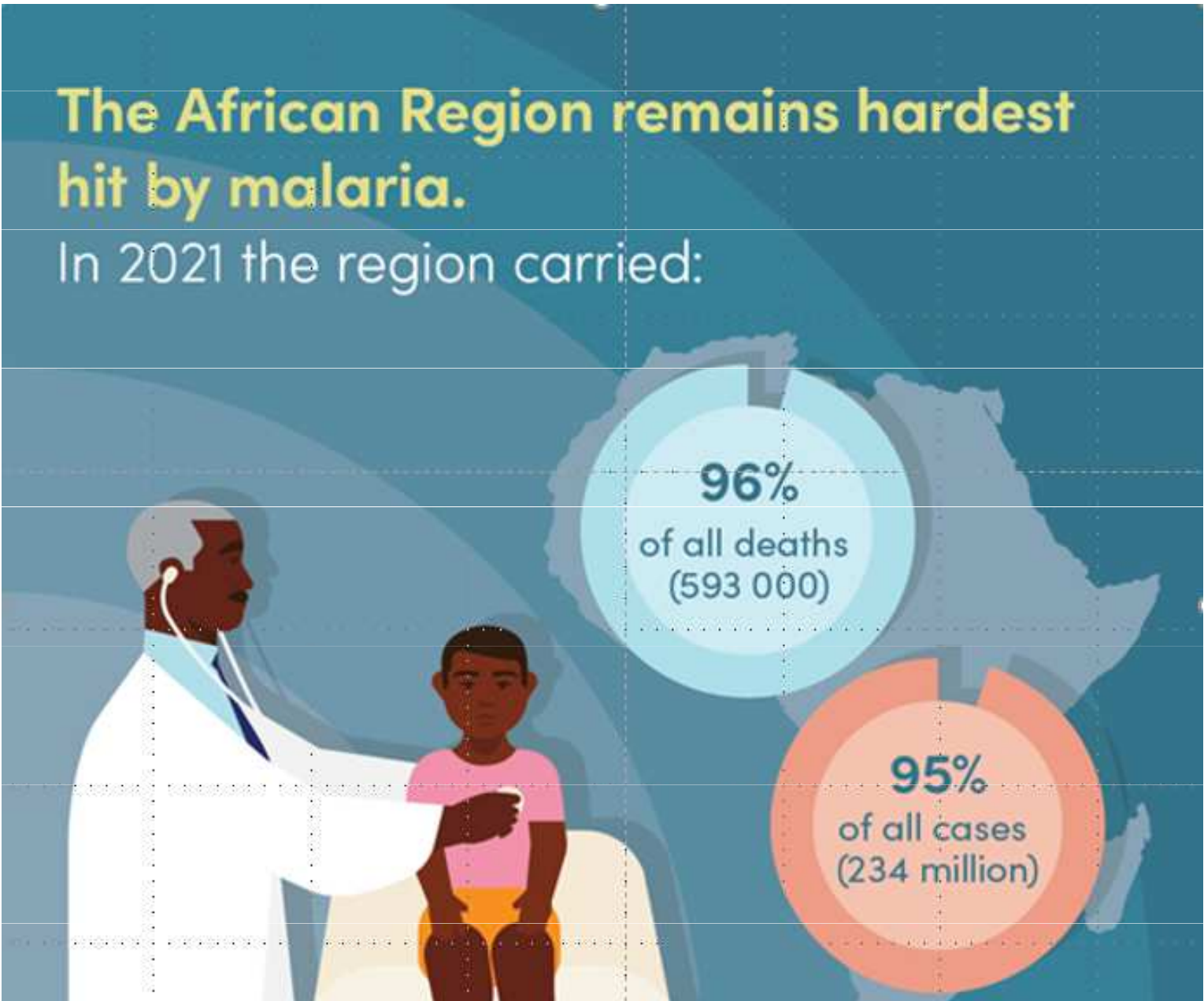


Úspěchy v eliminaci malárie:
kontrolní fáze – červená,
pre-eliminace hnědá,
eliminace – oranžová a
prevence re-introdukce - žlutá

Afrika zůstává malárii nejvíce zasažená

The African Region remains hardest hit by malaria.

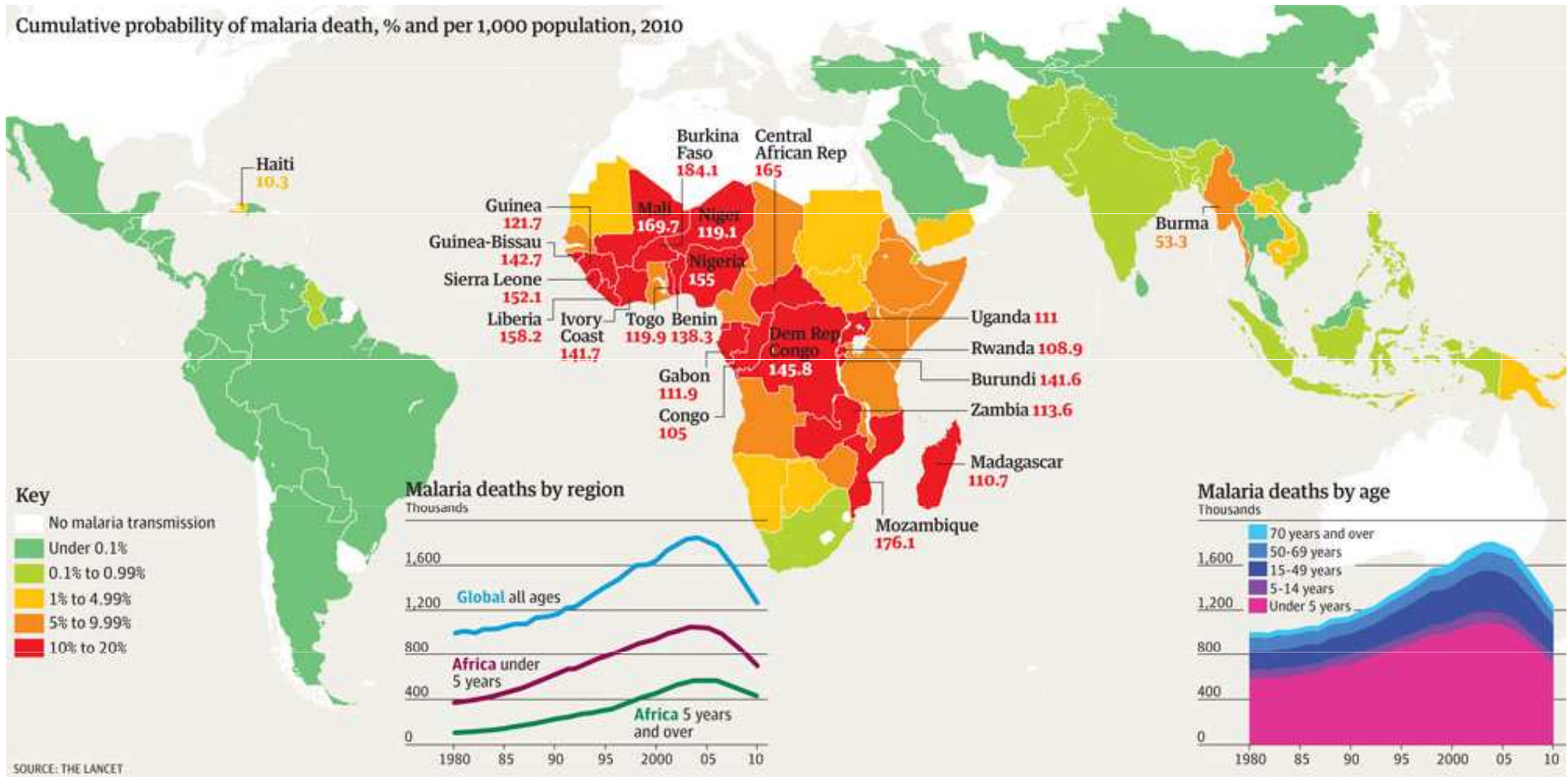
In 2021 the region carried:



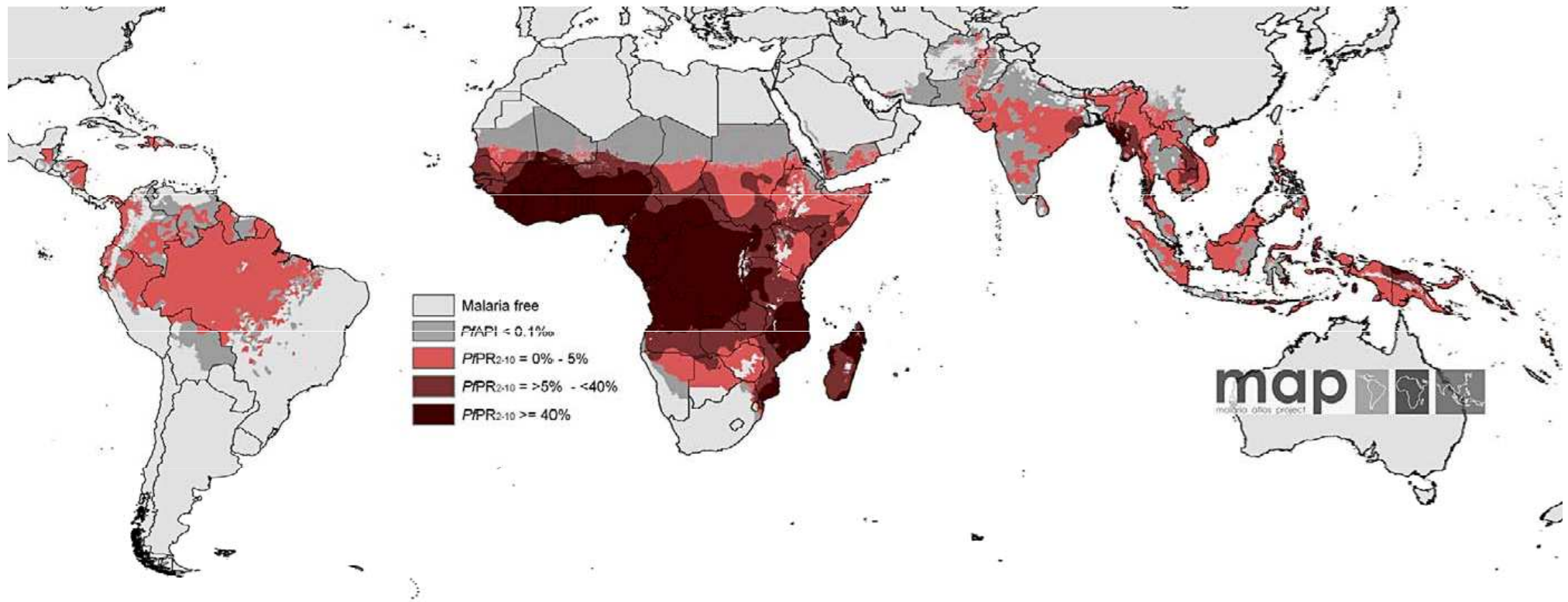
96%
of all deaths
(593 000)

95%
of all cases
(234 million)

Kumulativní pravděpodobnost úmrtí na malárii (%) na populaci velikosti 1 000 v roce 2010

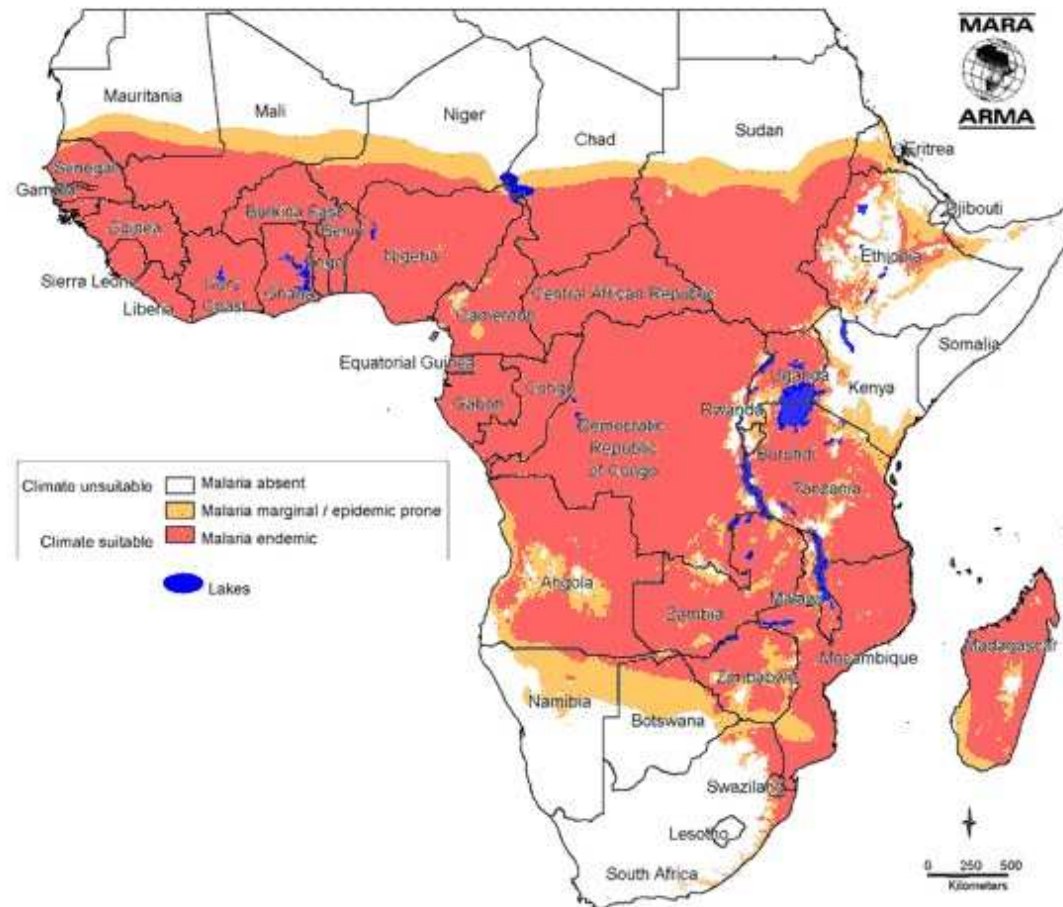


Rozšíření *Plasmodium falciparum* (2007)



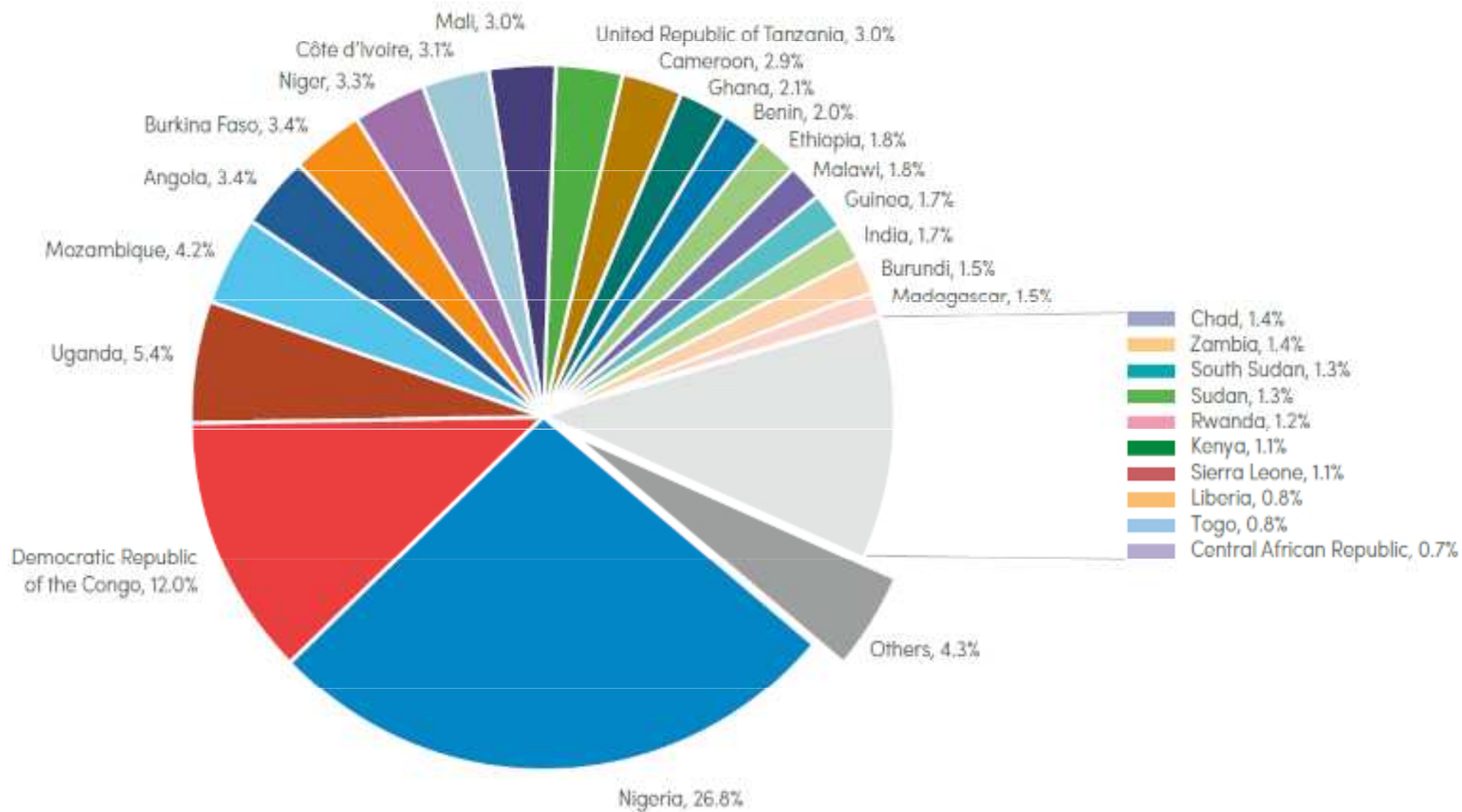
Výskyt endemické malárie v Africe

Distribution of Endemic Malaria

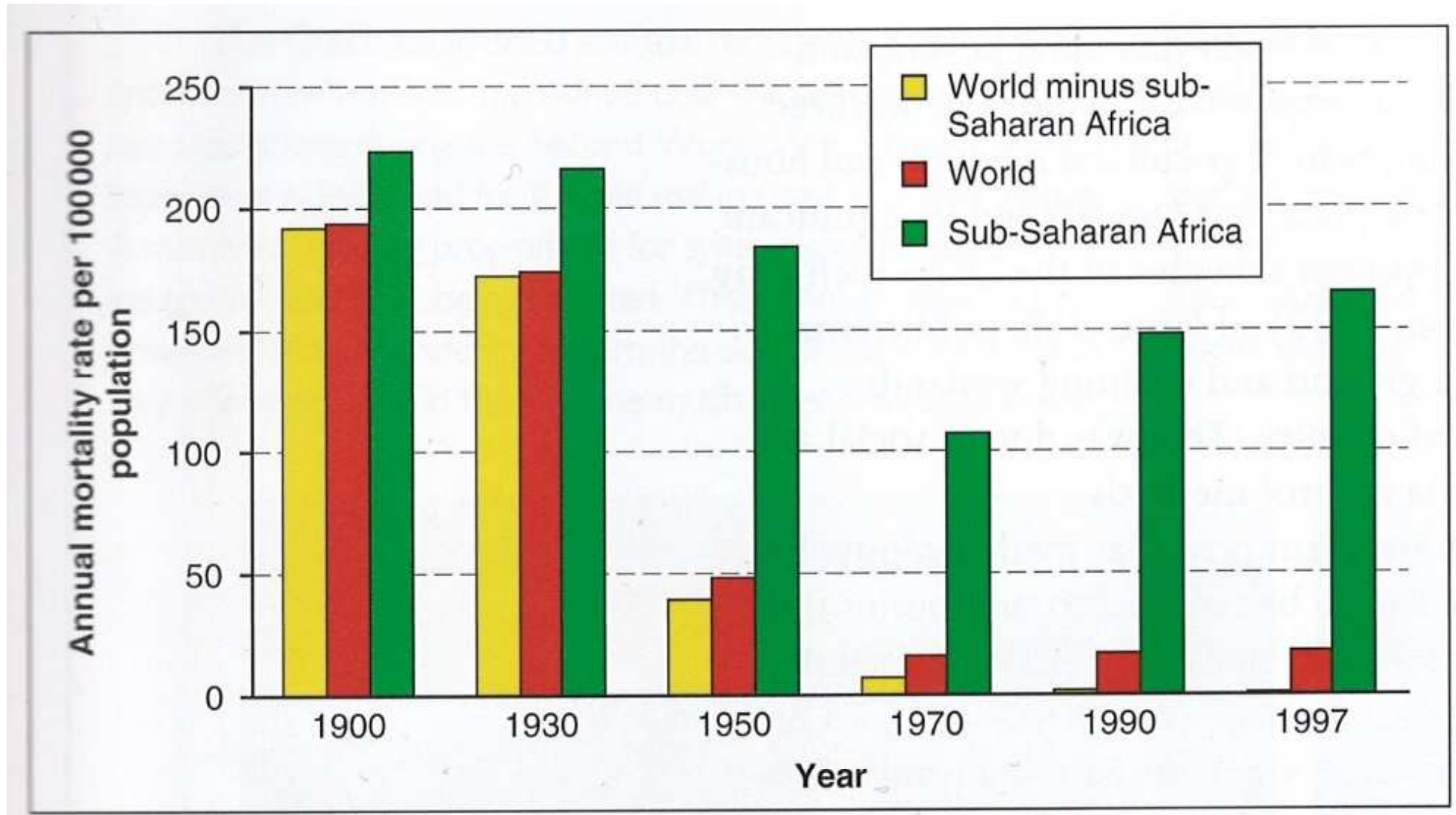


This map is a product of the MARA/ARMA collaboration (<http://www.mara.org.za>). July 2001, Medical Research Council, PO Box 17120, Congella, 4013, Durban, South Africa
CORE FUNDERS of MARA/ARMA: International Development Research Centre, Canada (IDRC); The Wellcome Trust UK; South African Medical Research Council (MRC); Swiss Tropical Institute, Multilateral Initiative on Malaria (MIIM) / Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR), Roll Back Malaria (RBM).
Malaria distribution model: Craig, M.H. et al. 1999. Parasitology Today 15: 105-111.
Topographical data: African Data Sampler, WRI: http://www.igc.org/wri/ndsl/maps/ads/ads_idx.htm.

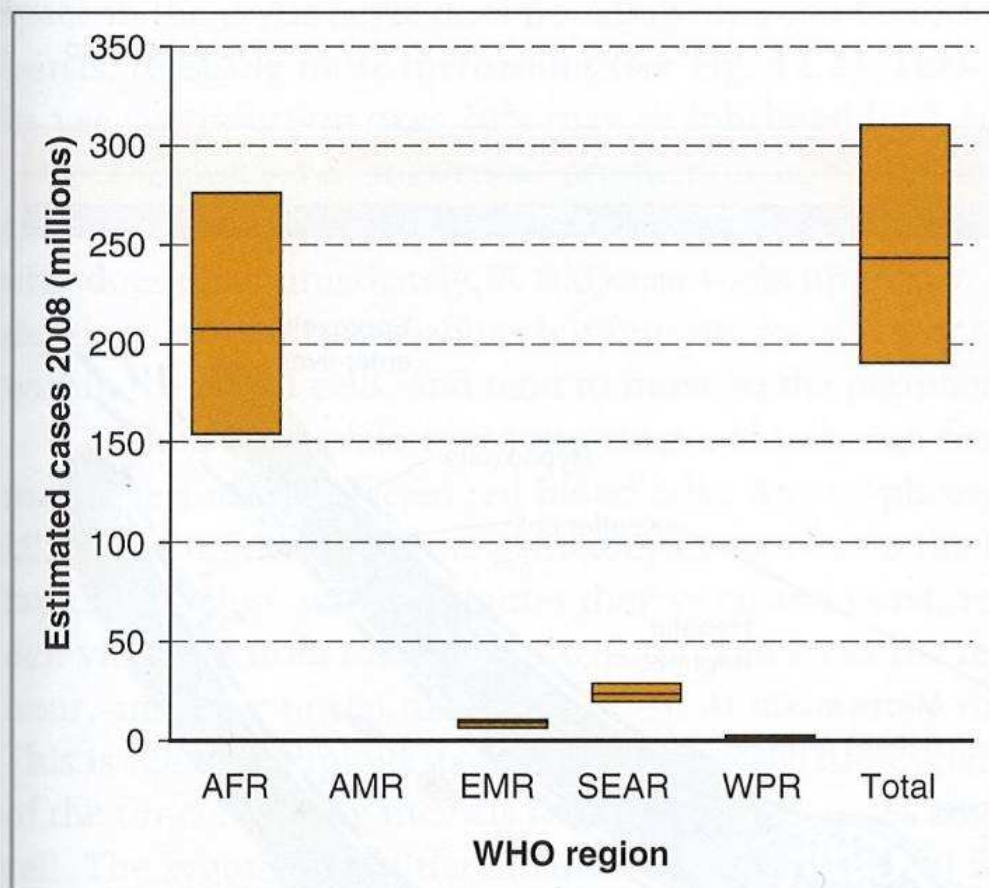
Výskyt malárie (v %) ve státech Afriky



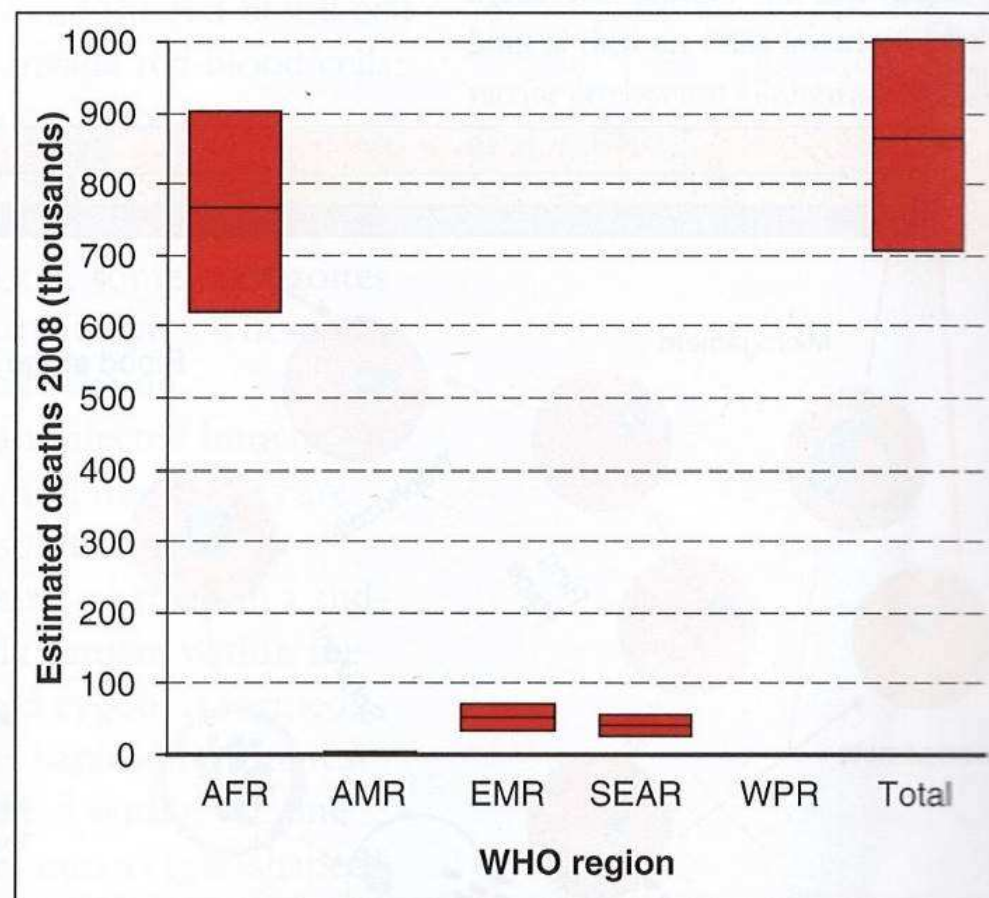
Roční míra mortality působená malárií od roku 1900



Odhadovaný počet případů malárie (a) a úmrtí (b) v roce 2008 (WHO)



(a)



(b)

Jak se malárie můžeme zbavit ?
Co je to eradikace ?

Eradikace malárie

Eradikace malárie

Eradikace = úplná eliminace patogenního agens z geografické a politické oblasti.

Možnosti eradikace malárie diskutovány již od 40. let

Faktory umožňující vypracování **eradikačního programu**:

1. omezený počet hostitelů rodu Plasmodium. Lidské druhy napadají pouze člověka
2. komáři rodu Anopheles zůstávají po nasátí vždy v klidu
3. Bylo vyvinuto DDT a otestováno během 2. SV. Jeho vysoká toxicita vůči hmyzu a dlouhodobý účinek z něj činilo ideální prostředek pro boj s komáry.
4. Byly vyvinuty účinné chemoterapeutické a chemoprophylaktické prostředky otestované během 2.SV.

Program eradikace

V roce **1955 WHO vyhlásilo celosvětový program eradikace** malárie ve všech oblastech.

Program měl tyto fáze:

1. Příprava
2. Útok
3. Konsolidace
4. Surveillance

Program měl úspěch pouze v některých oblastech světa: USA, některé ostrovy v karibské oblasti, západní Evropa, Austrálie.

Úspěch se nedostavil v tropech Ameriky, Afriky, Asie a na ostrovech v Tichém oceánu.

Okolnosti **úspěšné eradikace malárie**: 1. Existence jednoho vektoru odpočívajícího uvnitř budov



2. Úspěšné země měly relativně silnou ekonomiku a relativně vzdělané obyvatelstvo

3. V těchto zemích existovalo dostatečné množství kvalifikovaného personálu (zdravotníci, entomologové, technici atd.)

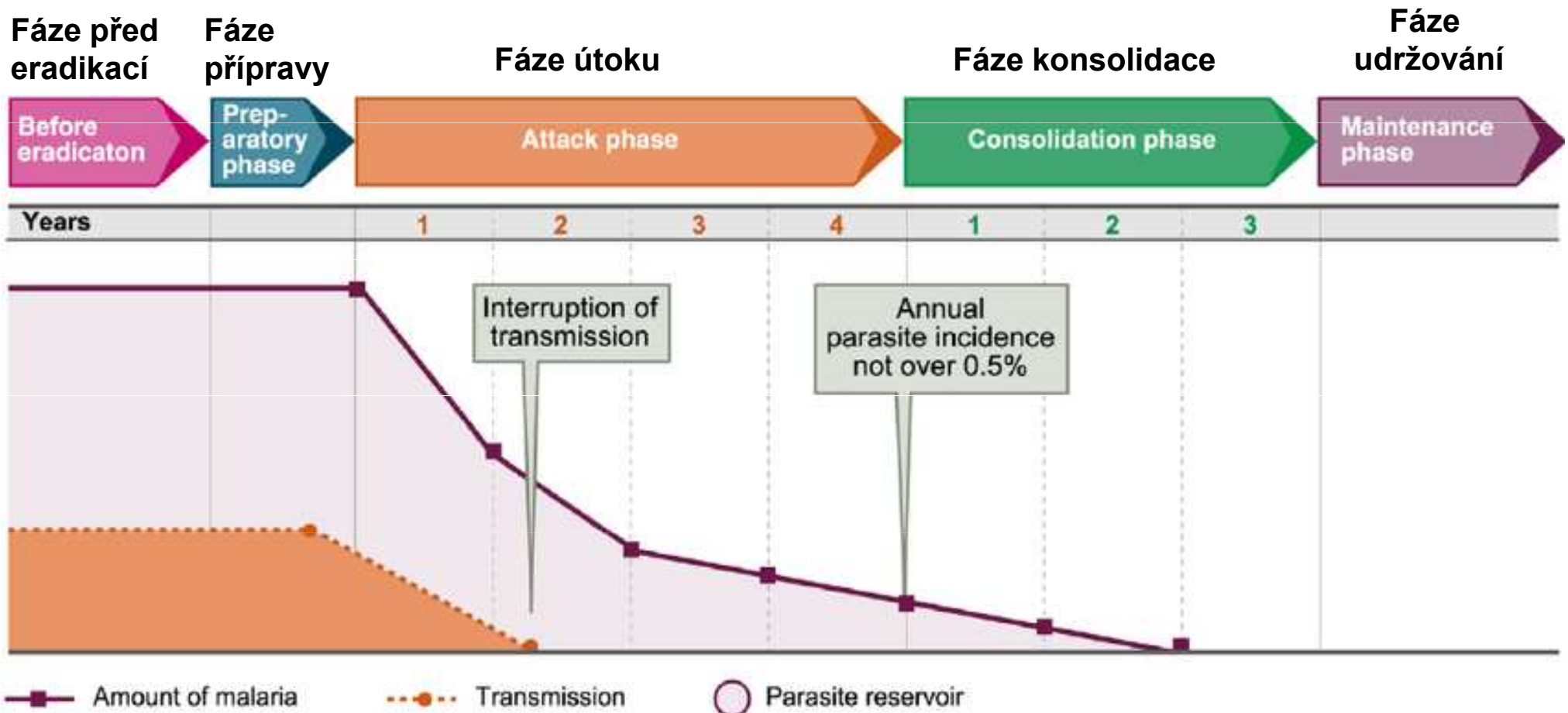
4. Stabilita vládních garnitur

5. Vlády měly zájem na eradikaci malárie a měly vůli a schopnosti ji uskutečnit

Současný stav:

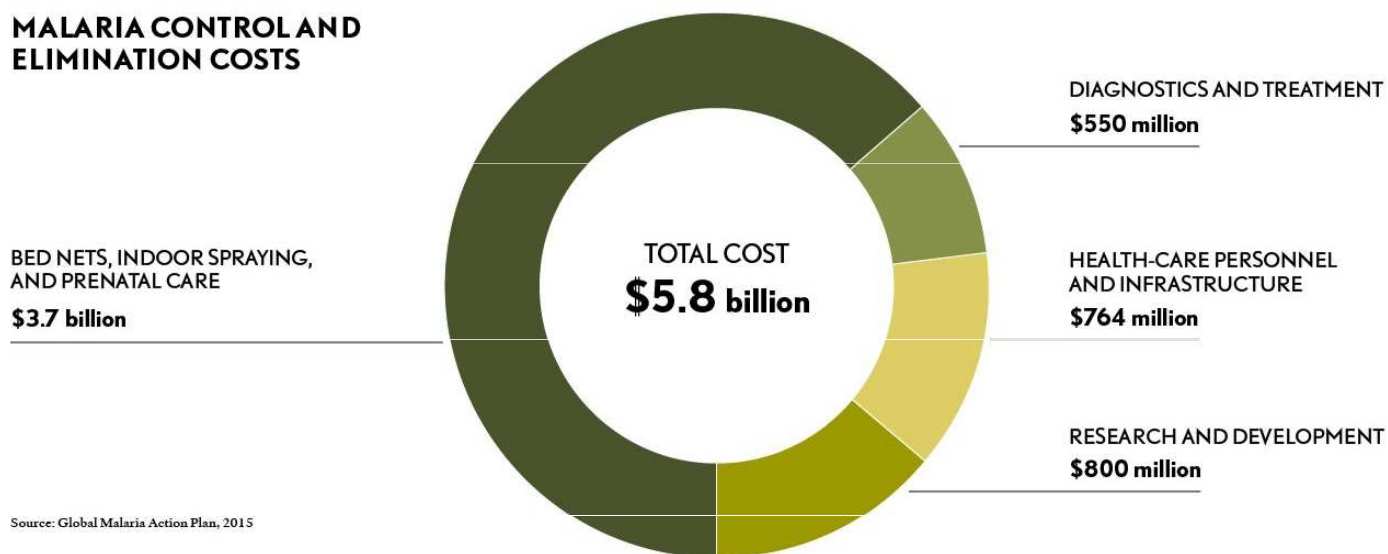
Neuspokojivá situace hlavně v Africe - z 250 miliónů obyvatel žije 230 v malarických oblastech. V roce 1974 pouze 4.43 milionu lidí žilo v oblastech, kde byla eradikace úspěšná. A 19,7 miliónů bylo chráněno částečně. Téměř 90% populace však trpí nedostatkem zdravotnický organizovaného ochranného programu

Postup při eradikace malárie



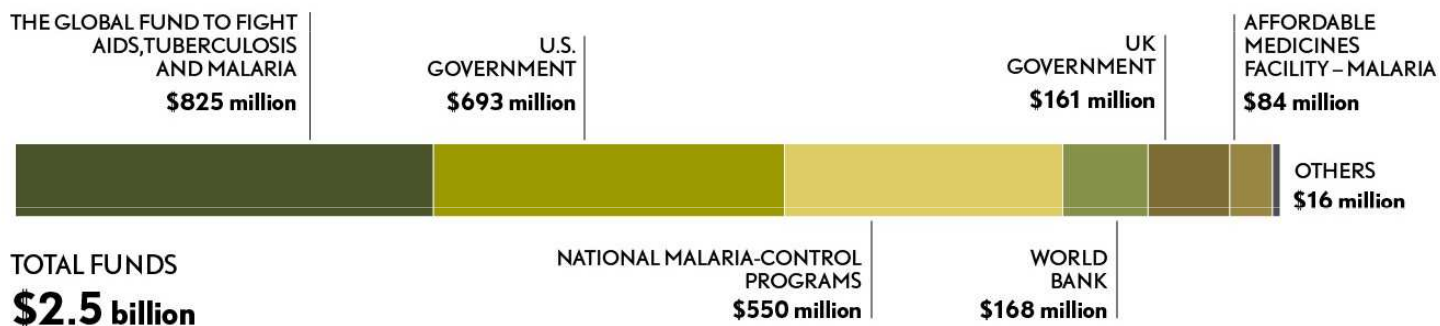
Náklady na eradikaci malárie

MALARIA CONTROL AND ELIMINATION COSTS



Source: Global Malaria Action Plan, 2015

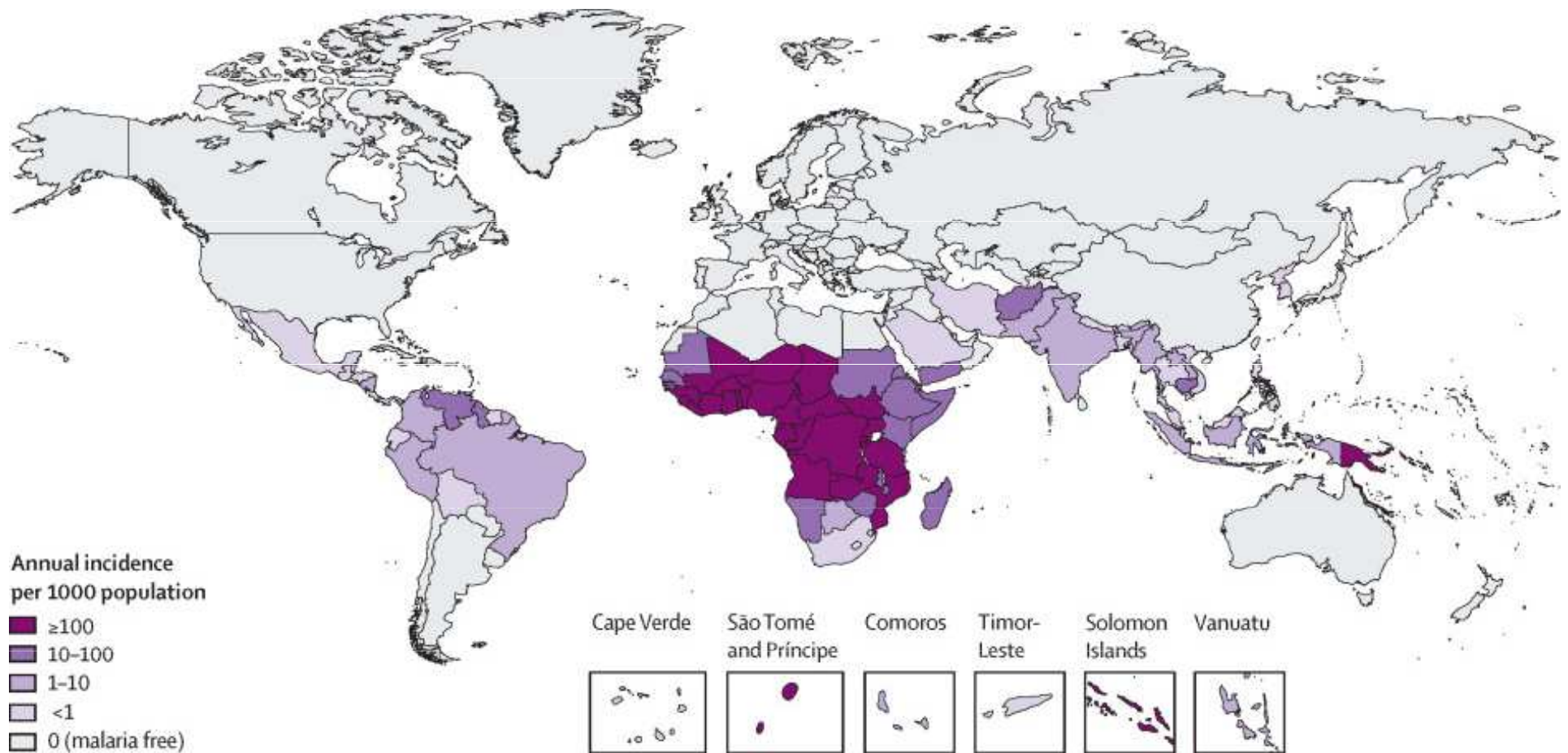
MALARIA CONTROL AND ELIMINATION FUNDING



Source: World Health Organization, "World Malaria Report 2014"
Credits: Danielle Renwick, David Foster

COUNCIL ON
FOREIGN
RELATIONS

Úspěchy v eradikaci malárie



Země účastníci se strategického plánu „Roll back malaria“

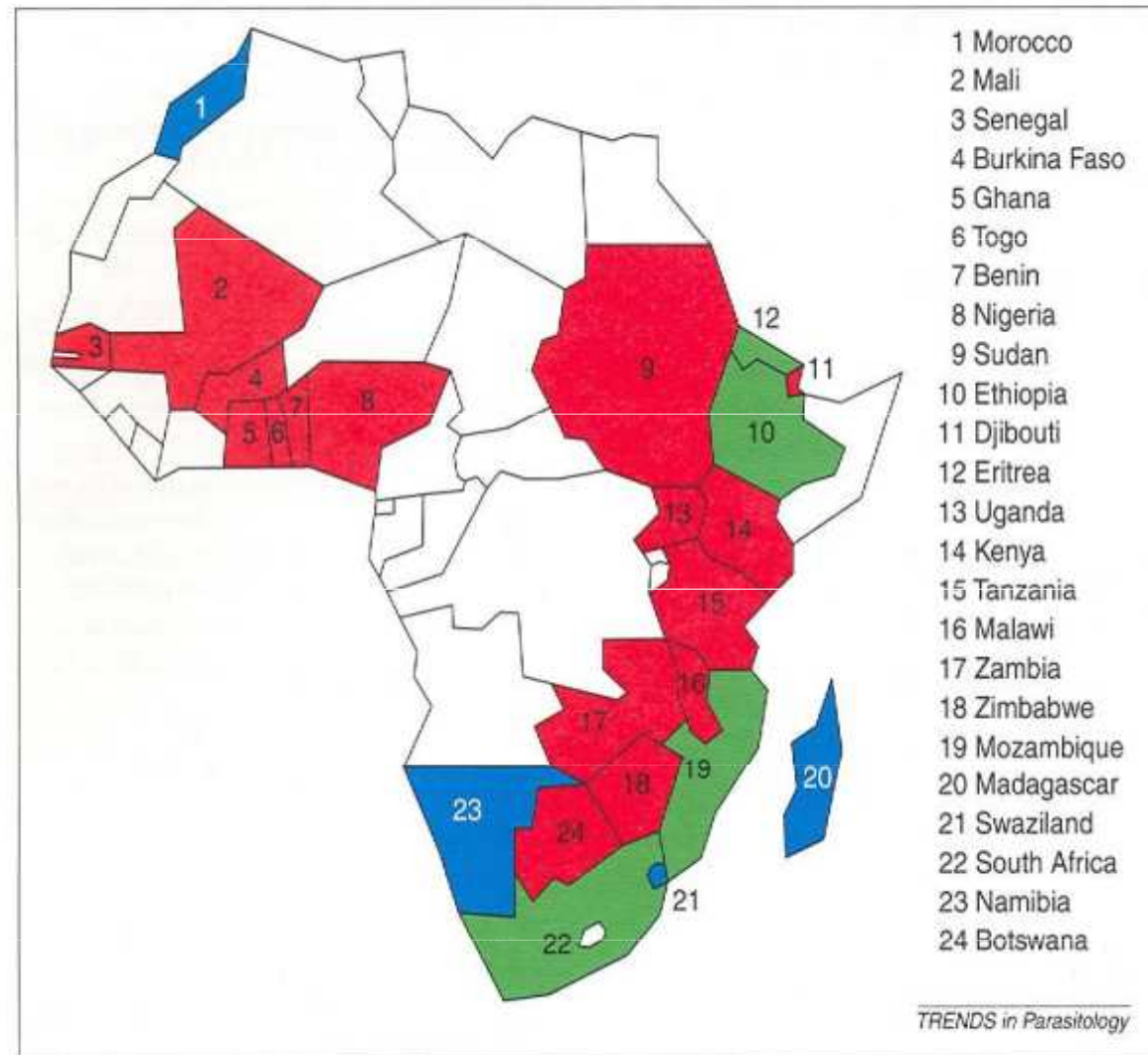
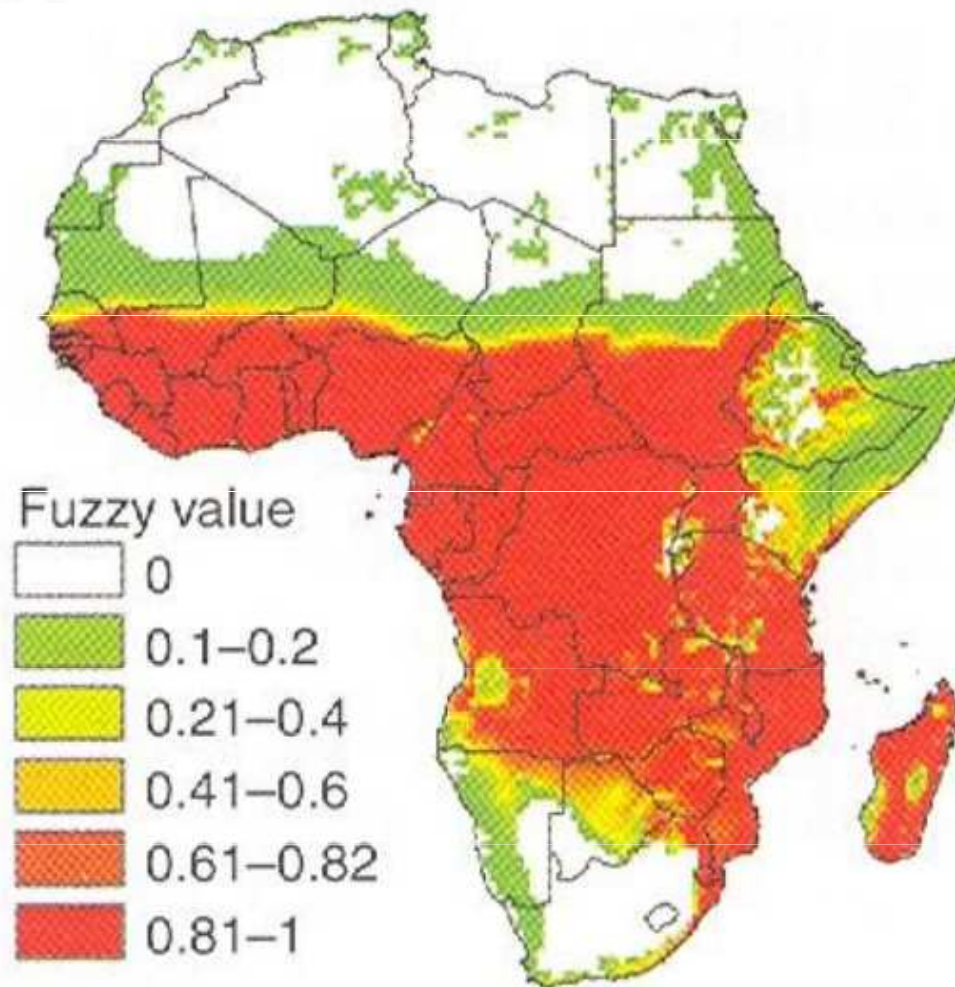


Fig. 1. African countries that are finalizing their national Roll Back Malaria strategic plan with insecticide residual spraying (blue), with insecticide-treated bednets (red) and with both integrated into the plan (green) are indicated. The countries that have not finalized their plans are in white. (Source: Roll Back Malaria, 14 March 2002.)

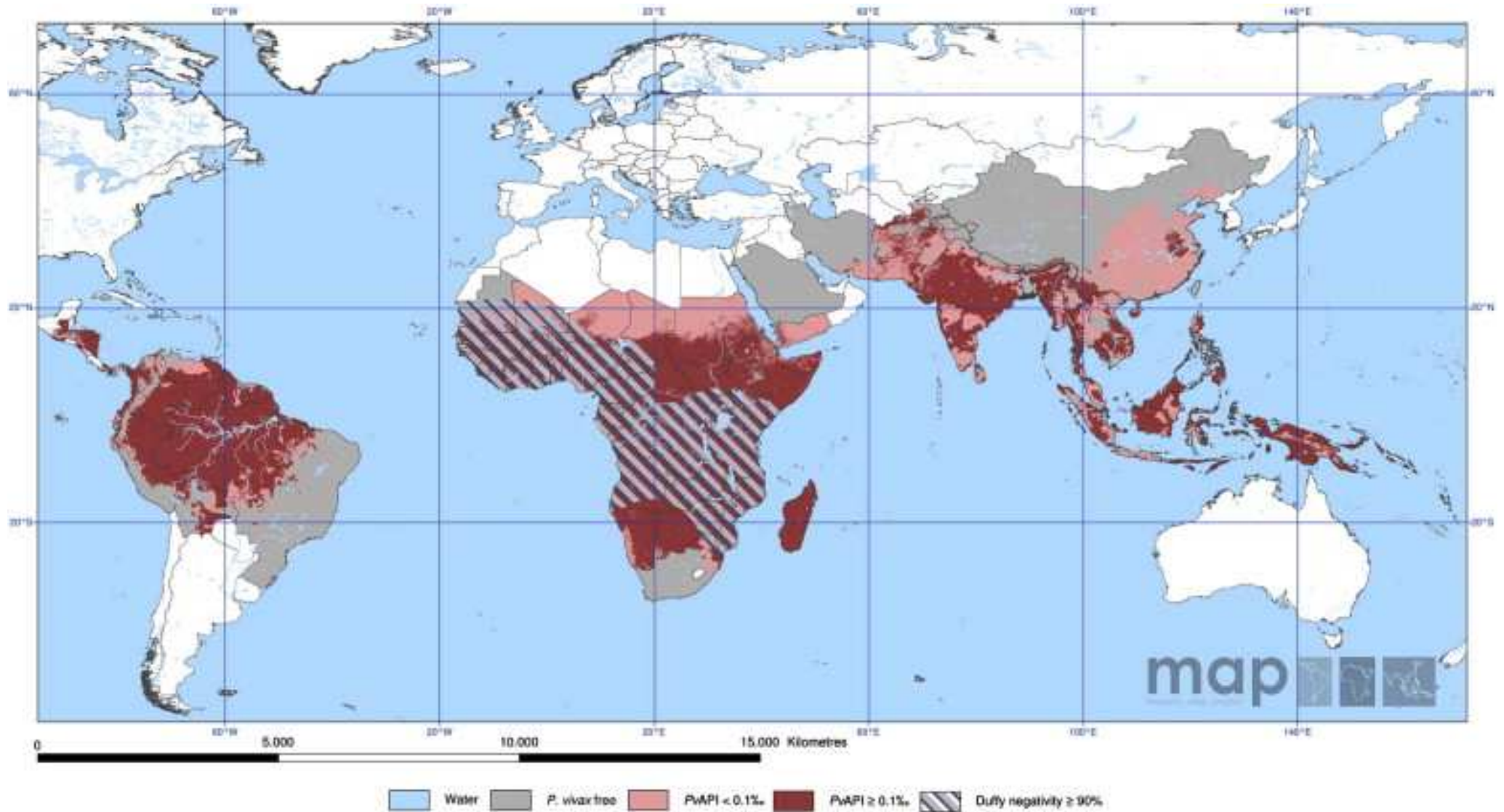
Výsledky projektu



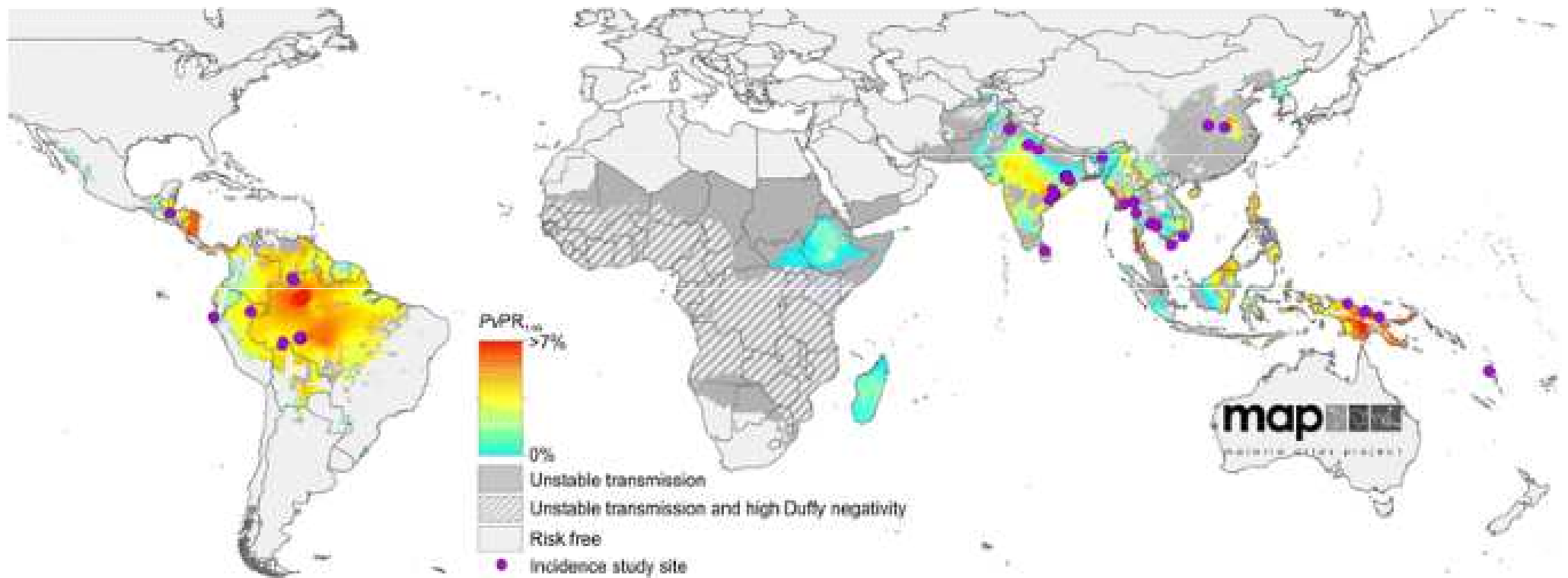
Distribuce *Plasmodium vivax* a *Plasmodium falciparum*



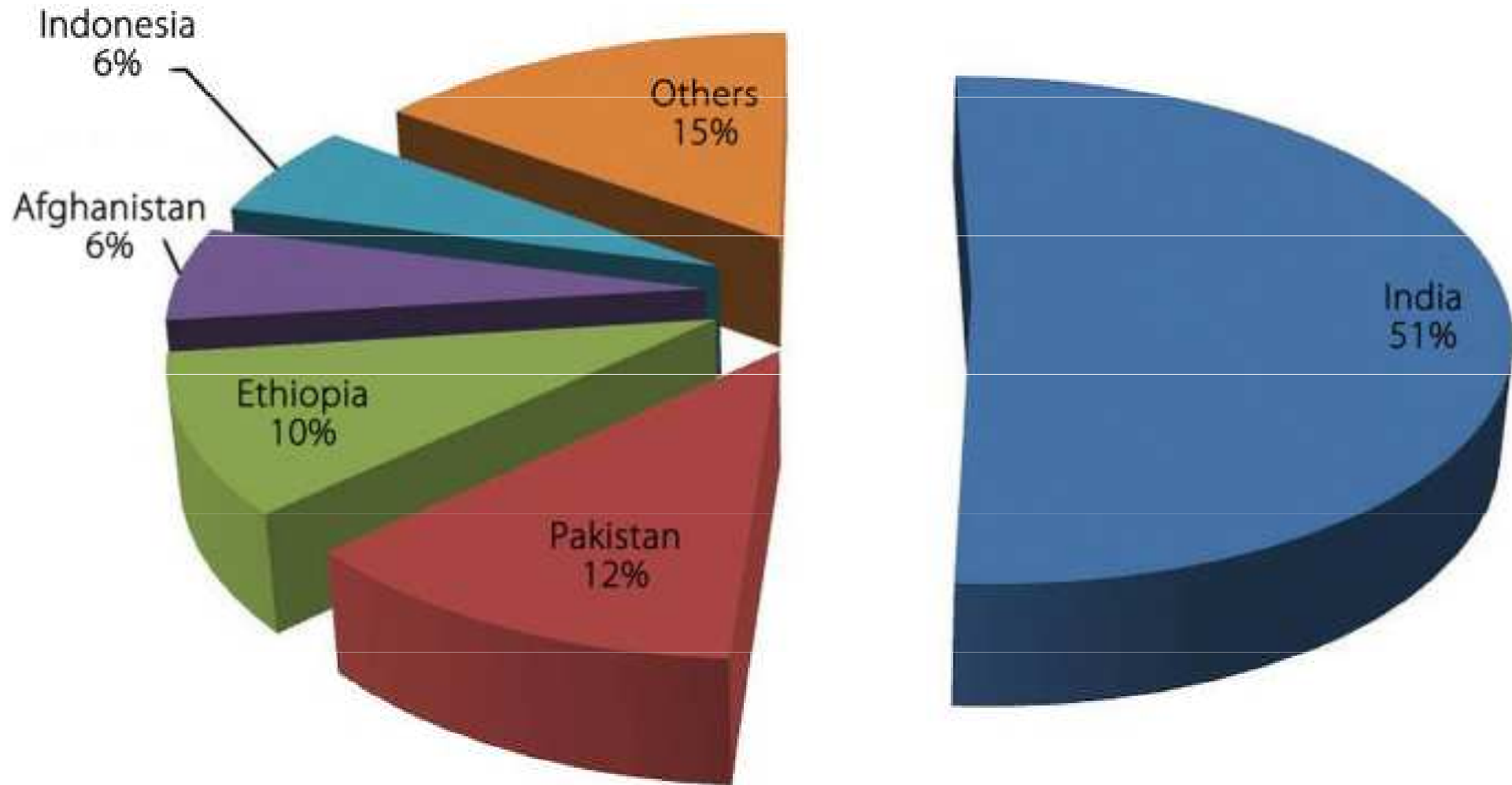
Rozšíření *Plasmodium vivax*



Ohniska a oblasti výskytu *Plasmodium vivax*



Výskyt *Plasmodium vivax* ve vybraných 5 endemických zemích



Program WHO na eradikaci malárie (1955)

- Přípravná fáze
- Útočná fáze (měla trvat 4 roky)
- Konsolidační fáze

Plán: vymizení malárie koncem 70. let

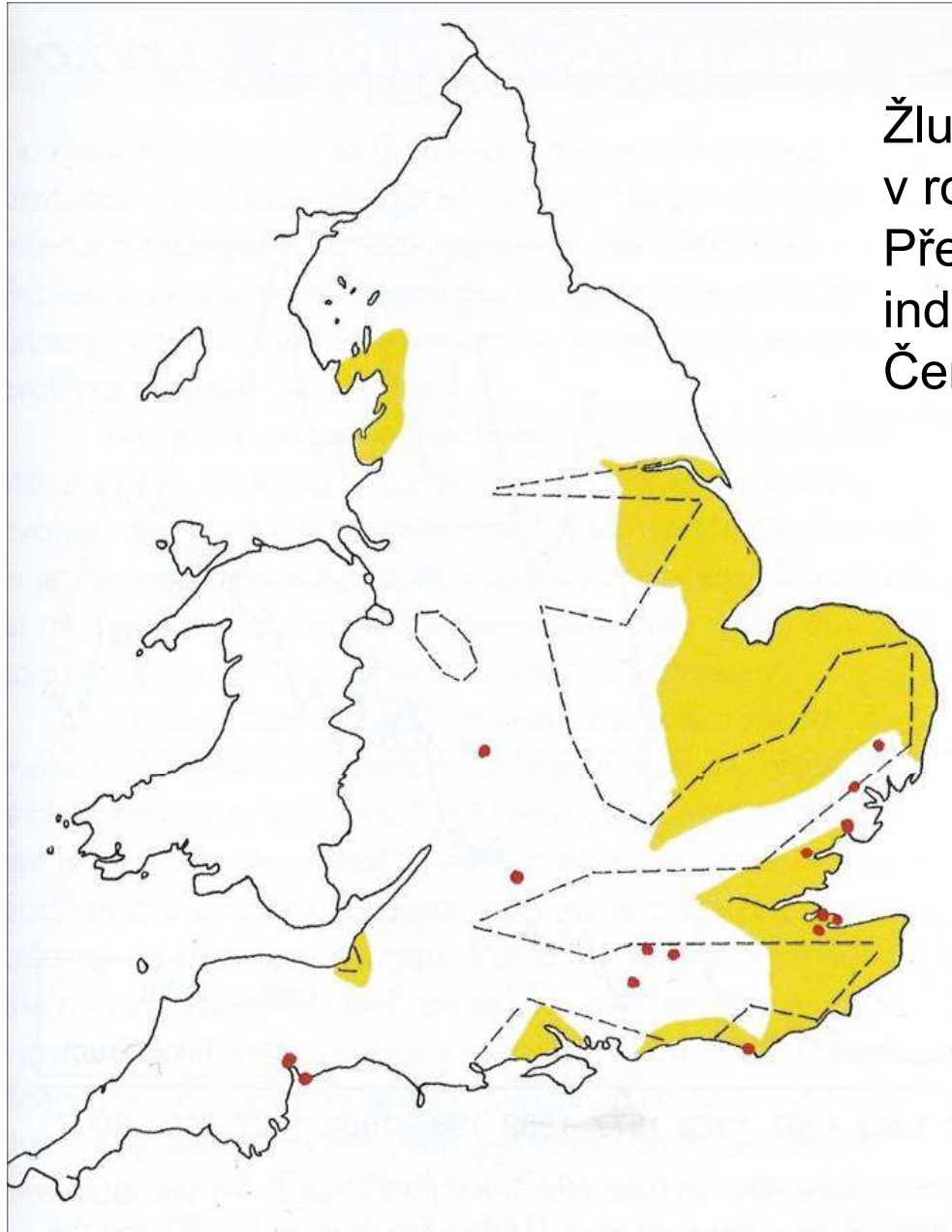
Srí Lanka:

50. léta: 2 800 000 malariků

1961: 110 ”

1969 2 000 000 ”

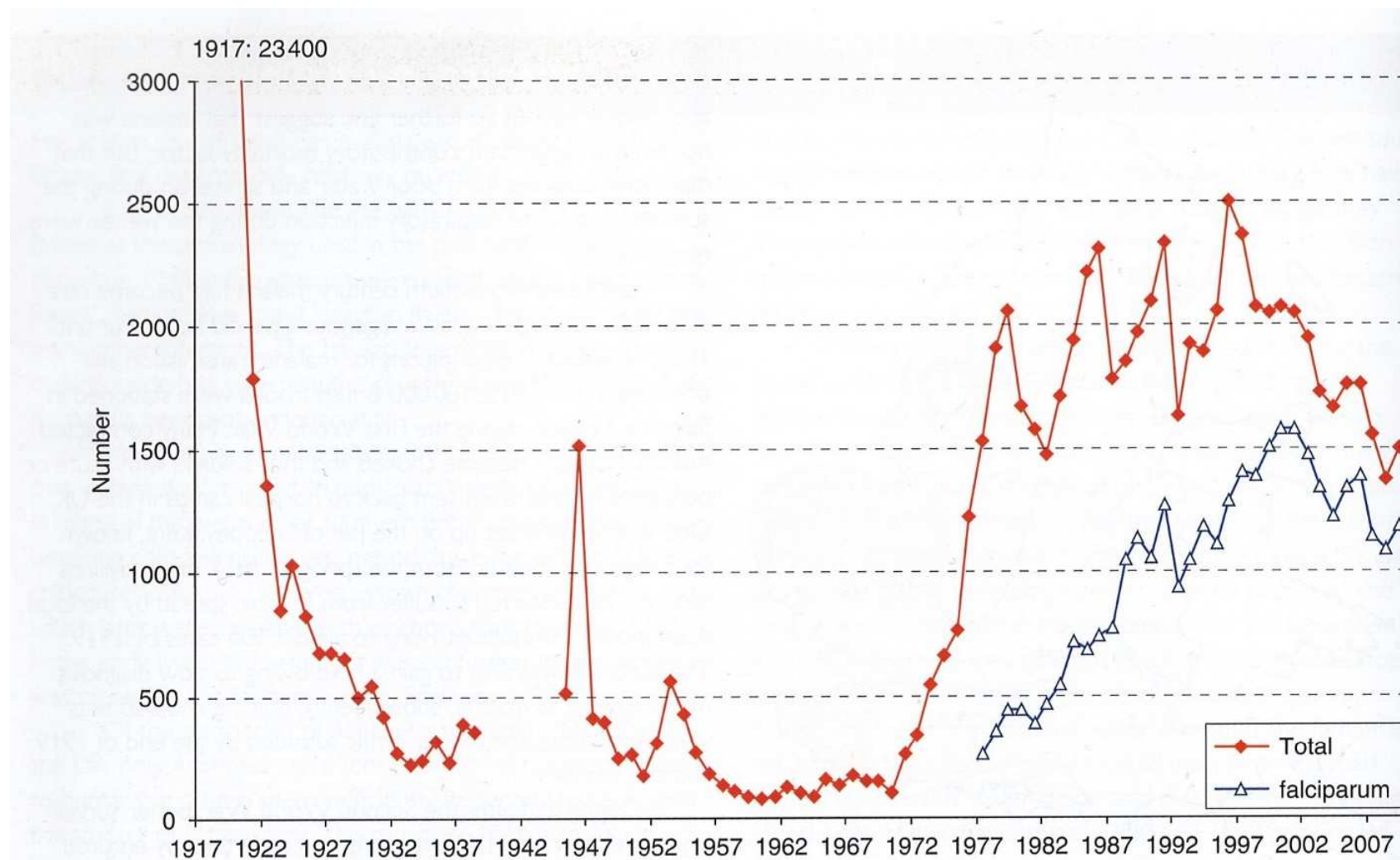
Malárie ve Velké Británii



Žlutě - výskyt indigenní malárie
v roce 1870;

Přerušovaná čára – případy
indigenní malárie v letech 1917 - 21 a
Červené body v letech 1941 - 48

Celkový počet importovaných případů malárie do UK v roce 1917 a případů *P. falciparum* v roce 1977



Box 12.1 Fig. 2 Total number of imported cases of malaria recorded in the UK from 1917, and number of *P. falciparum* cases from 1977 [Data from Bruce-Chwatt and de Zulueta (1980), Phillips-Howard et al. (1988), Smith et al. (2008) and the Health Protection Agency (www.hpa.org.uk).]

Co je původcem malárie ?

Co způsobuje malárii ?

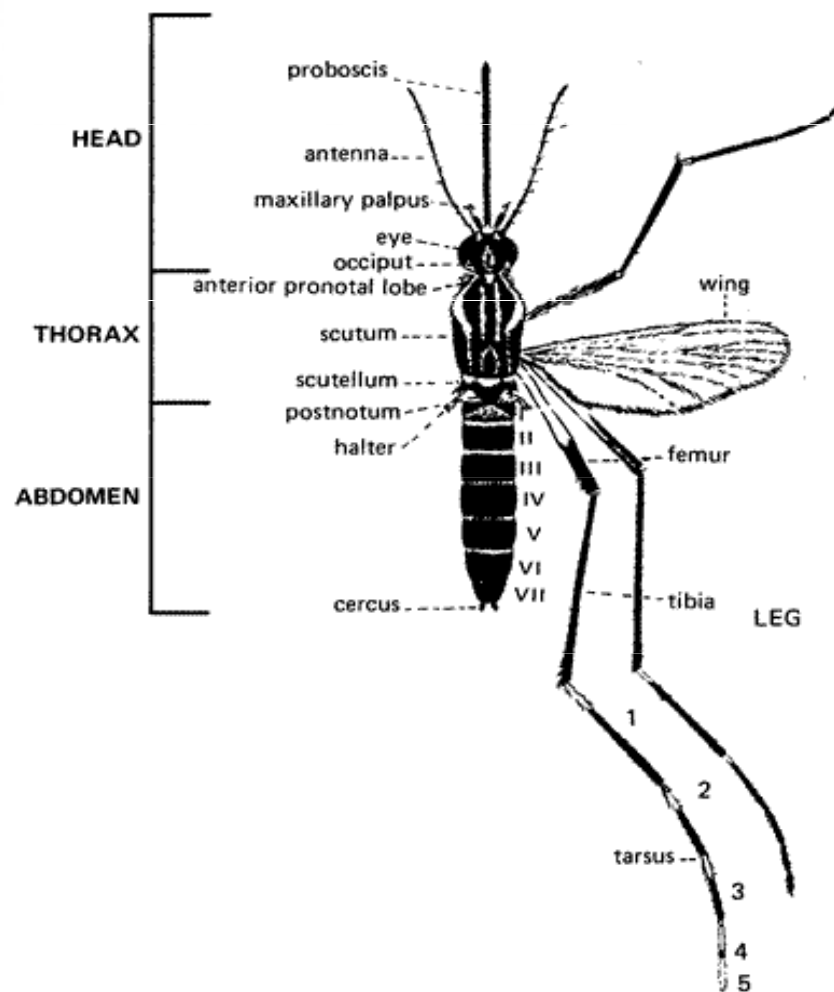
- Malárie je horečnaté onemocnění přenášené z člověka na člověka štípnutím od **infikované samičky komára** rodu *Anopheles*. Tito komáři obvykle útočí přibližně od soumraku do úsvitu.
- Poté, co se infekce dostane do lidského těla, **putuje do jater**, kde se množí a posléze **proniká do červených krvinek**. Uvnitř červených krvinek se parazité množí, **dokud krvinky neprasknou**, čímž se do krevního toku uvolní ještě více parazitů.
- Existují čtyři hlavní druhy parazita způsobujícího malárii: ***Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax* a *Plasmodium ovale***.
- *P. falciparum* je hlavní příčinou těžké malárie a úmrtí v důsledku nemoci.

Plasmodium - malárie

Malárie: jedna z nejrozšířenějších nemocí na Zemi

Zařazení do systému: 3. podřád: **Haemosporiina**
2. čeleď: **Haemosporidae**

Původci: rod **Plasmodium**



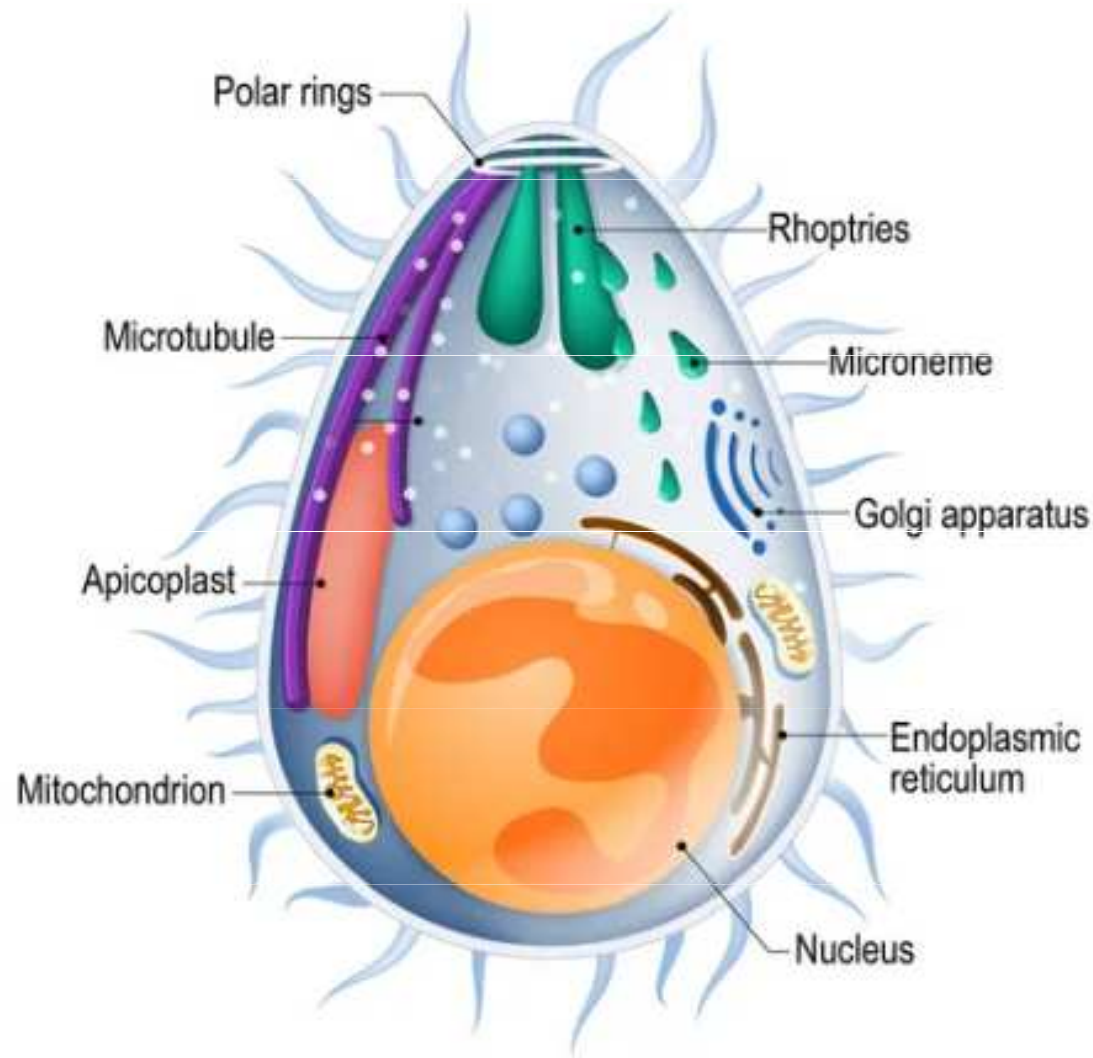
Hostitelé

Člověk je napadán především 4 druhy malárie:

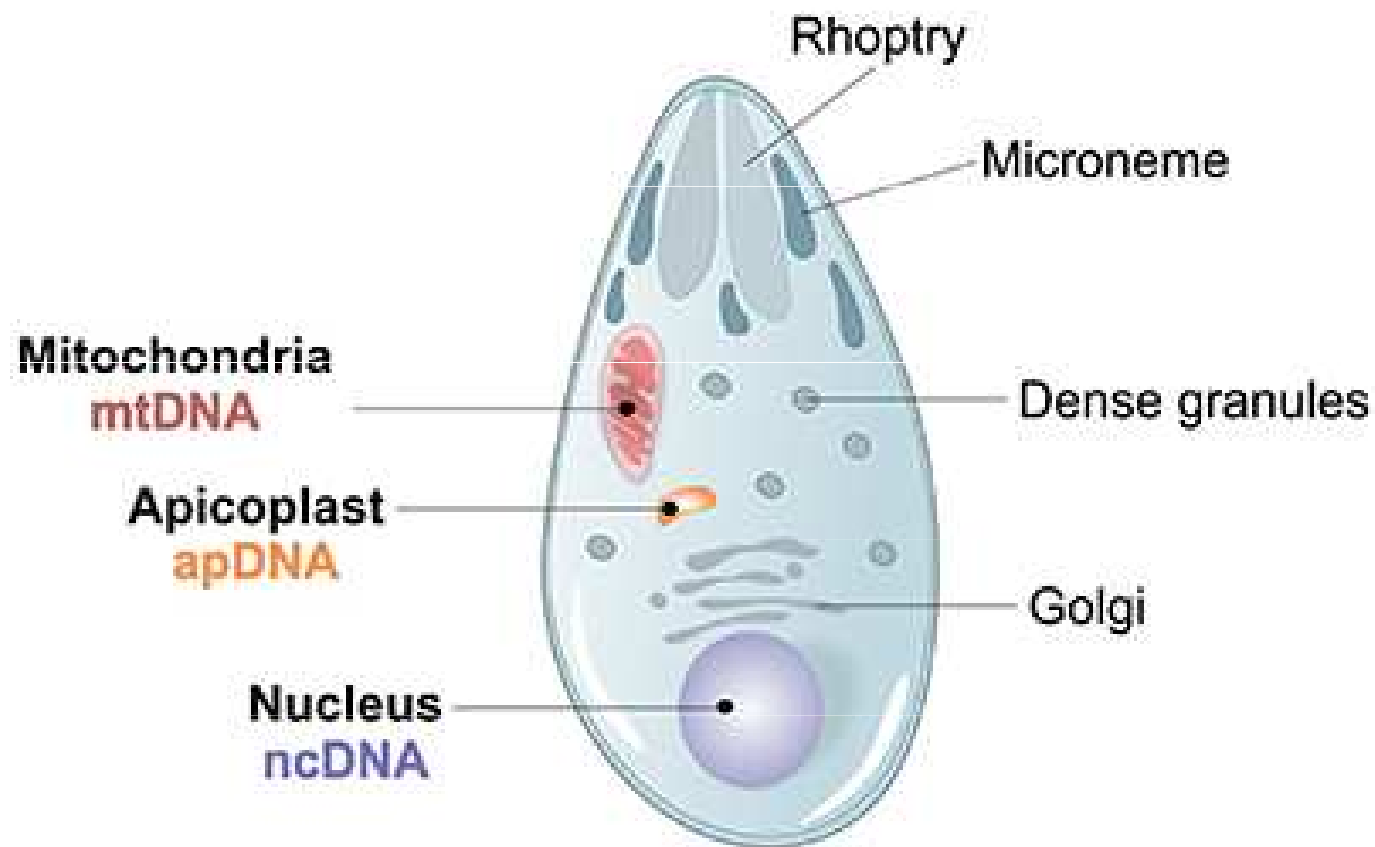
Plasmodium falciparum
Plasmodium ovale
Plasmodium vivax
Plasmodium malariae

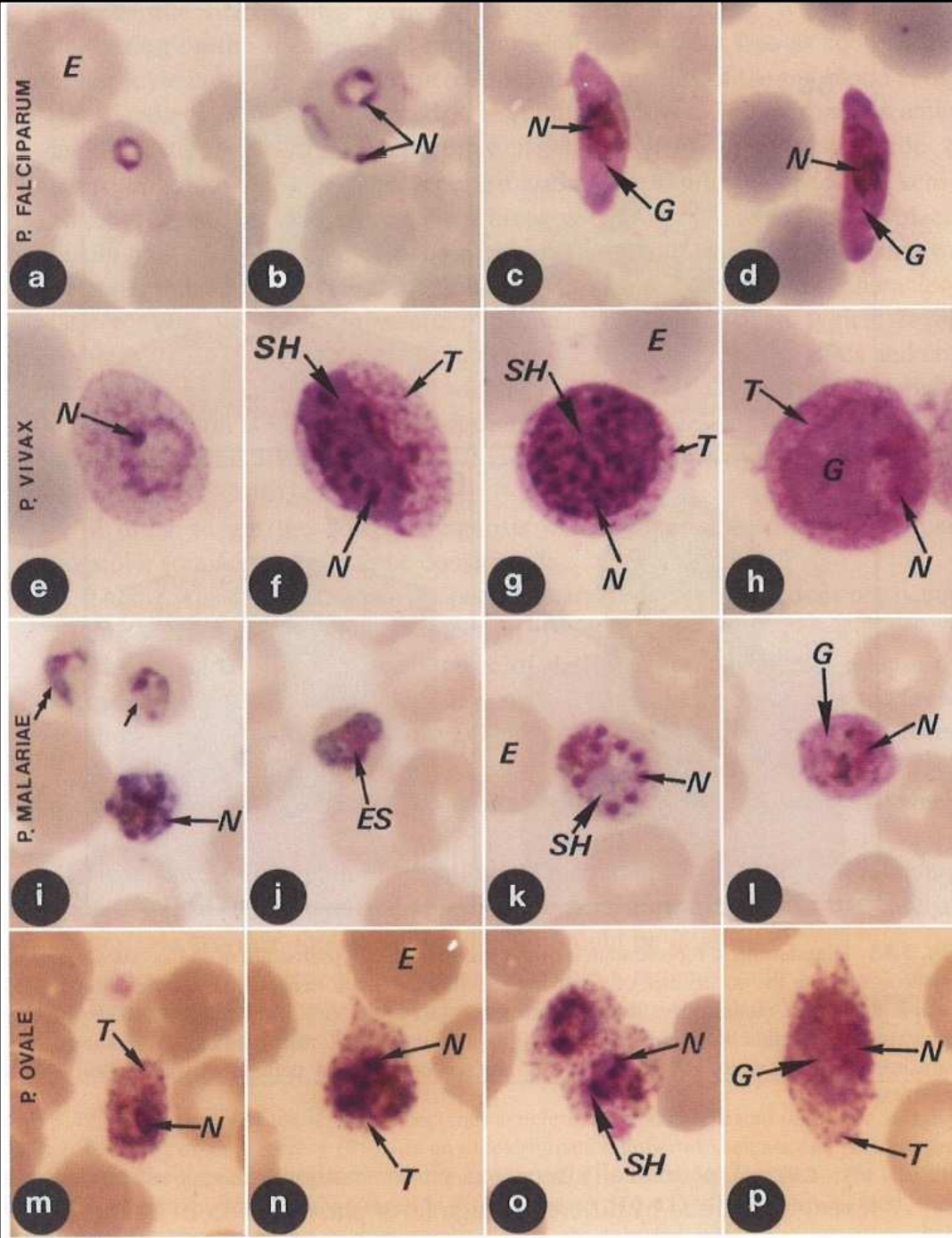


Apicomplexa – trophozoit (Plasmodium)



OBRÁZEK 3. *Morfologie a genomová architektura Plasmodium spp.*
Ilustrace znázorňující hlavní charakteristiky morfologie parazita
Apicomplexan Plasmodium spp. s jeho 3 genomy parazitů, jadernými
(ncDNA), mitochondriálními (mtDNA) a apikoplasty (apDNA).





Mikrofoto 4 druhů malárie člověka (vlevo)
 TEM foto 2 schizontů Plasmodium falciparum vyvíjecích se v parazitoforní vakuole v erythrocytu (vpravo)

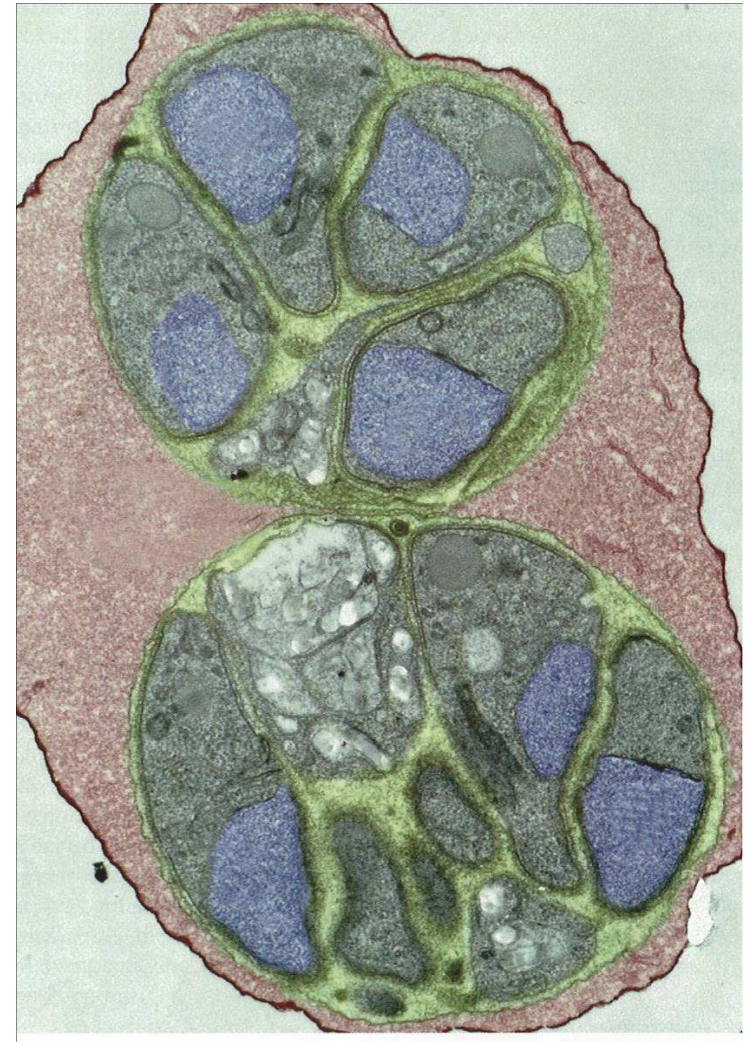
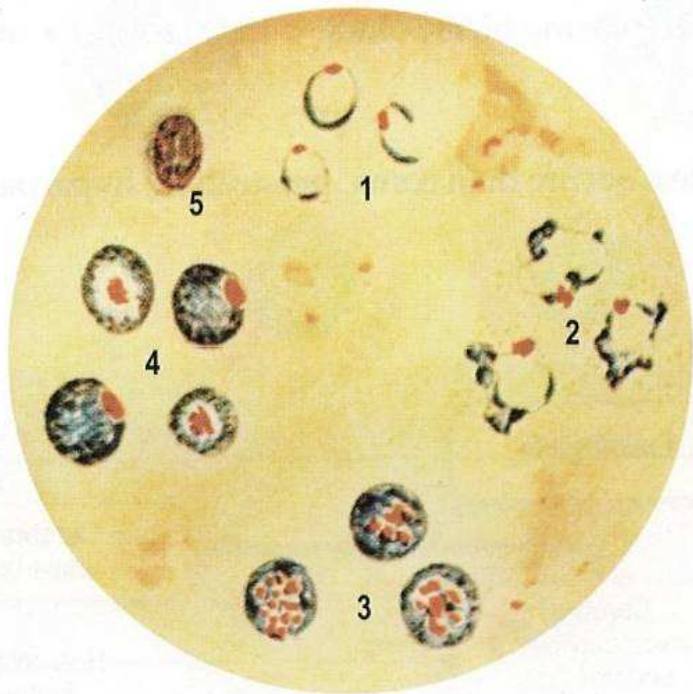


Fig. 3.44 Light micrographs of the stages of the four most important human *Plasmodium* species: (a–d) *P. falciparum*; (e–h) *P. vivax*; (i–l) *P. malariae*; (m–p) *P. ovale*. E erythrocyte; ES schizont in development; G gamont; N nucleus; SH schizont; T Schüffner's dots

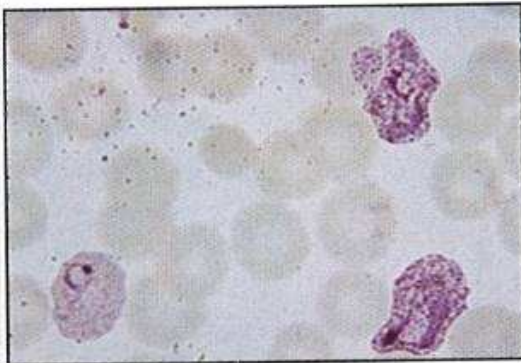
Jak vypadá malárie ?

Schéma vizualizace v mikroskopu – *Plasmodium vivax*

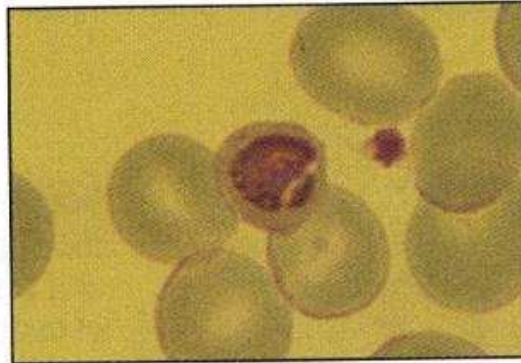


1. Ring forms, small fine rings often broken
2. Trophozoites, markedly irregular cytoplasm
3. Schizonts, many (average 16) small merozoites
4. Gametocytes, compact parasites with features of ♂ and ♀ as described
5. White blood cell

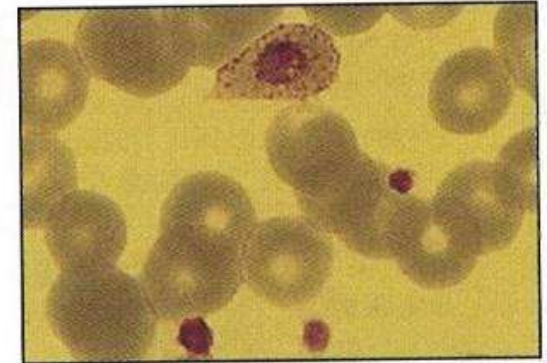
Srovnání morfologie v mikroskopu



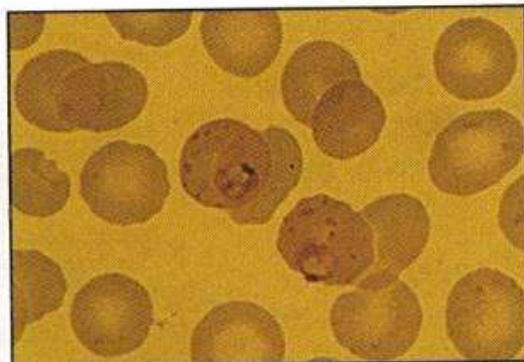
P. vivax trophozoites



P. malariae: late trophozoite



P. ovale trophozoite

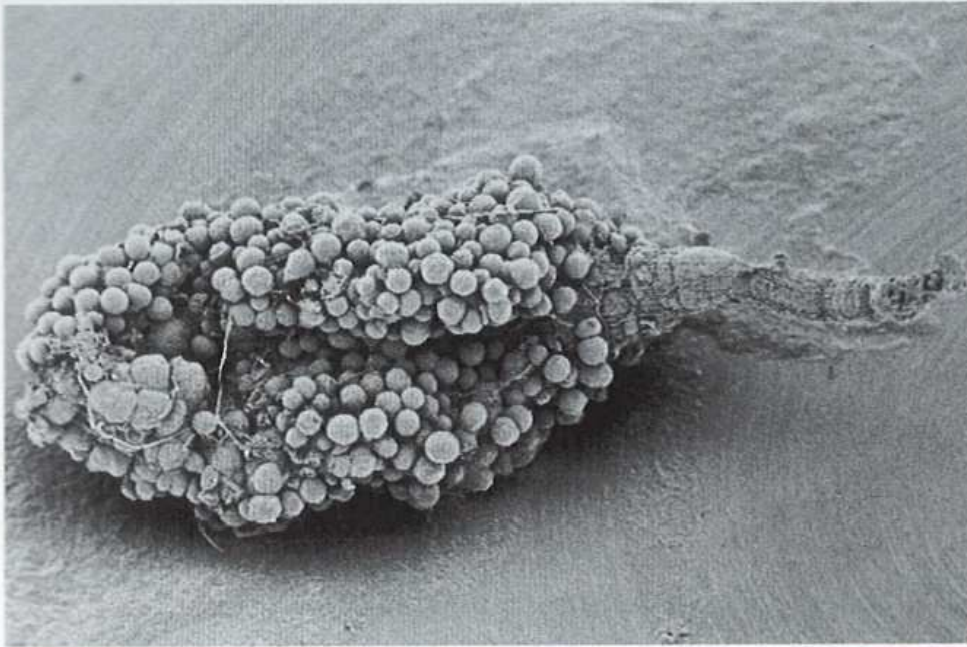


P. falciparum trophozoites



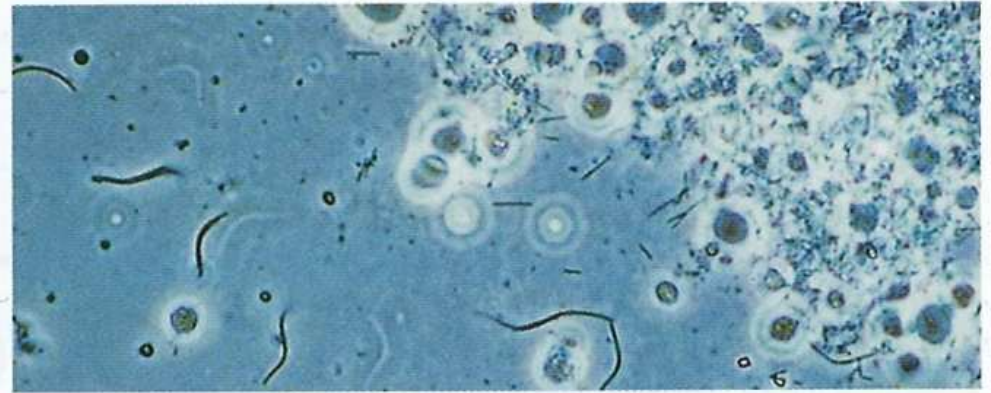
P. falciparum gametocyte

Vývojová stádia malárie



111 Scanning electron micrograph of oocysts outside anopheline midgut

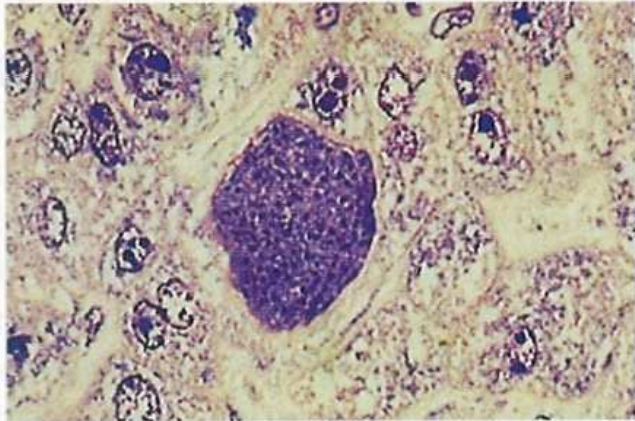
Infective stages (sporozoites) develop in oocysts that lie on the outside of the mosquito midgut. ($\times 65$)



112 Living infective sporozoites

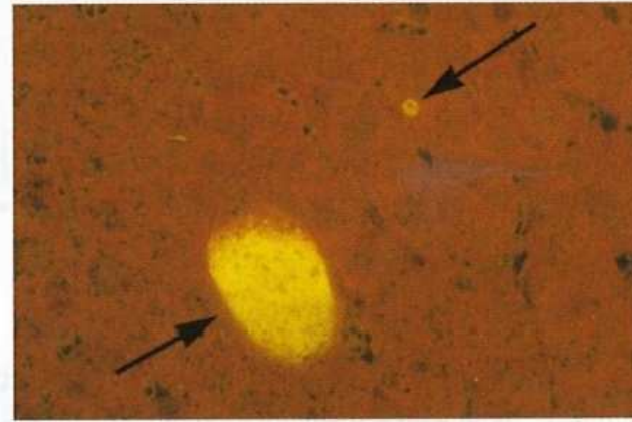
Bow-shaped sporozoites emerge from the oocysts and enter the insect's salivary glands. They are passed into the small vessels of the skin with saliva when the mosquito next takes a blood meal. ($\times 370$)

Vývojová stádia malárie



113 Exoerythrocytic schizont of *Plasmodium malariae* in liver

Within 30 minutes, the sporozoites enter the parenchymal cells of the host's liver where they may form large pre-erythrocytic (PE) 'tissue' schizonts or, in *P. vivax* and *P. ovale*, hypnozoites (see **114** and **115**). The PE schizonts mature in 6–14 days according to the species, before liberating daughter cells ('merozoites') into the hepatic circulation.
(Giemsa-colophonium technique $\times 350$)

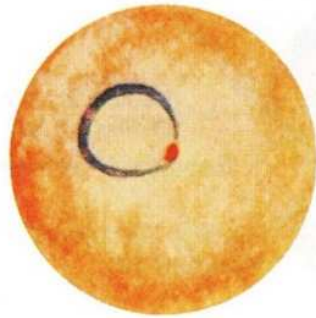


114 Hypnozoite and preerythrocytic schizont in liver biopsy

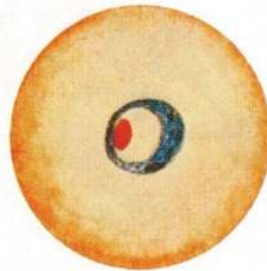
The unicellular, dormant hypnozoite (arrowed, right) stands in sharp contrast to the maturing PE schizont (left) in this fluorescent-antibody-stained section of Rhesus monkey liver containing *Plasmodium cynomolgi* – a relapsing species with the same life cycle as *P. vivax*. ($\times 270$)

Malária – morfológie – „ring forms“ (prsténkové stádium) - časní trofozoiti

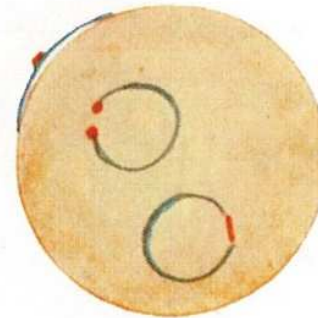
P. vivax



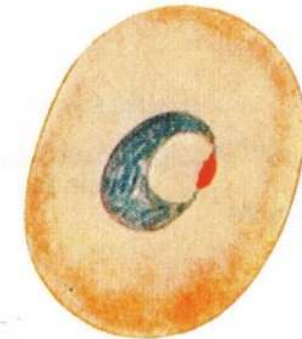
P. malariae



P. falciparum



P. ovale



Size	1/3 RBC	Up to 1/3 RBC	1/3 RBC	1/3 RBC
Shape	Delicate ring	Compact ring	Very delicate ring	Dense ring

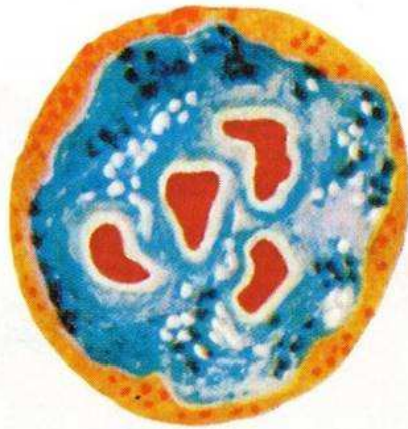


Chromatin	Fine dot	One mass often inside ring	Fine dots Frequently two	Dense, well-defined mass
Accolé forms*	Sometimes	None	Frequent	None
Pigment	None at this stage	May be present	None at this stage	None at this stage
Multiple parasitized cells	Sometimes	Rare	Frequently with high parasitaemia	Rare

* Forms situated on margin of RBC

Malária – morfologie –immaturní schizonti

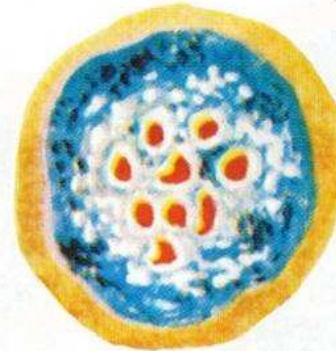
P. vivax



P. malariae



P. falciparum



P. ovale



(rarely seen in peripheral blood)

Size	Almost fills RBC	Almost fills RBC	Almost fills RBC	Almost fills RBC
Shape	Somewhat amoeboid	Compact	Compact	Compact
Chromatin	Numerous irregular masses	Few irregular masses	Irregular masses	Few irregular masses
Pigment	Scattered	Scattered	Single clump	Scattered

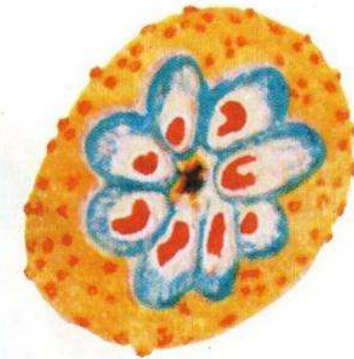
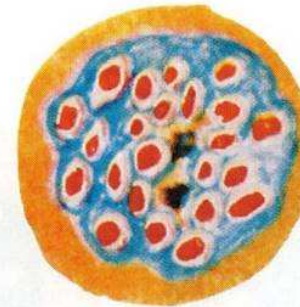
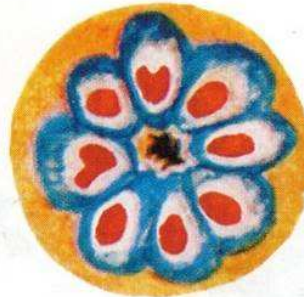
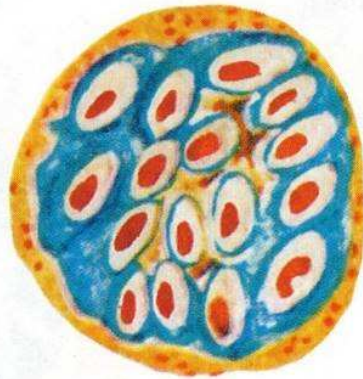
Malárie – morfologie – zralí schizonti

P. vivax

P. malariae

P. falciparum

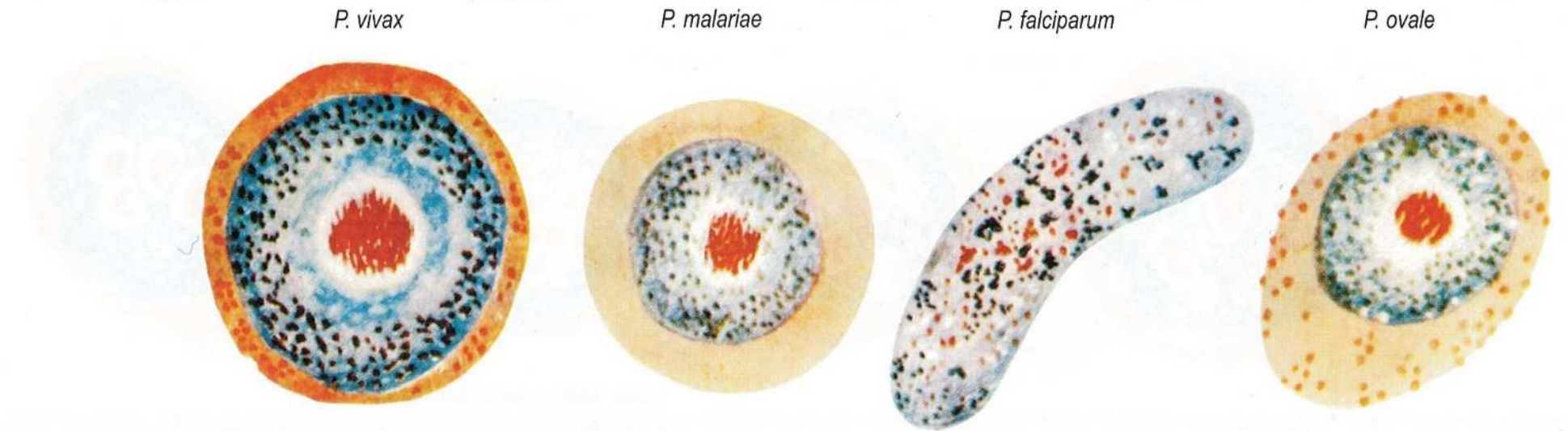
P. ovale



(rarely seen in peripheral blood)

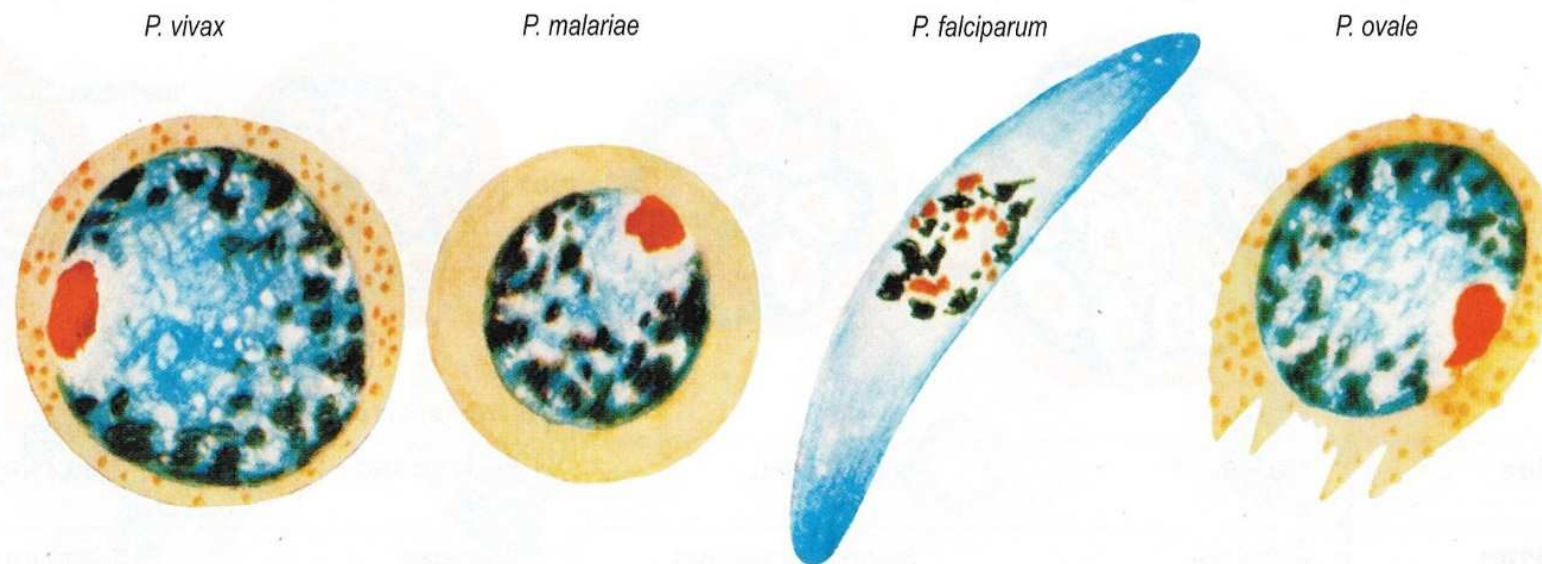
Size	Fills RBC	Nearly fills RBC	Nearly fills RBC	Fills 3/4 RBC
Shape	Segmented	Segmented daisy head	Segmented	Segmented
Merozoites				
— range	14–24	6–12	8–32	6–12
— mean	16	8	24	8
— size	Medium	Large	Small	Large
Pigment	Aggregated in centre (yellow brown)	Aggregated in centre (dark brown)	Aggregated in centre (black)	Aggregated in centre (dark yellow brown)

Malárie – morfologie – mikrogametocyty (samčí)



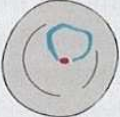

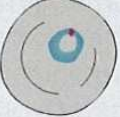


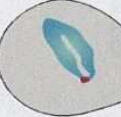

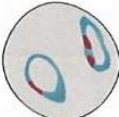
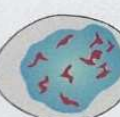

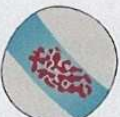


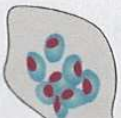
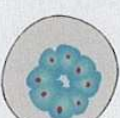
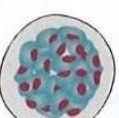


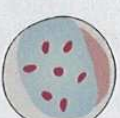
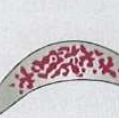







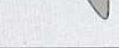
Time of appearance	3–5 days	7–14 days	7–12 days	12–14 days
Number in bloodstream	Many	Scanty	Many	Scanty
Size	3/4 fills RBC	1/2 to 2/3 fills RBC	Larger than RBC	1/2 to 2/3 fills RBC
Shape	Round or oval compact	Round compact	Kidney-shaped Bluntly round ends	Round compact
Cytoplasm	Pale blue	Pale blue	Reddish blue	Pale blue
Chromatin	Single chromatin mass	As for <i>P. vivax</i>	Fine granules scattered throughout	As for <i>P. vivax</i>
Pigment	Abundant brown granules throughout	As for <i>P. vivax</i>	Dark granules throughout	As for <i>P. vivax</i>

Malárie – morfologie – makrogametocyty (samičí)



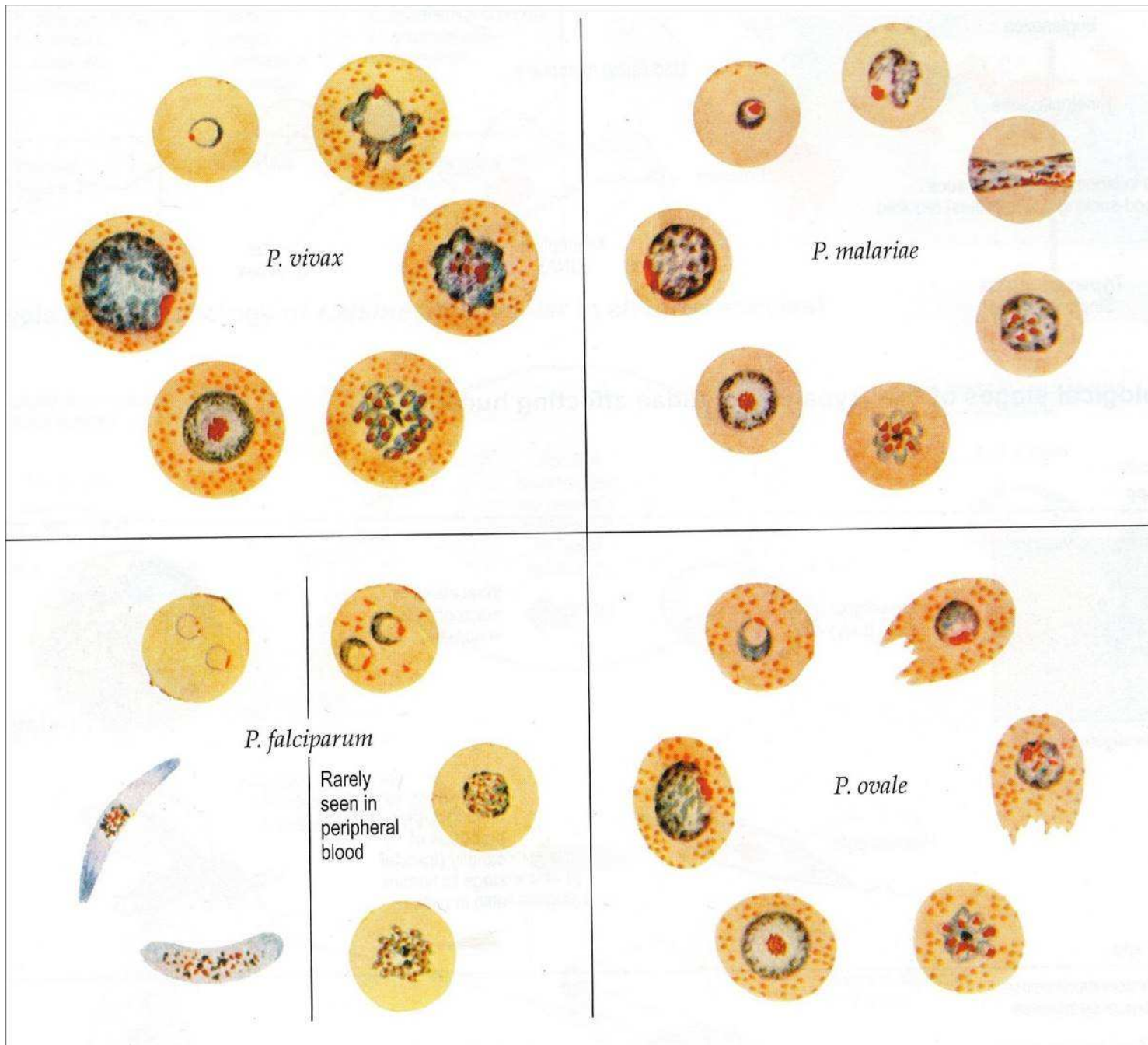
Time of appearance	3–5 days	7–14 days	7–12 days	12–14 days
Number in bloodstream	Many	Scanty	Many	Scanty
Size	3/4 fills RBC	1/2 to 2/3 fills RBC	Larger than RBC	1/2 to 2/3 fills RBC
Shape	Round or oval compact	Round compact	Crescentic-sharply rounded or pointed ends	Round compact
Cytoplasm	Dark blue	Dark blue	Dark blue	Dark blue
Chromatin	Compact peripheral mass	As for <i>P. vivax</i>	Compact masses near centre	As for <i>P. vivax</i>
Pigment	Small masses round periphery	As for <i>P. vivax</i>	Black, rod-like granules round nucleus	As for <i>P. vivax</i>

Srovnání krevních stádií zástupců malárie člověka

	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>
Ring stage				
Trophozoite				
Schizont				
Segmenter				
Microgametocytes				
Gametocytes				
Macrogametocytes				

Sequestered

Srovnání morfologie druhů malárie



Plasmodium vivax

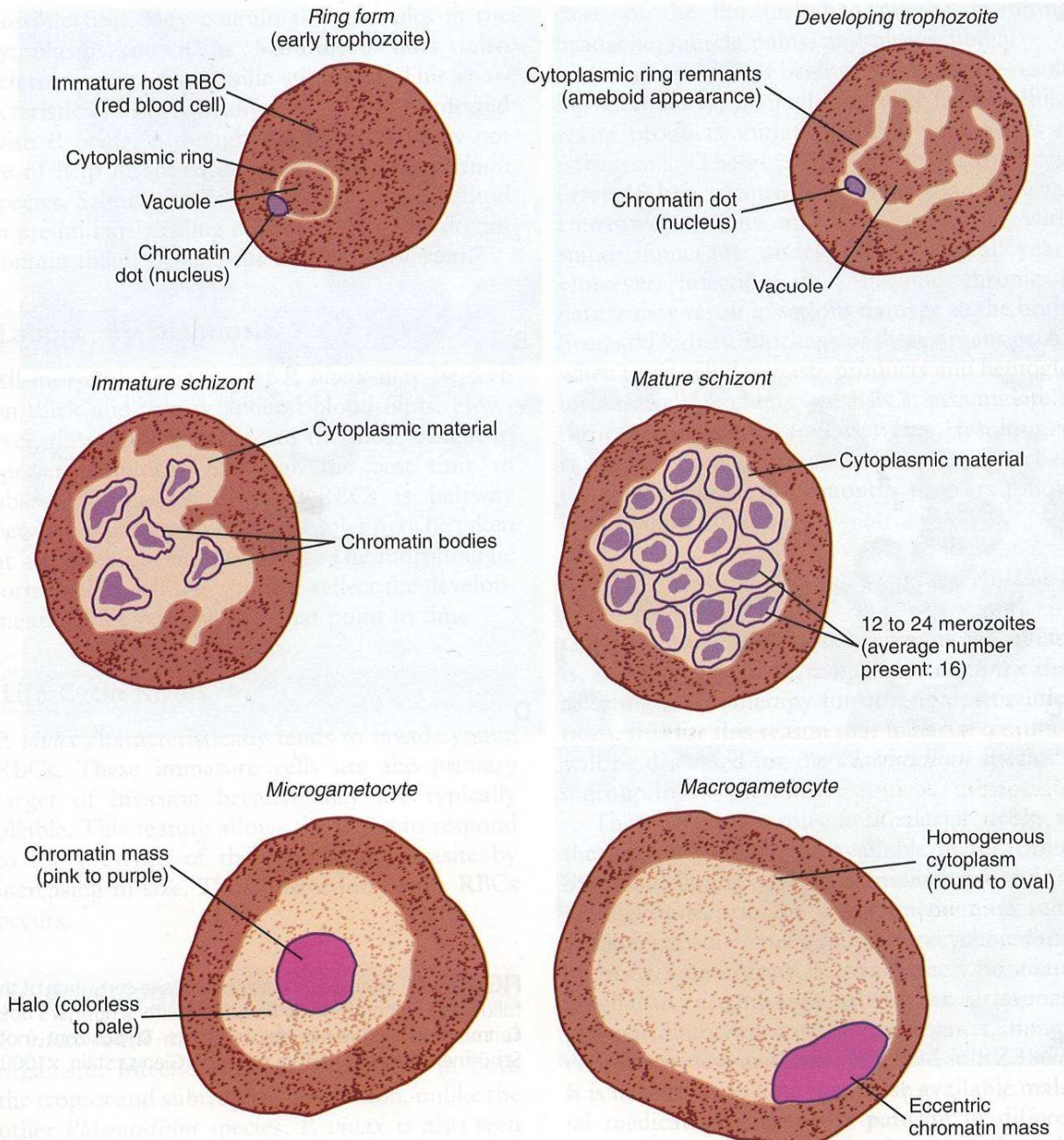


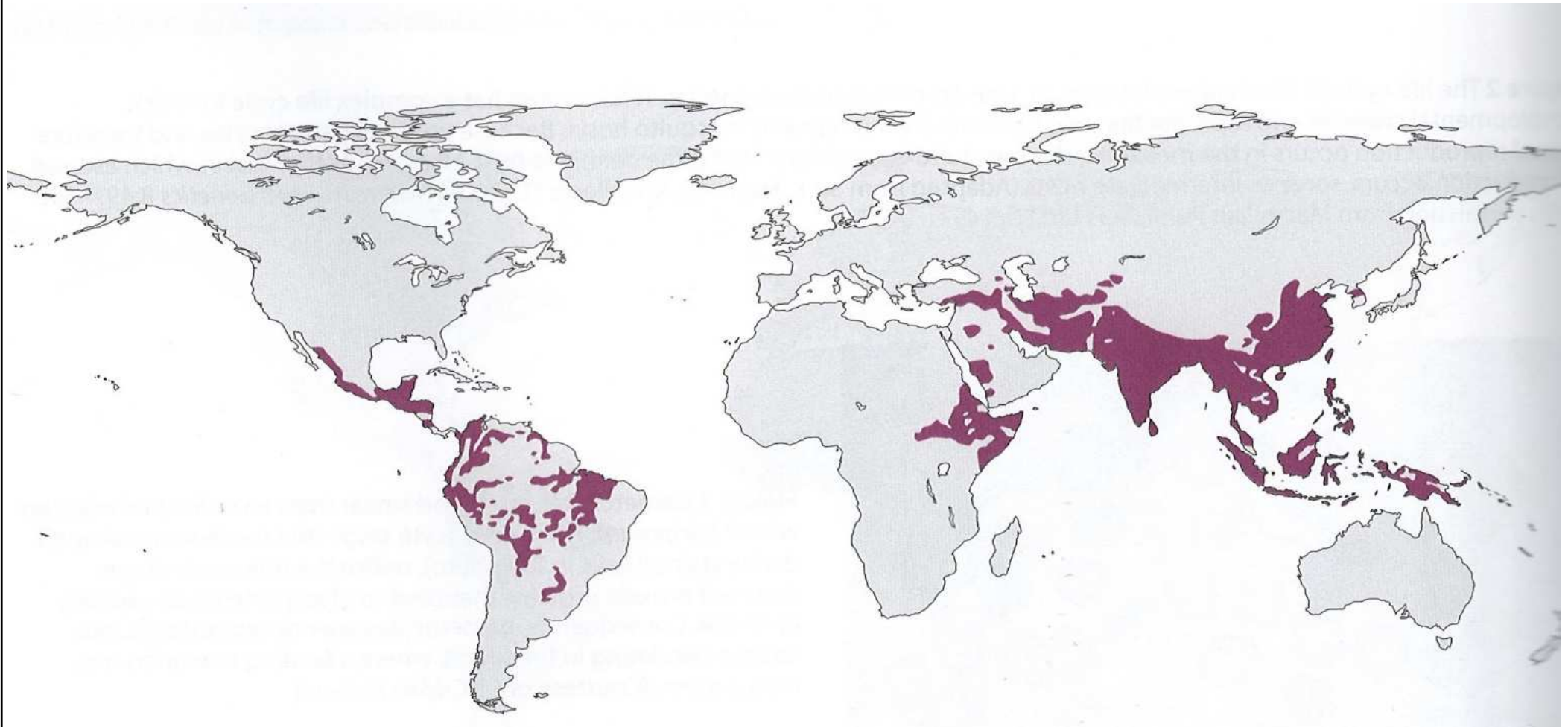
FIGURE 6-2 Commonly seen morphologic forms of *Plasmodium vivax*.

TABLE 6-2 *Plasmodium vivax*: Typical Characteristics at a Glance

Morphologic Form*	Typical Characteristics (Based on Giemsa Staining)
Relative age of infected RBCs	Only young and immature cells
Appearance of infected RBCs	Enlarged, distorted
Ring form	Delicate cytoplasmic ring measuring one third of RBC diameter Single chromatin dot Ring surrounds a vacuole Accolé forms possible
Developing trophozoite	Irregular amoeboid appearance Ring remnants common Brown pigment becomes apparent, increases in number and visibility as parasites mature
Immature schizont	Multiple chromatin bodies Often contains clumps of brown pigment
Mature schizont	12 to 24 merozoites occupy most of infected red blood cell Merozoites surrounded by cytoplasmic material Brown pigment may be present
Microgametocyte	Large pink to purple chromatin mass surrounded by colorless to pale halo Brown pigment common
Macrogametocyte	Round to oval cytoplasm Eccentric chromatin mass Delicate light-brown pigment—may be visible throughout cell

*All morphologic forms may also contain Schüffner's dots.

Distribuce malárie *Plasmodium vivax* v roce 2005



Plasmodium vivax

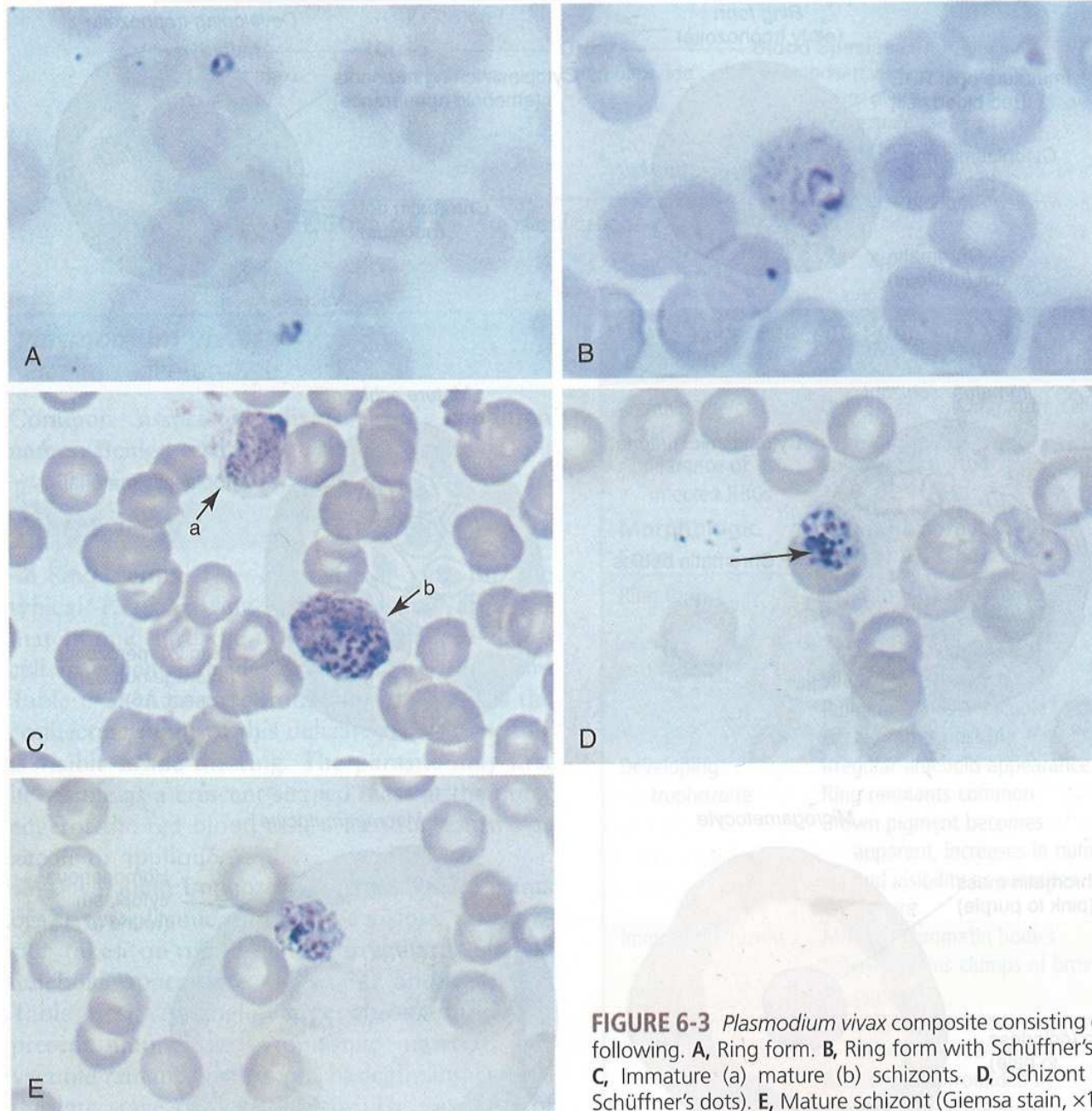
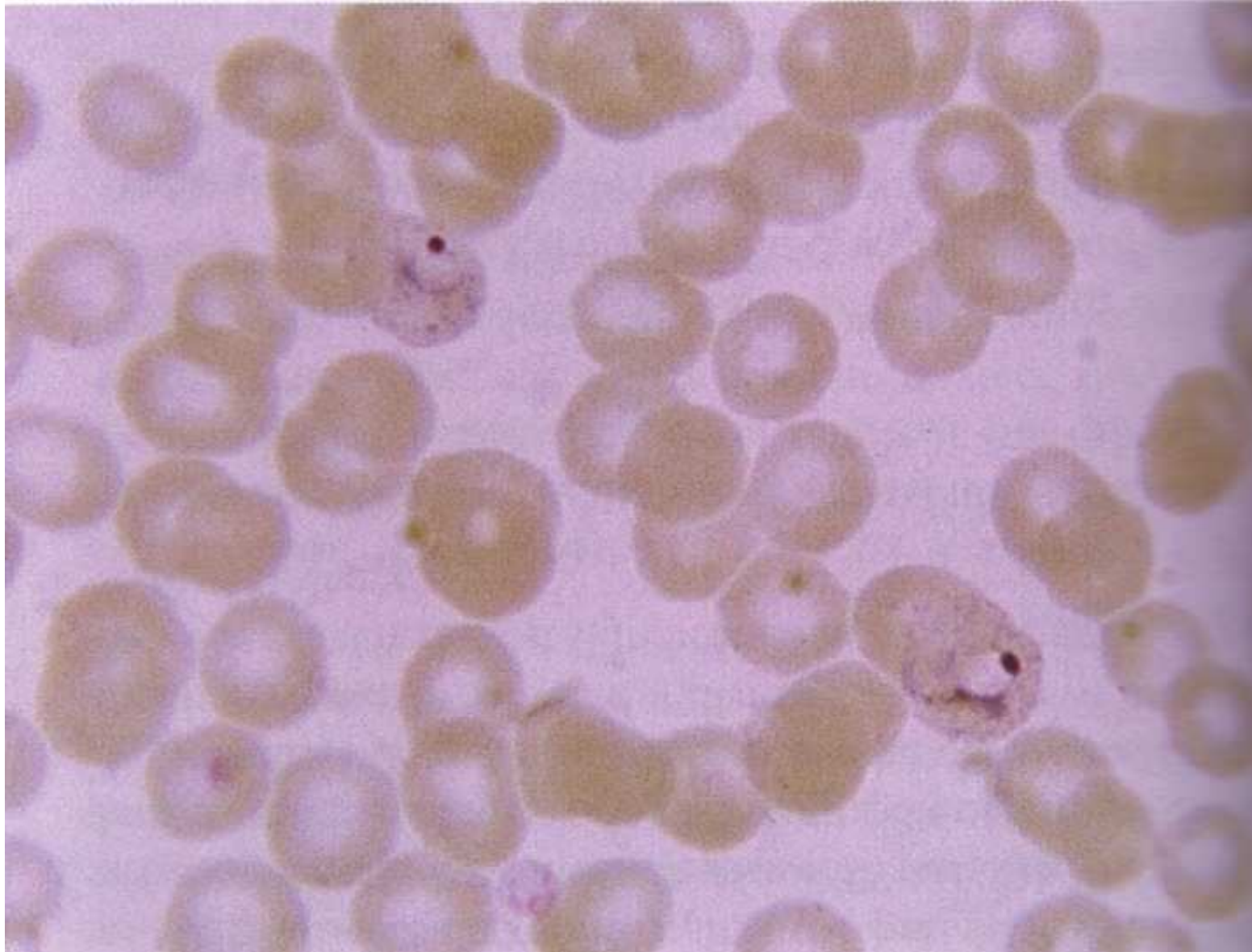


FIGURE 6-3 *Plasmodium vivax* composite consisting of the following. **A**, Ring form. **B**, Ring form with Schüffner's dots. **C**, Immature (a) mature (b) schizonts. **D**, Schizont (note Schüffner's dots). **E**, Mature schizont (Giemsa stain, $\times 1000$).

Plasmodium vivax – ring stadium



Peridicita teploty u *Plasmodium vivax*

P. vivax

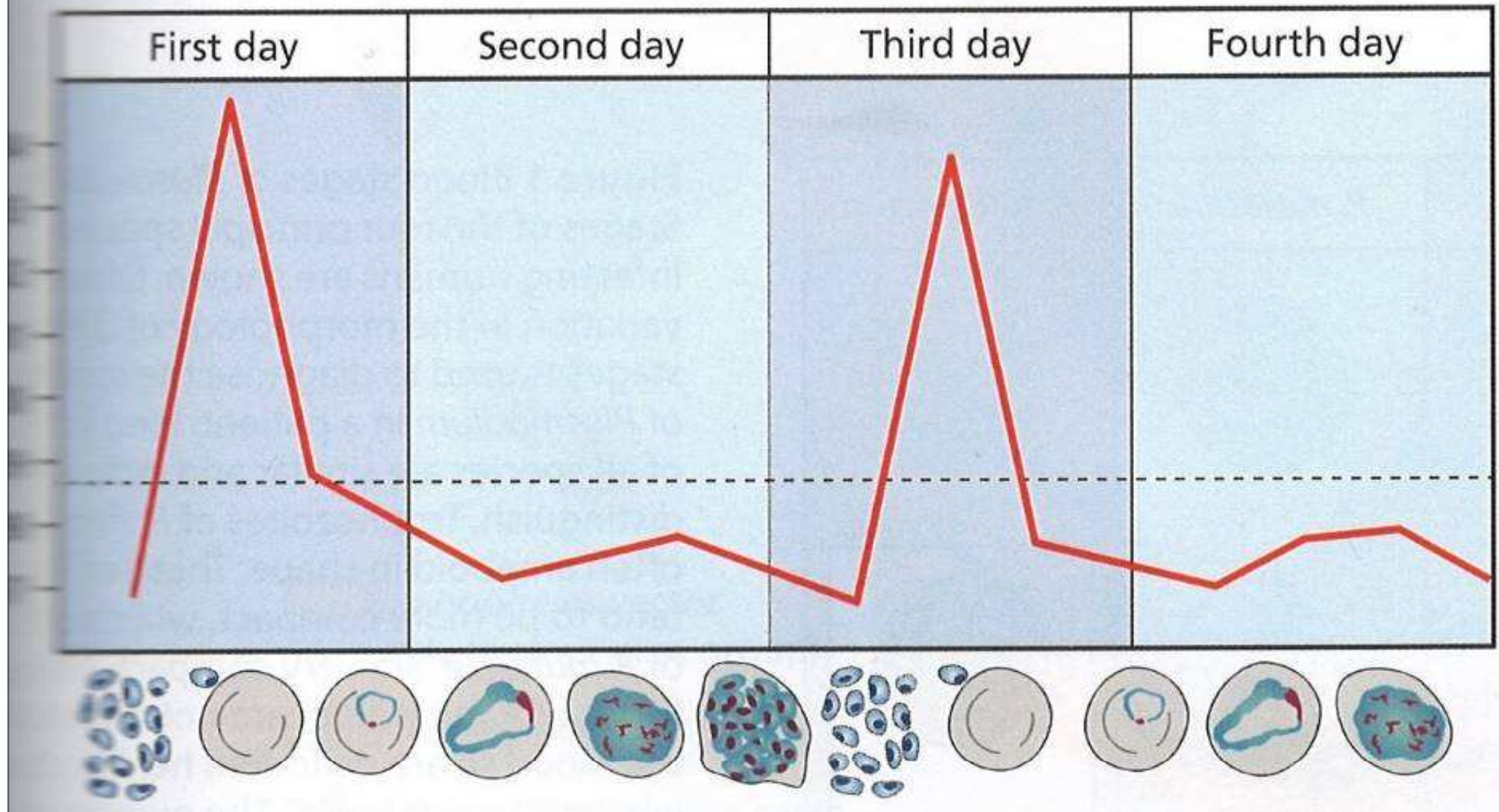
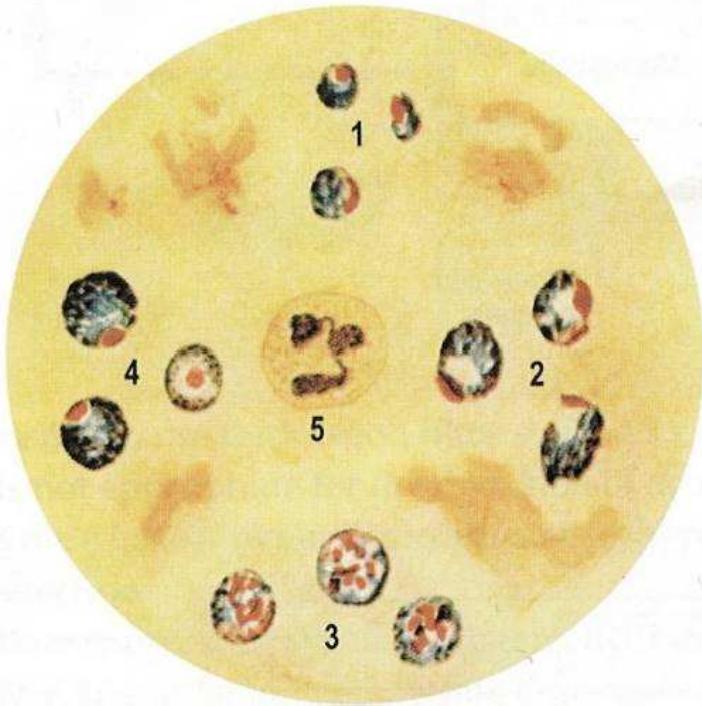


Schéma vizualizace v mikroskopu – *Plasmodium malariae* a *P. ovale*



1. Ring forms, compact rings
2. Trophozoites, solid regular cytoplasm
3. Schizonts, few (average 8) large merozoites
4. Gametocytes, very difficult to distinguish from *P. vivax*
5. White blood cell

Plasmodium malariae

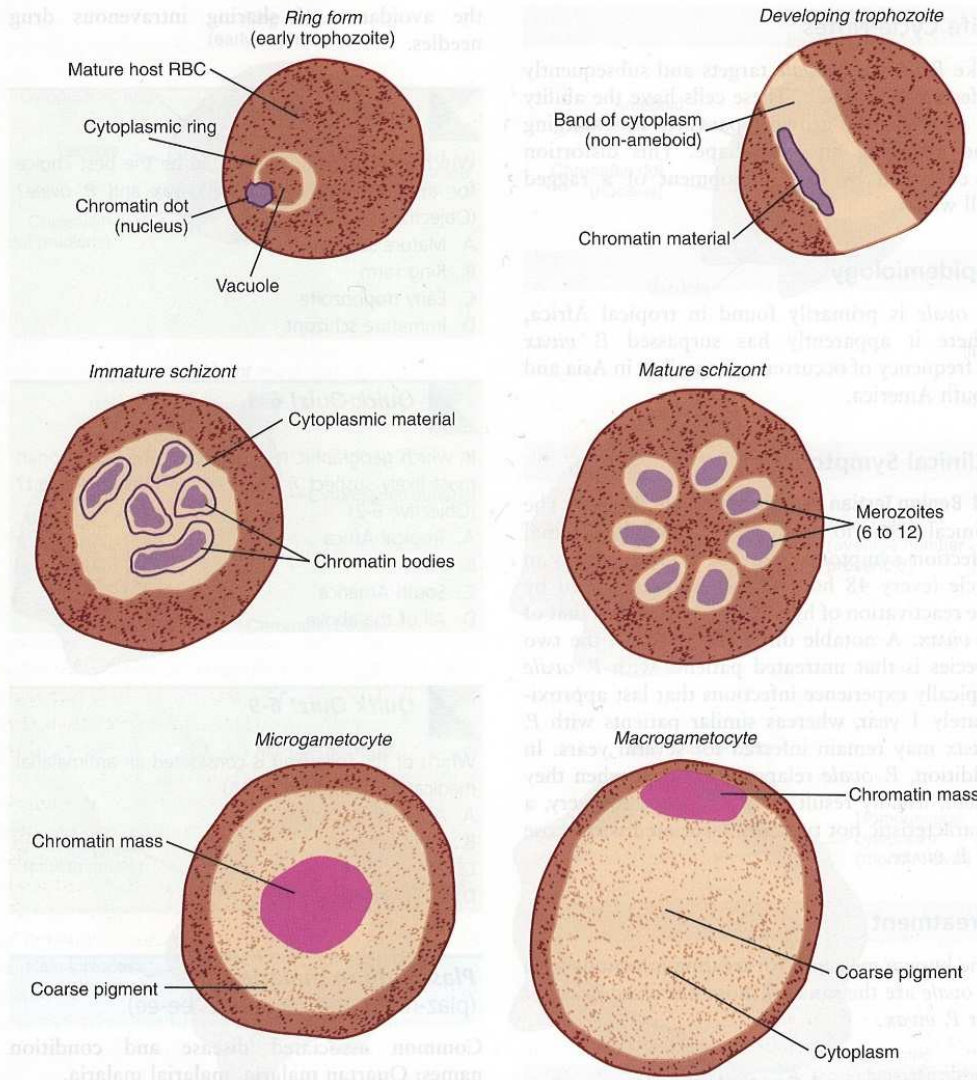


FIGURE 6-5 Commonly seen morphologic forms of *Plasmodium malariae*.

TABLE 6-4 *Plasmodium malariae*: Typical Characteristics at a Glance

Relative age of infected RBCs	Only mature cells
Appearance of infected RBCs	Normal size, no distortion
Morphologic Form*	Typical Characteristics (Based on Giemsa Stain)
Ring form	Smaller than <i>P. vivax</i> Occupies one sixth of the RBC Heavy chromatin dot Vacuole may appear filled in Pigment characteristically forms early
Developing trophozoite	Nonameboid solid cytoplasm that may assume roundish, oval, band, or bar shape Cytoplasm contains coarse dark brown pigment; may mask chromatin material Vacuoles absent in mature stages
Immature schizont	Similar to that of <i>P. vivax</i> , only smaller; may contain large and dark peripheral or central granules
Mature schizont	Typically contains 6 to 12 merozoites arranged in rosettes or irregular clusters Central arrangement of brown-green pigment may be visible Infected RBC may not be seen because developing parasites often fill the cell completely.
Microgametocyte, macrogametocyte	Similar to <i>P. vivax</i> , only smaller in size; pigment usually darker and coarser Older forms assume an oval shape.

*The cytoplasm of heavily stained *P. malariae* may contain Ziemann's dots.

Plasmodium ovale

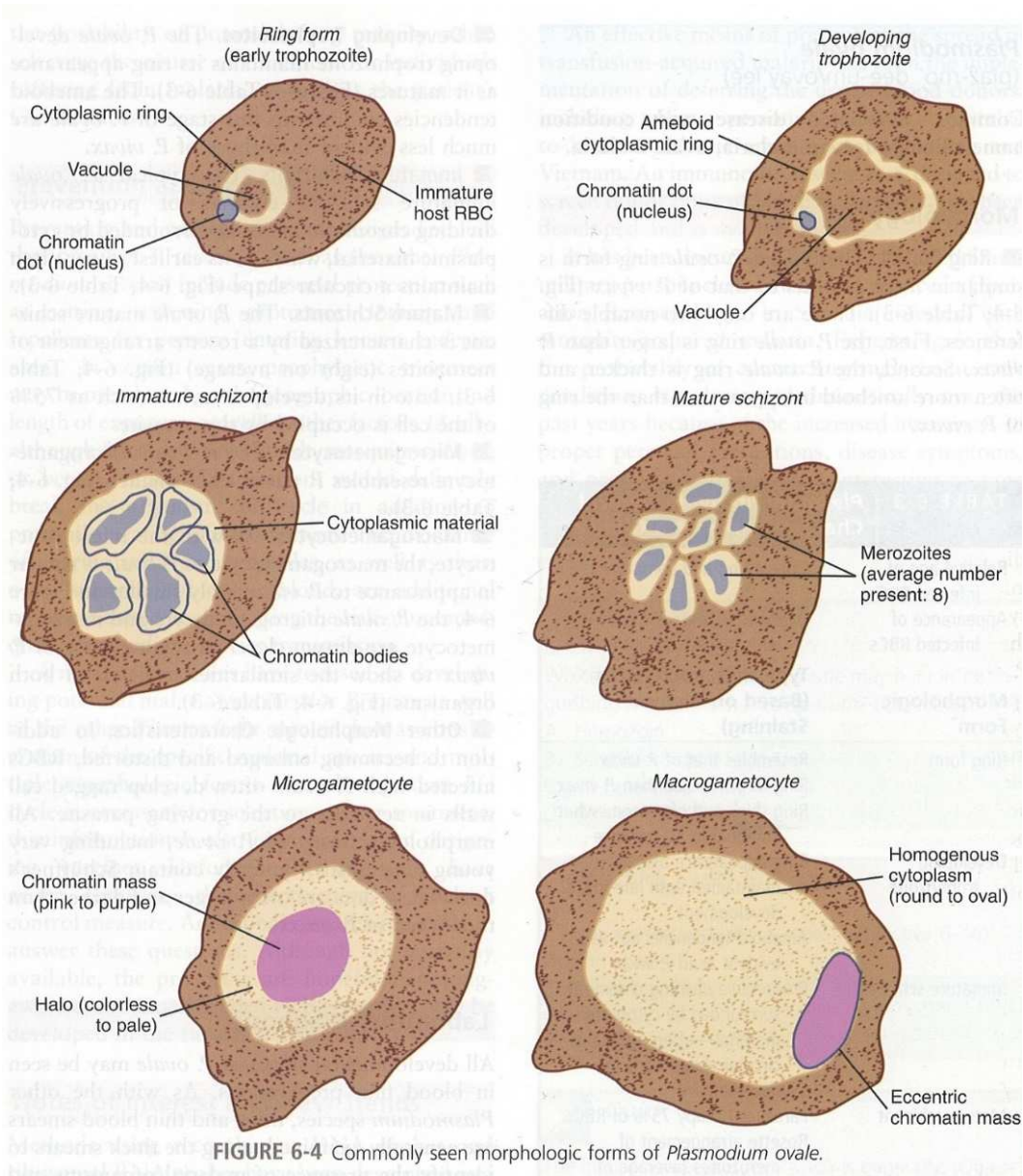


FIGURE 6-4 Commonly seen morphologic forms of *Plasmodium ovale*.

TABLE 6-3 <i>Plasmodium ovale</i> : Typical Characteristics at a Glance	
Relative age of infected RBCs	Only young and immature cells
Appearance of infected RBCs	Oval and enlarged, distorted with ragged cell walls
Morphologic Form*	Typical Characteristics (Based on Giemsa Staining)
Ring form	Resembles that of <i>P. vivax</i> Ring larger in size than <i>P. vivax</i> Ring thick and often somewhat ameboid in appearance
Developing trophozoite	Ring appearance usually maintained until late in development Ameboid tendencies not as evident as in <i>P. vivax</i>
Immature schizont	Progressive dividing chromatin surrounded by cytoplasmic material—often maintains circular shape early in development
Mature schizont	Parasites occupy 75% of RBCs. Rosette arrangement of merozoites (average of eight merozoites typically present)
Microgametocyte, macrogametocyte	Similar to <i>P. vivax</i> , only smaller in size

*All forms typically contain Schüffner's dots.

Plasmodium falciparum

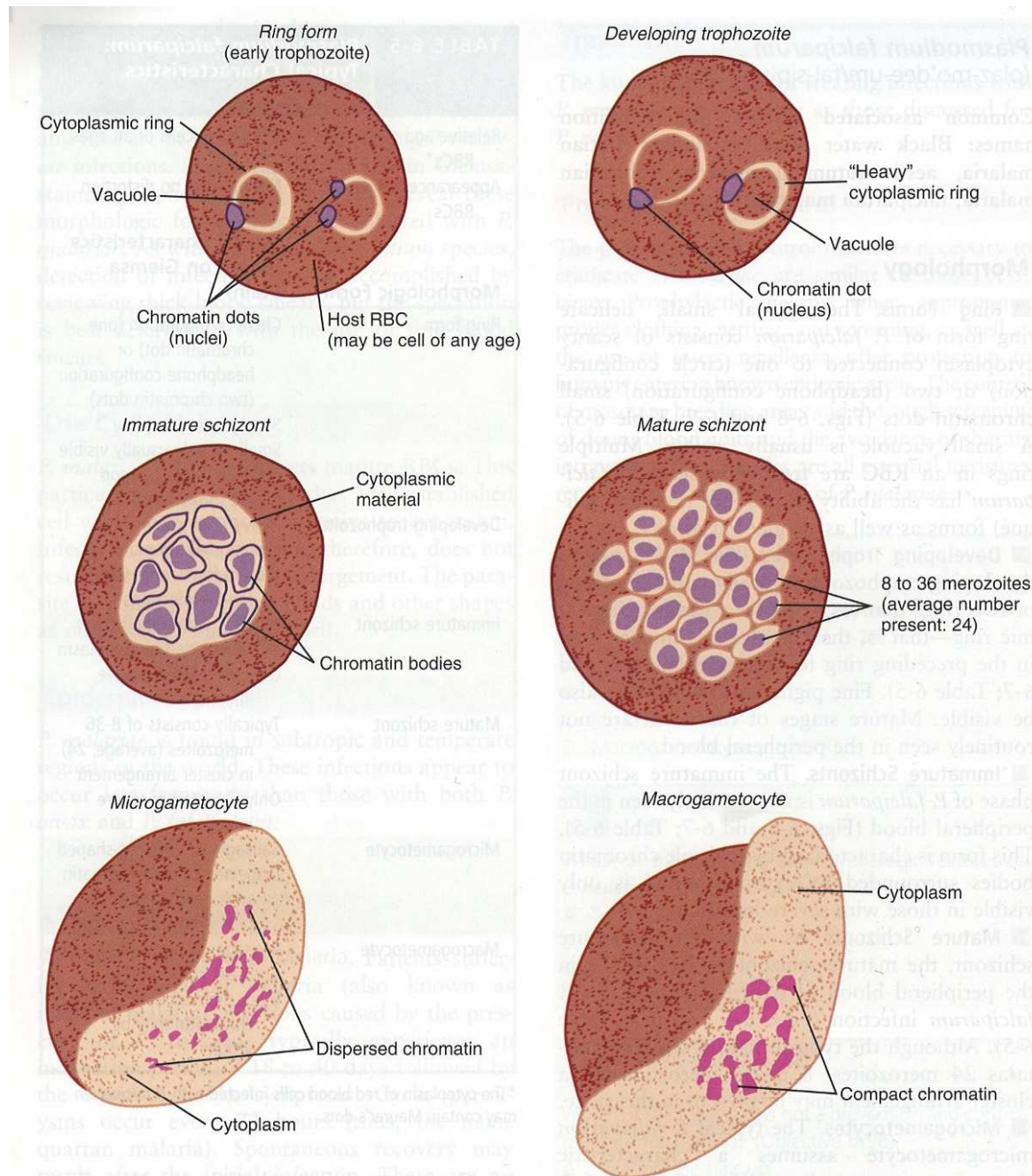


FIGURE 6-6 Commonly seen morphologic forms of *Plasmodium falciparum*.

TABLE 6-5 *Plasmodium falciparum*: Typical Characteristics at a Glance

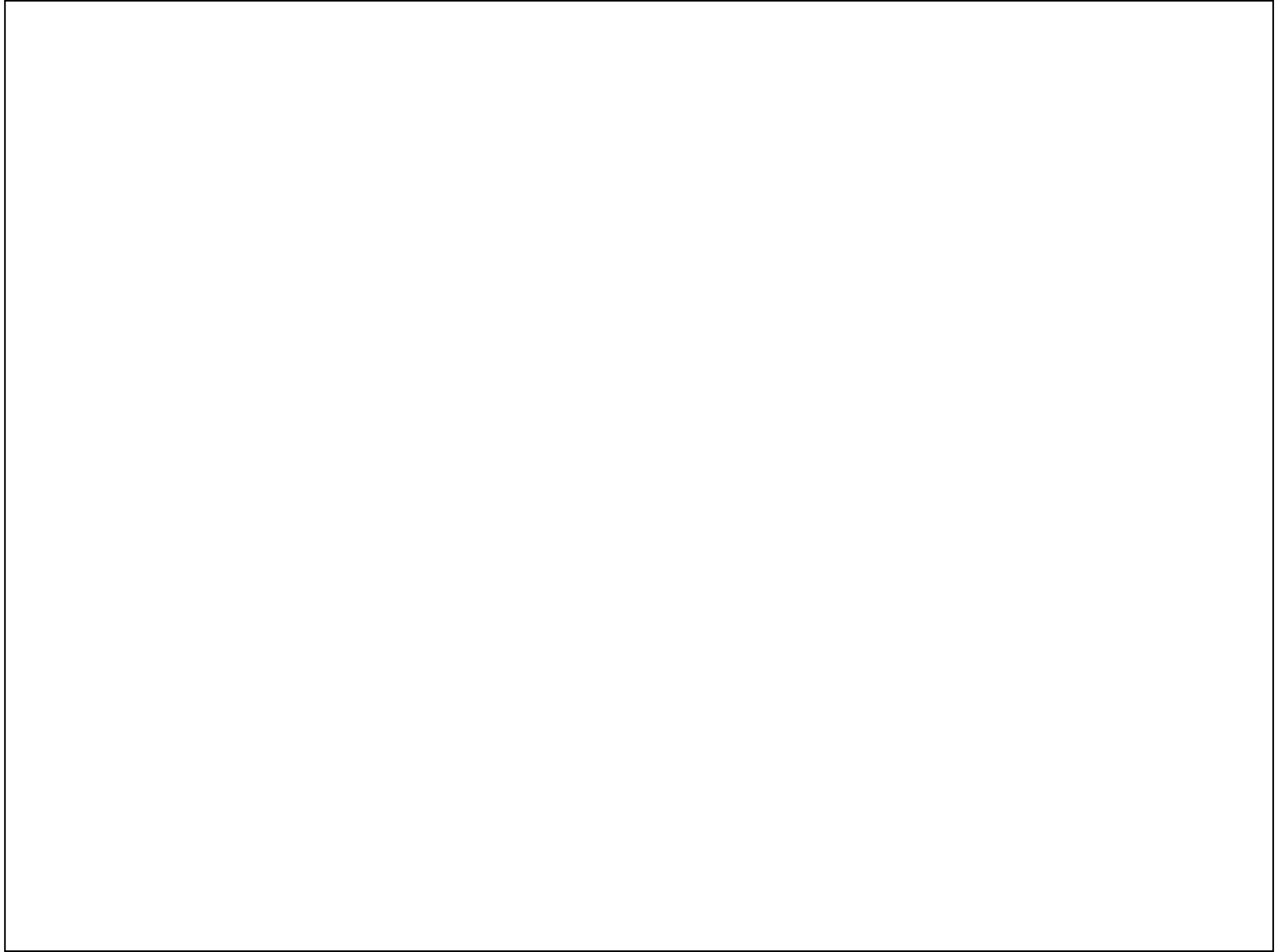
Relative age of infected RBCs*	May infect cells of all ages
Appearance of infected RBCs	Normal size, no distortion
Morphologic Form	Typical Characteristics (Based on Giemsa Stain)
Ring form	Circle configuration (one chromatin dot) or headphone configuration (two chromatin dots) Scanty cytoplasm Small vacuole usually visible Multiple rings common Accolé forms possible
Developing trophozoite	Heavy rings common Fine pigment granules Mature forms only seen in severe infections
Immature schizont	Multiple chromatin bodies surrounded by cytoplasm Only detected in severe infections
Mature schizont	Typically consists of 8-36 merozoites (average, 24) in cluster arrangement Only detected in severe infections
Microgametocyte	Sausage- or crescent-shaped Dispersed central chromatin with nearby black pigment usually visible
Macrogametocyte	Sausage- or crescent-shaped Compact chromatin Black pigment surrounding chromatin may be visible

*The cytoplasm of red blood cells infected with *P. falciparum* may contain Maurer's dots.

Schéma vizualizace v mikroskopu – *Plasmodium falciparum*



1. Ring forms, very small, fine rings usually unbroken trophozoites (with vacuolated cytoplasm) and schizonts are rarely seen in peripheral blood
2. Gametocytes, characteristic crescentic ♂ and ♀ forms
3. White blood cell



Plasmodium falciparum

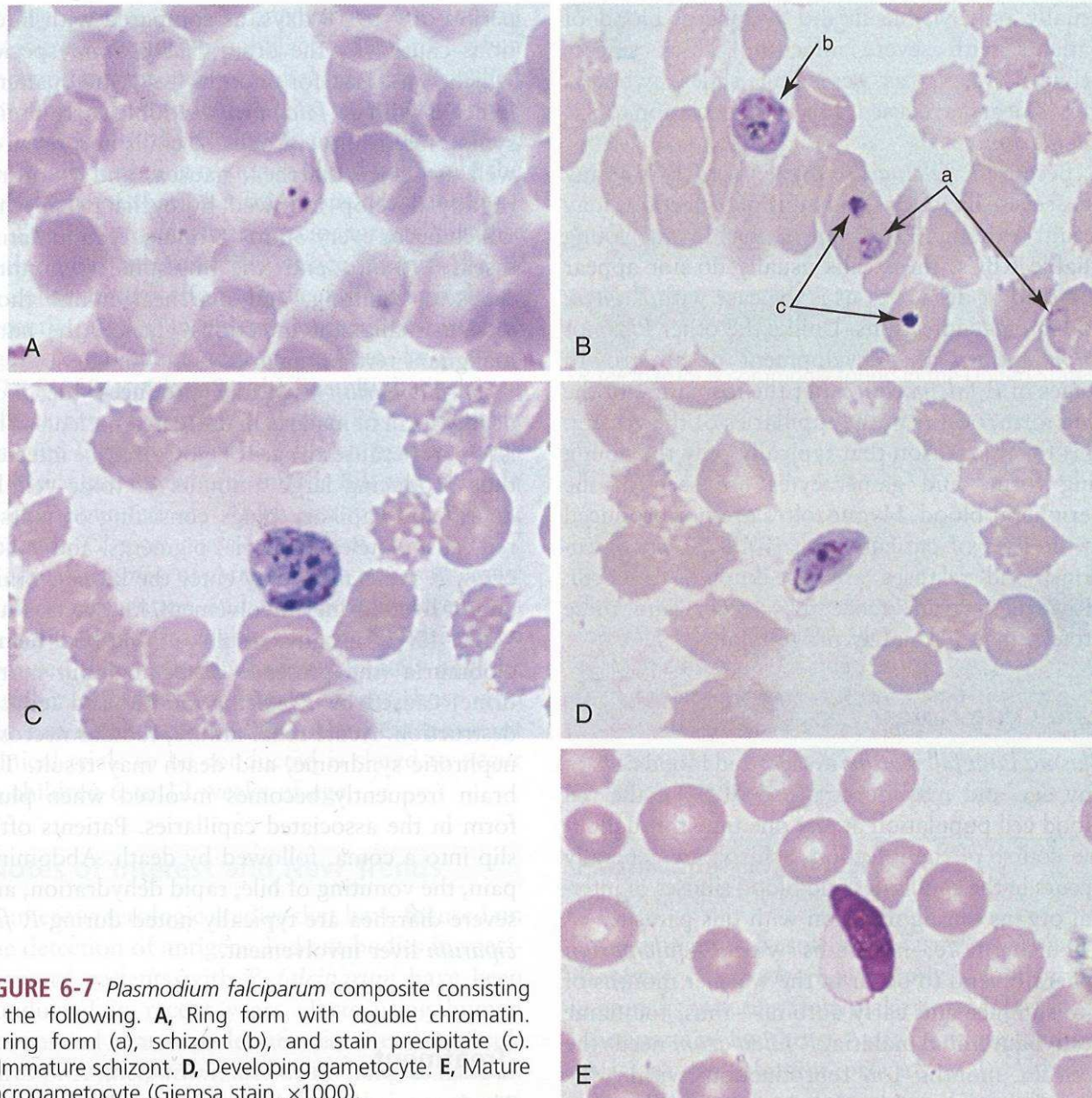
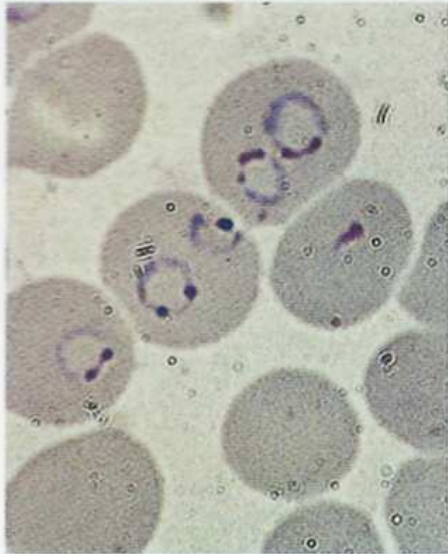


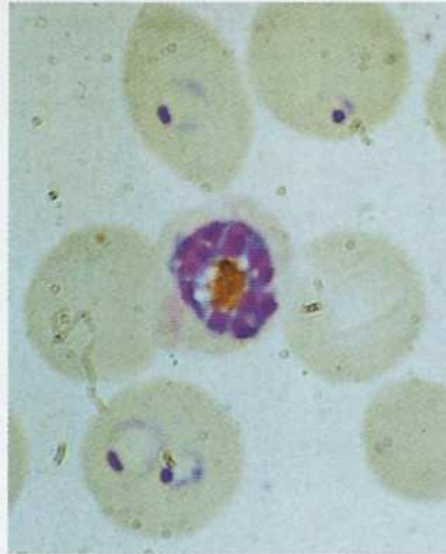
FIGURE 6-7 *Plasmodium falciparum* composite consisting of the following. **A**, Ring form with double chromatin. **B**, ring form (a), schizont (b), and stain precipitate (c). **C**, Immature schizont. **D**, Developing gametocyte. **E**, Mature macrogametocyte (Giemsa stain, $\times 1000$).

Vývojová stádia *Plasmodium falciparum*

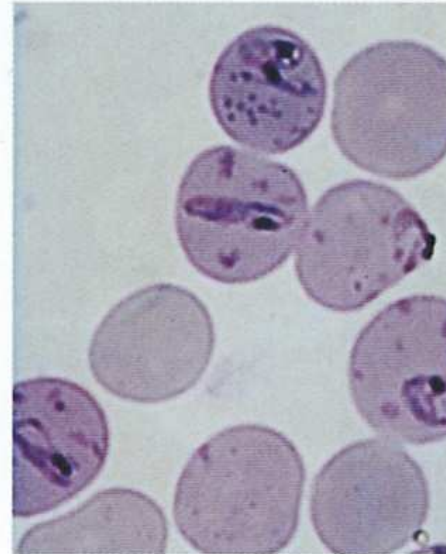
Plasmodium falciparum



125



126



127



128

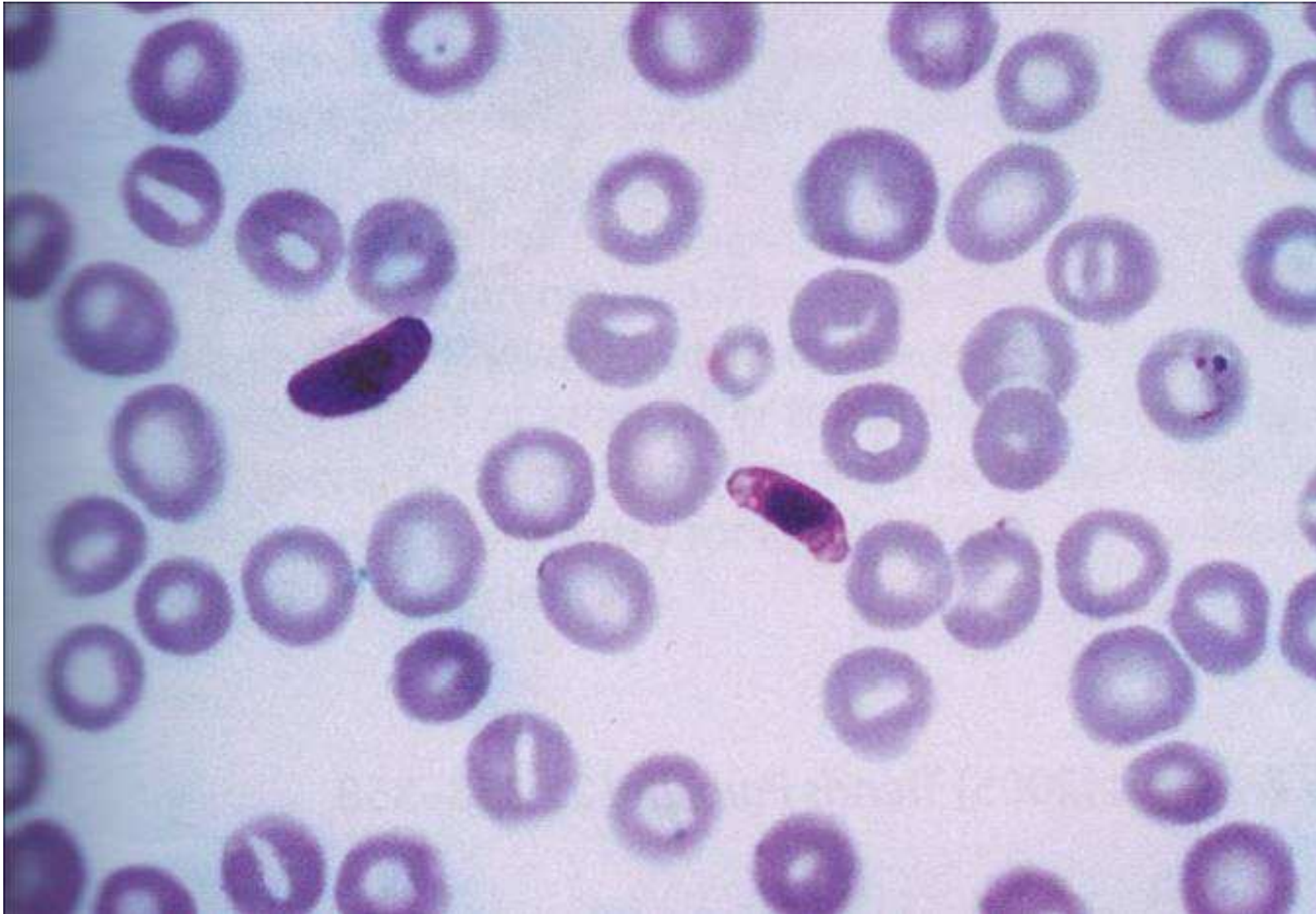


129

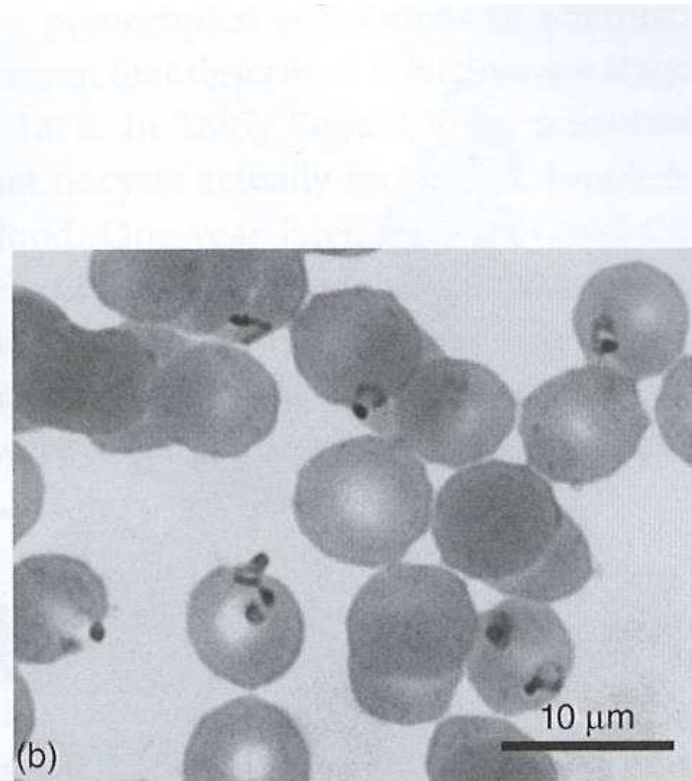
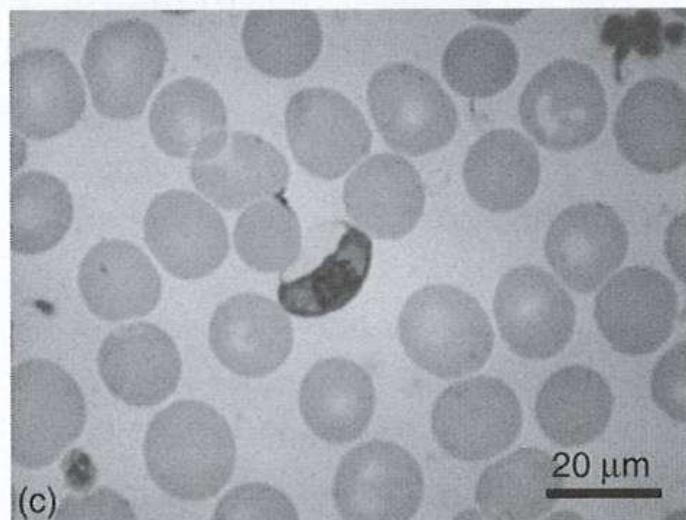
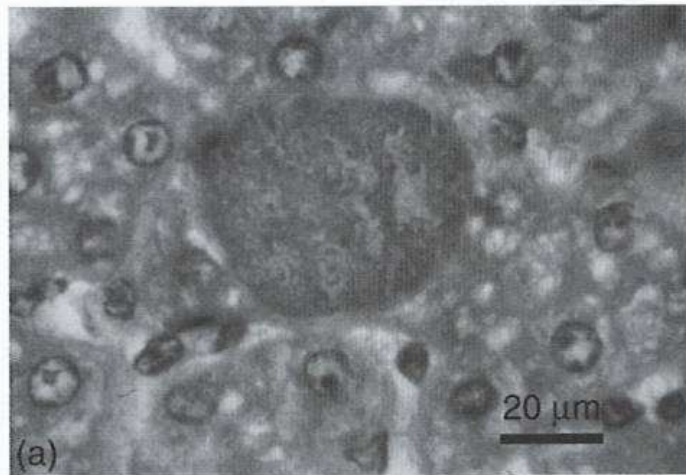
125–129 Life cycle of the blood stages (thin blood films)

Fine rings (125) predominate, with mature trophozoites and schizonts (126) appearing uncommonly in the peripheral circulation because parasites bind (cytoadhere) to the post capillary venules of the internal organs. Host cells are not enlarged. Basophilic clefts and spots of irregular shape and size (Maurer's clefts and dots) may be seen in erythrocytes containing more mature parasites. They are thought to be aggregates of parasite proteins which are being exported from the parasite to the surface of the red cell (127). Crescent-shaped male (128) and female gametocytes (129) are diagnostic. Infection with *P. falciparum* gives rise to 'malignant tertian malaria', so-called because severe, often lethal complications such as those figured below can develop; such cases must be treated as medical emergencies. (*Giemsa* × 1500)

Gametocyty *Plasmodium falciparum* v krevním roztěru



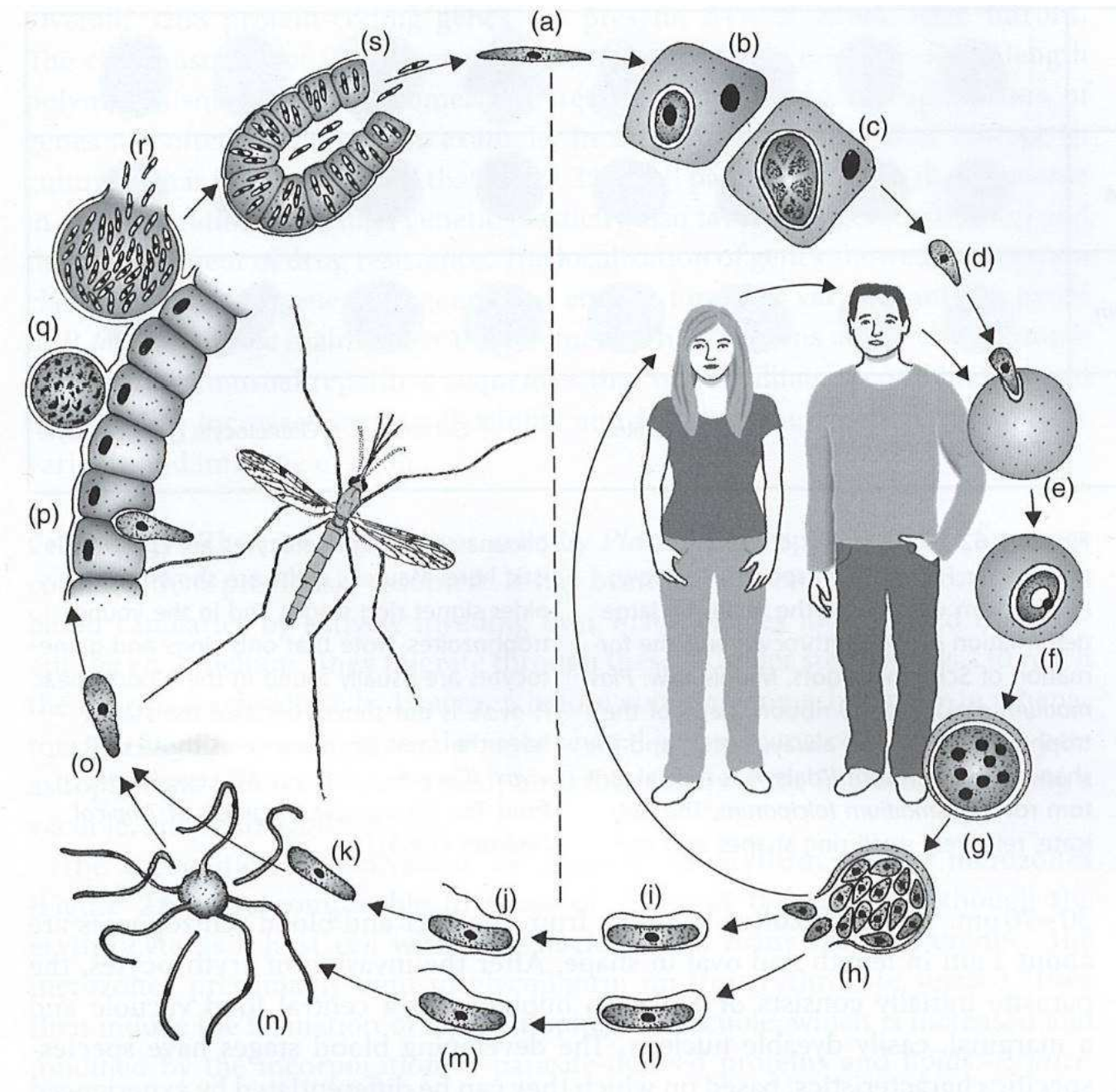
Stádia *Plasmodium falciparum*






(a) Jaterní schizont, (b) fáze prstýnku „ring“ (c) gametocyt v krevním roztěru

Jak se malárie rozmnožuje a šíří ?
Jaká má životní cyklus ?

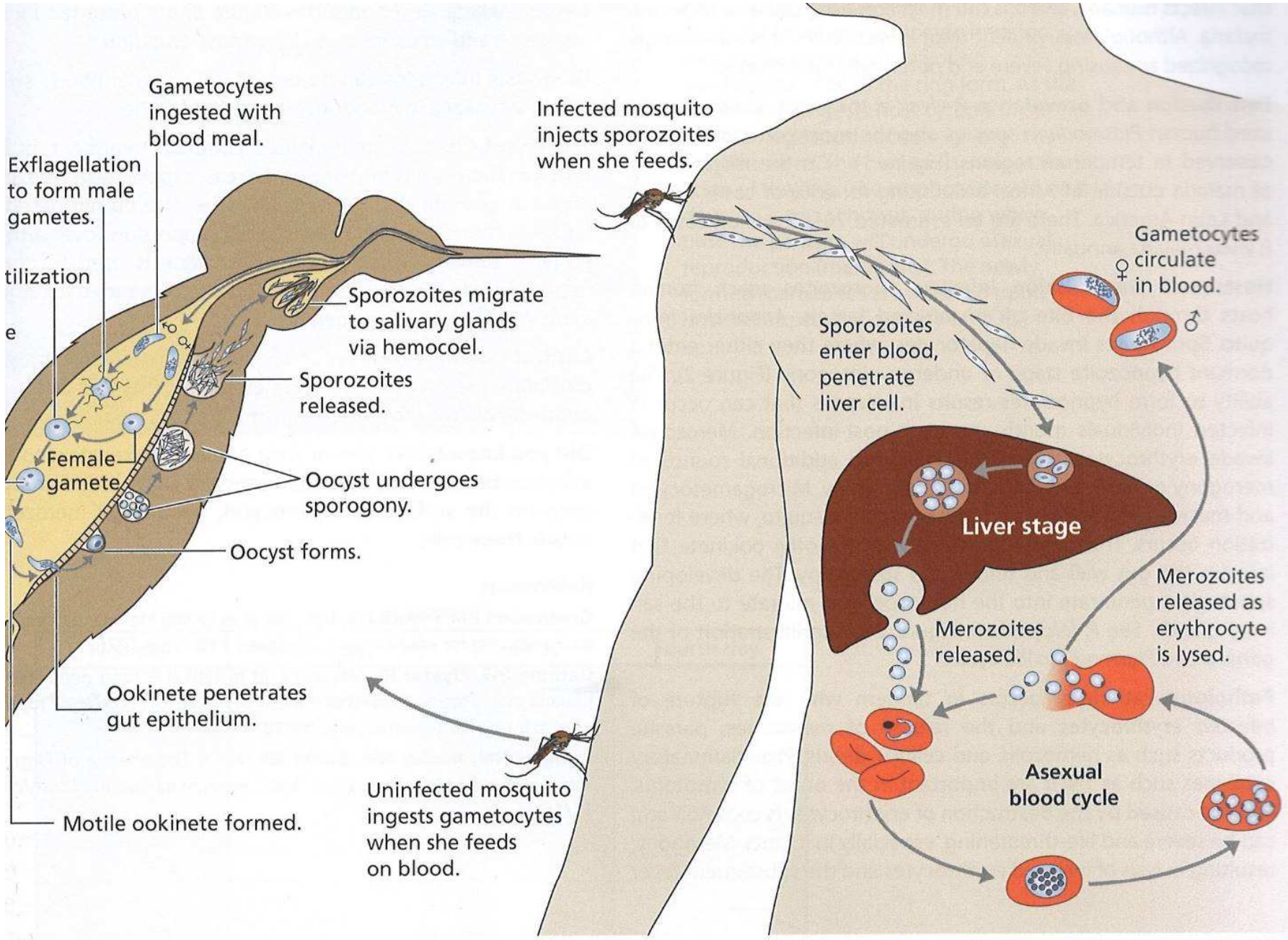
Životní cyklus *Plasmodium falciparum*



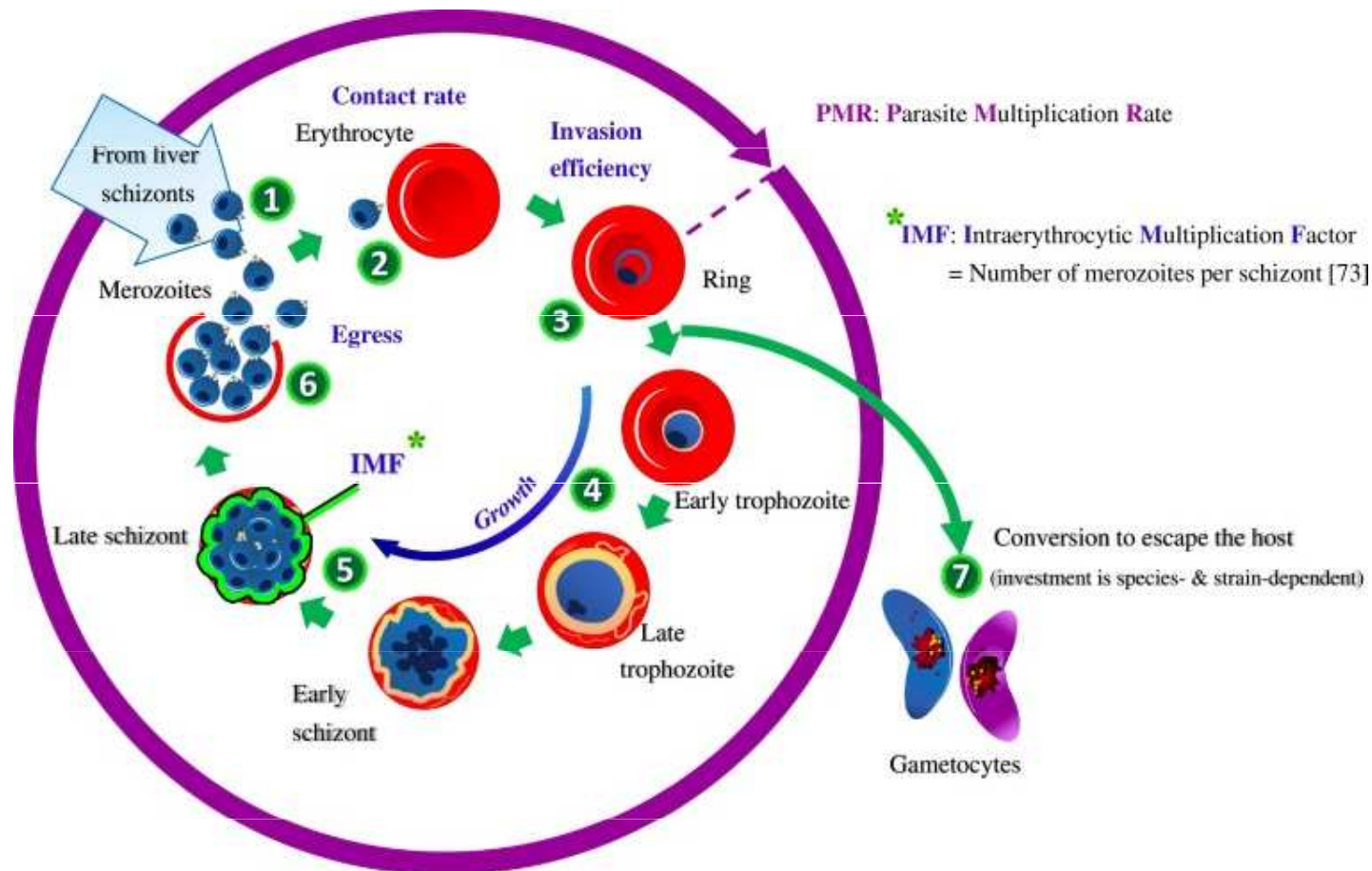
Krevní stádia patogenních zástupců rodu *Plasmodium*

<i>P. vivax</i>								
<i>P. malariae</i>								
<i>P. falciparum</i>								
	Young ring stage	Elder ring stage	Trophozoites			Schizont	♀ Gametocyte	♂ Gametocyte

Životní cyklus *Plasmodium falciparum*

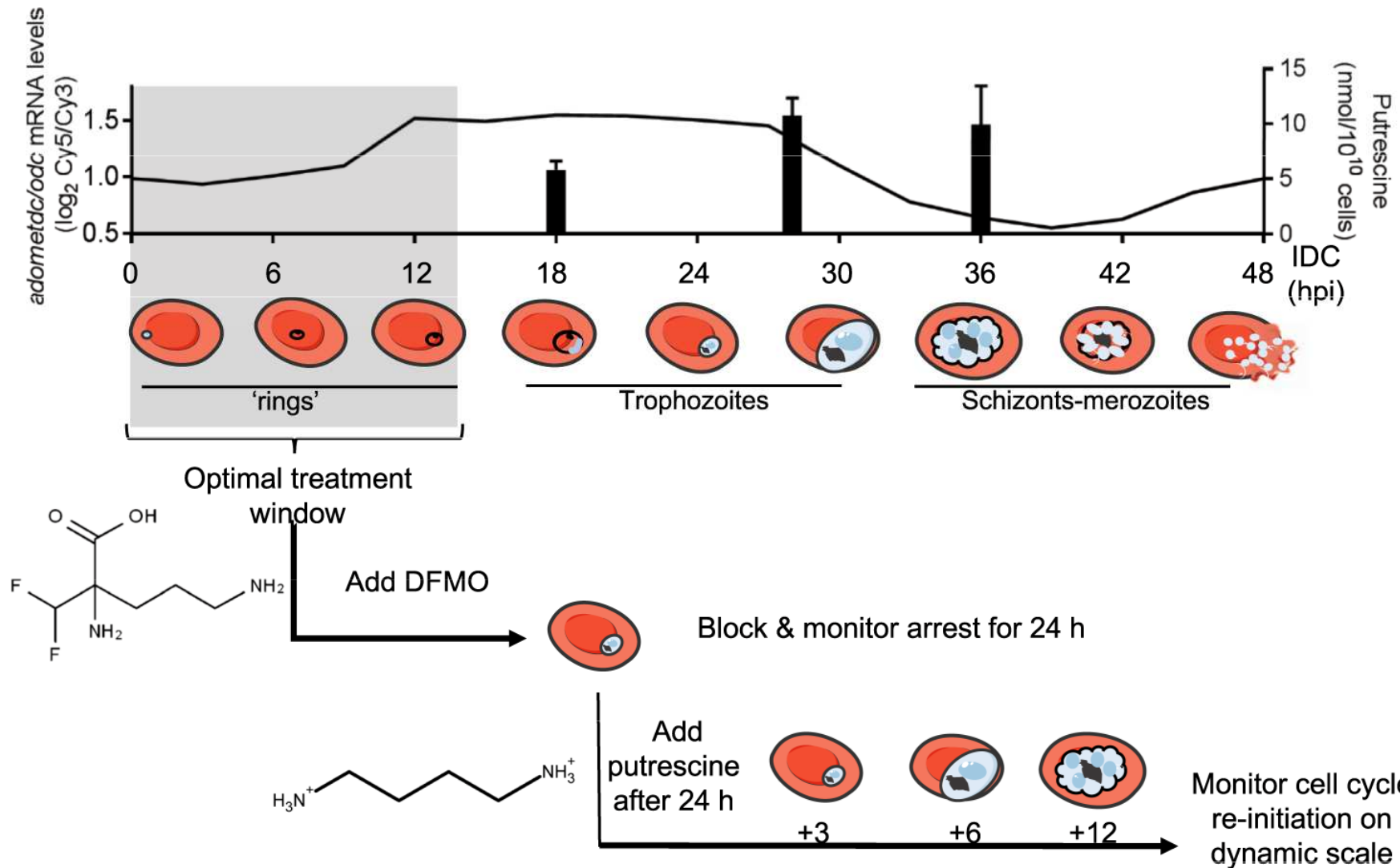


Vývoj malárie v erythrocytech



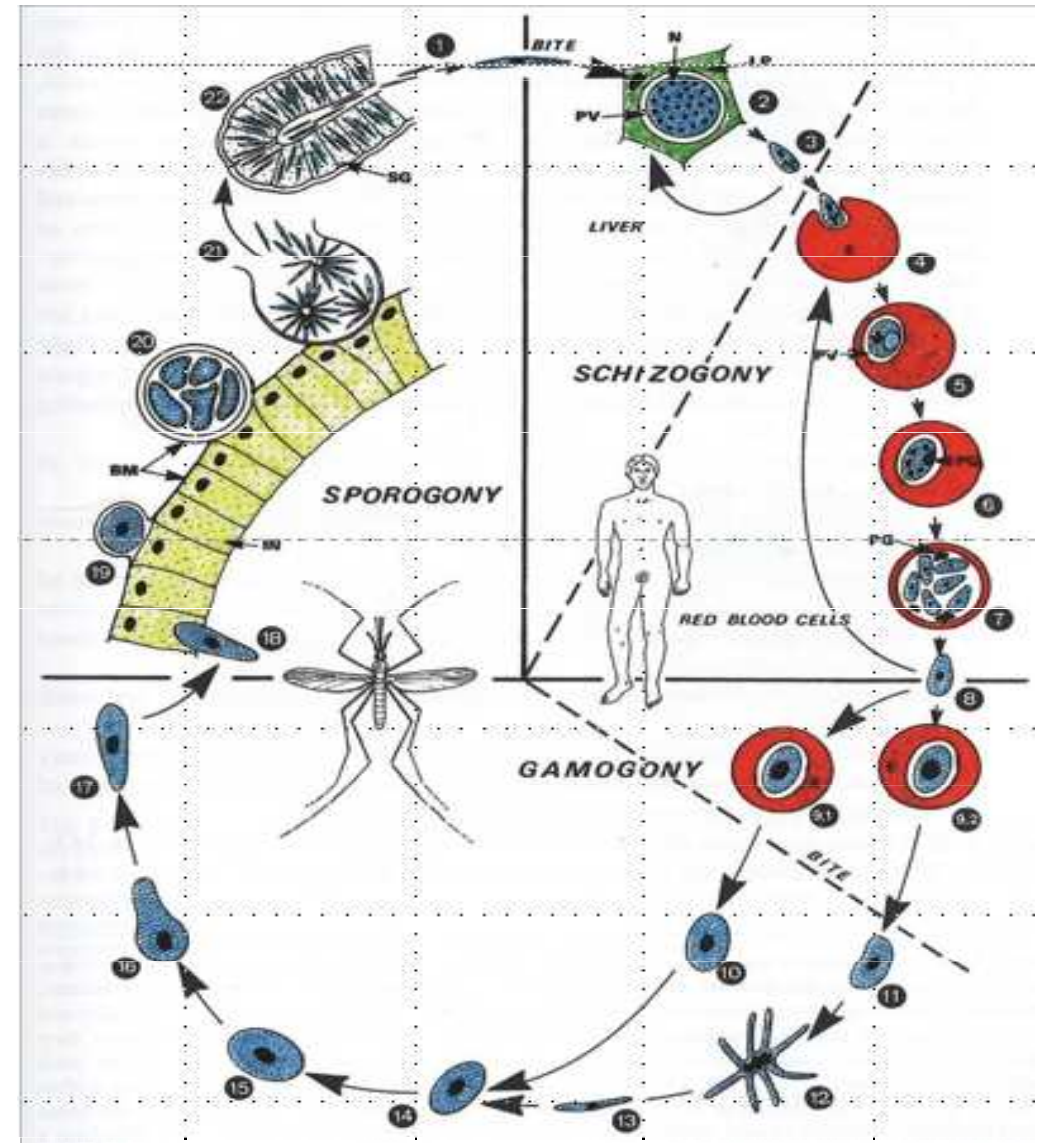
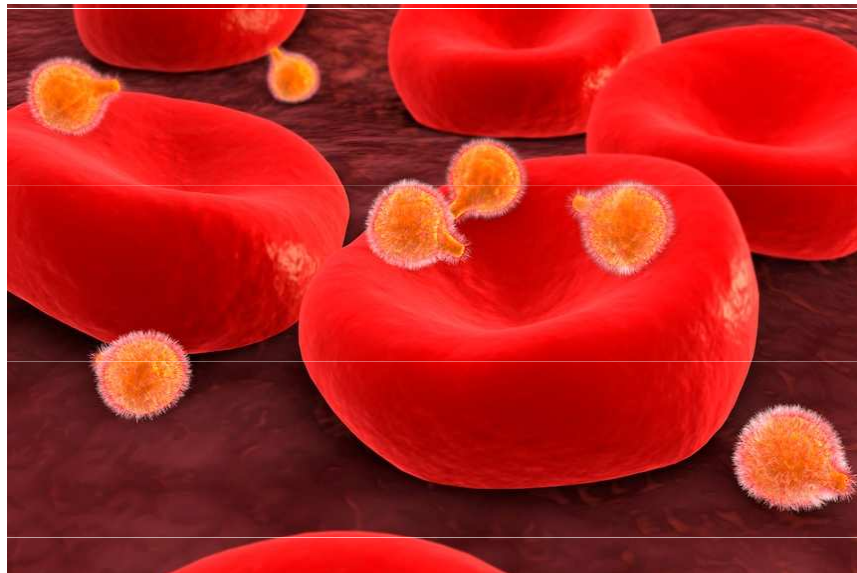
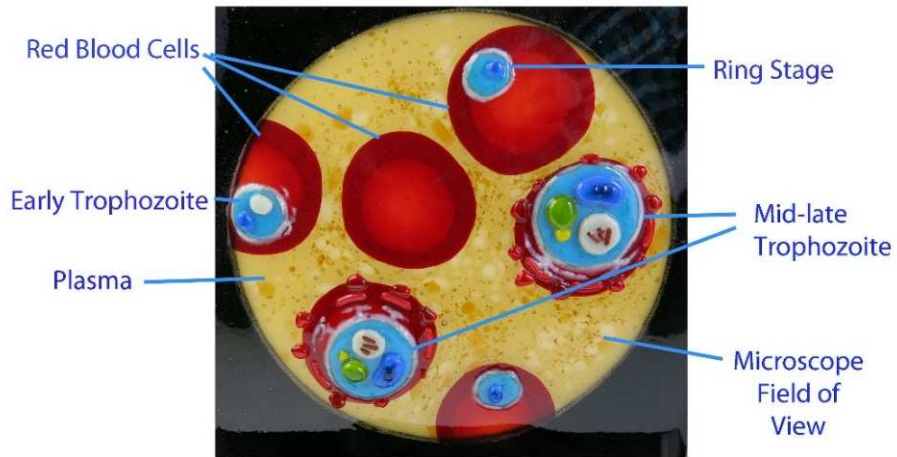
$$PMR = \text{Contact rate} \times \text{Invasion efficiency} \times \text{IMF}^* \times \text{Probability of proper egress} \sim \text{Effective propagation number [87]}$$

Vývoj malárie v erythrocytech



Životní cyklus malárie

Malaria Blood Smear:
Plasmodium falciparum infecting Human Blood



Životní cyklus

1. Inokulace sporozoitů při sání komára (*Anopheles* spp.) do krve člověka. Sporozoiti v krvi cirkulují 2 -30 minut, pak vnikají do jaterních buněk.
2. Exoerytrocytární (EE) fáze cyklu: sporozoiti se transformují v meronty (cryptozity) a množí se schizogonií; vzniká nejméně jedna asexuální generace tzv. metacryptozoitů. (počet generací závisí na druhu malárie).
Merozoiti mohou po dlouhou dobu (roky) setrávat uvnitř buněk jako tzv. hypnozoiti (dormozoiti).
3. Za 8 dnů po vniknutí sporozoitů pronikají merozoiti pocházející z EE cyklu do erytrocytů; tím končí prepatentní perioda.
4. Erytrocytární fáze cyklu: nastupuje další merogonie, synchronizace tvorby asexuálních stádií, část merozoitů se transformuje v sexuální stádia (gamonti nebo gametocyty) cirkulující v krvi.
Délka merogonie je charakteristická pro jednotlivé druhy malárie, cyklus se opakuje 4-8x a trvá 1 - 3 dny. Obrovský reprodukční potenciál parazita: z 1 merozoitu vznikne za 48 hodin (*P. vivax*) 18 dceřinných buněk; za 8 dnů tak z jednoho merozoita tak může vzniknout až 10 000 nových merozoitů.
5. Po průniku (apikální komplex) do erytrocytu zde vzniká tzv. prstýnkové stádium. Meront pinocytózou přijímá hemoglobinem a tráví jej.

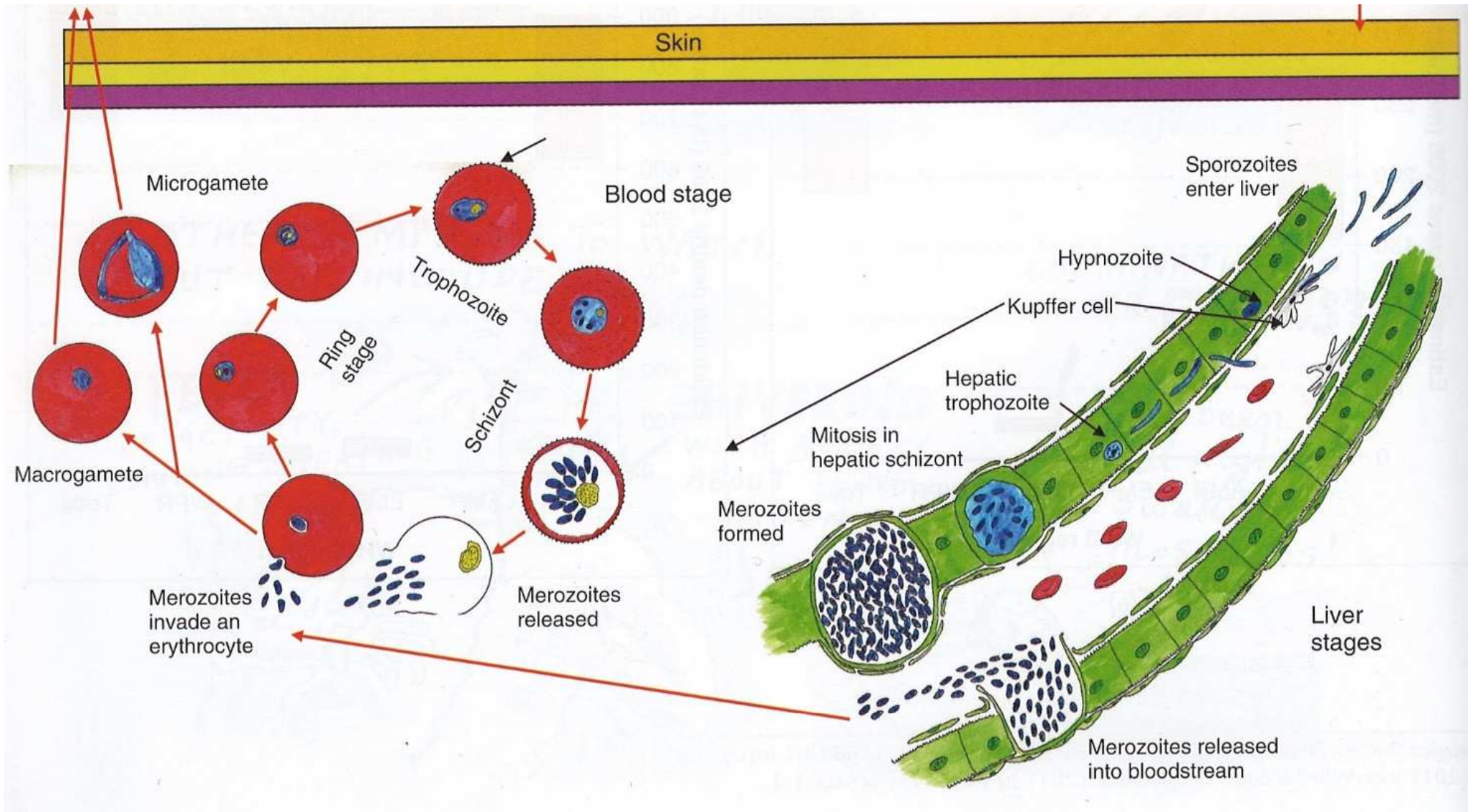
Životní cyklus

6. Reziduum hemoglobinu se ukládá jako hemozoin - charakteristickým znakem je tmavý pigment (PG) uvnitř erytrocytů.
7. Amitotickou replikací jádra vzniká premessenger mající 12 - 18 (maximum 24) jader.
8. Meroziti vzniklí během asexuální části cyklu pronikají do erytrocytů a transformují se na makro a mikrogamonty.
9. Při sání komára jsou spolu s erytrocyty makro a mikrogamonti nasáti.
10. Uvolnění gamontů ve střevě komára a jejich
11. transformace v mikro a makrogamety
12. Po 15 minutách probíhá proces exflagelace - vznikají 10 μm dlouhé mikrogamety
13. Mikrogamety aktivně vyhledávají makrogamety
14. Fúzí mikro a makrogamet vzniká zygota
15. Zygota nazývaná se ookineta (16,17)
18. Proniká stěnou střeva komára
19. Formování mnohojaderného sporoblastu na vnějším povrchu střeva
20. Sporogonie dává vznik velkému množství sporozoitů, formování oocysty (10 až tři týdny)
21. Vznik až 10 000 sporozoitů uvnitř oocysty, jejich uvolnění do hemocelu komára
22. Migrace sporozoitů (15 μm) do hlavové části komára a jejich hromadění ve slinných žlázách.

Vývojová stádia malárie v človeku

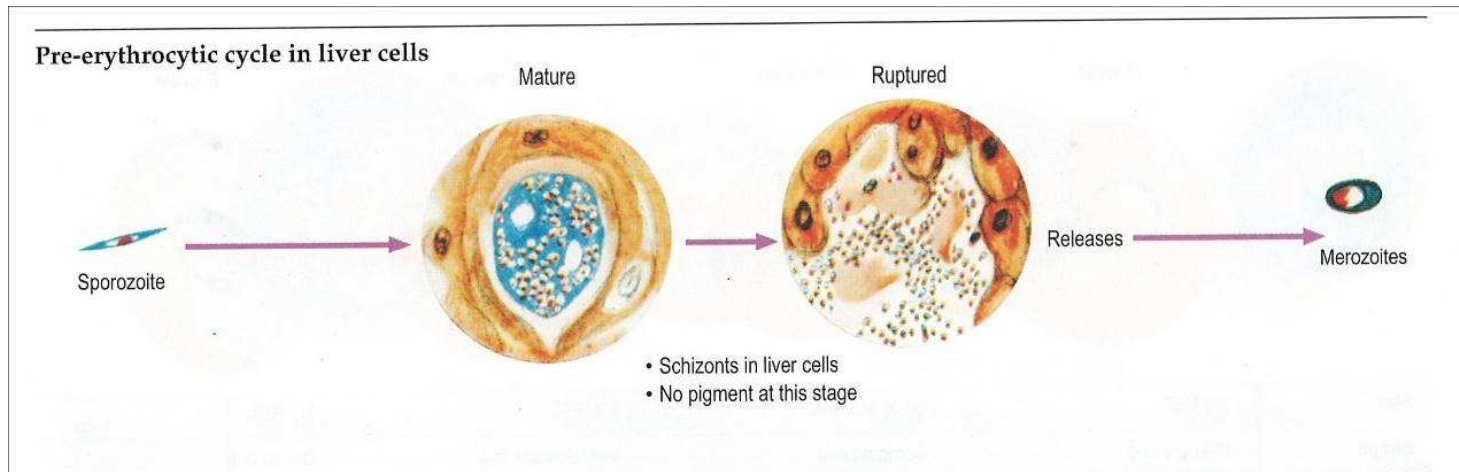
do komára

z komára



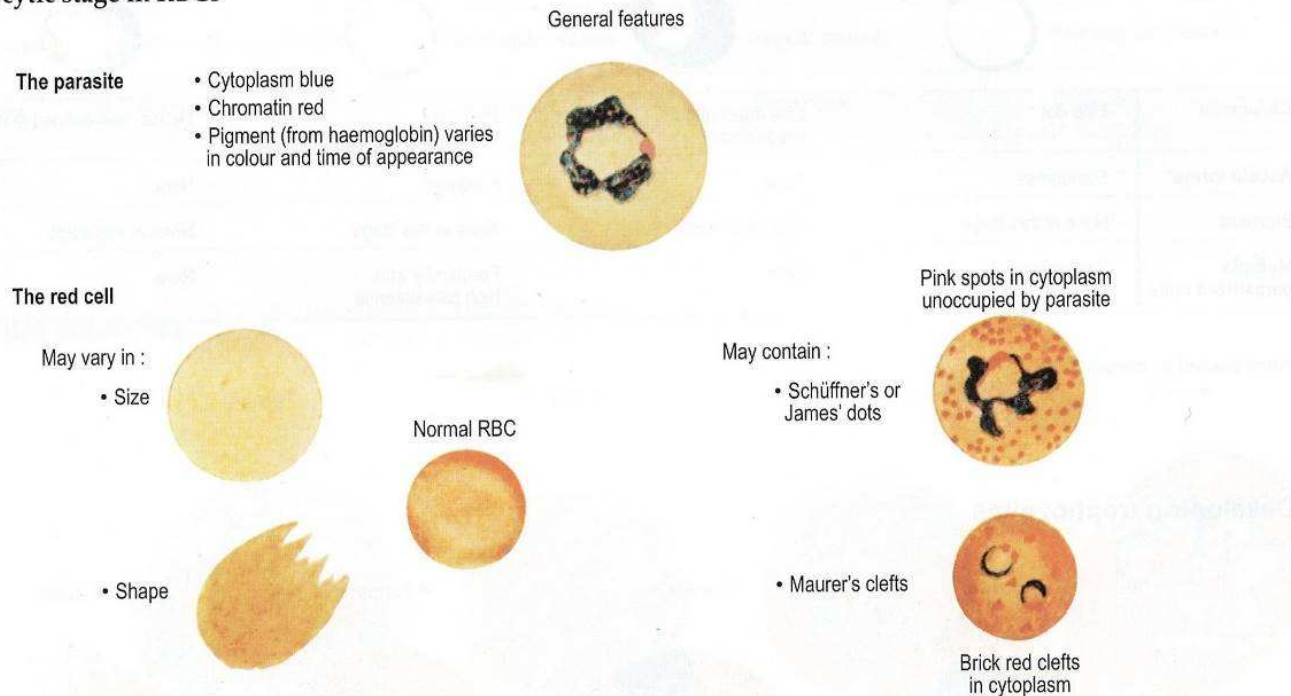
Jaterní buňky značeny zeleně, krvinky červeně a malárie modře, Hypnozoiti vznikajú pouze u Plasmodium **doplnit**; Plasmodium falciparum vytváří tzv „knobs“

Malárie – asexuální cyklus - schizogonie



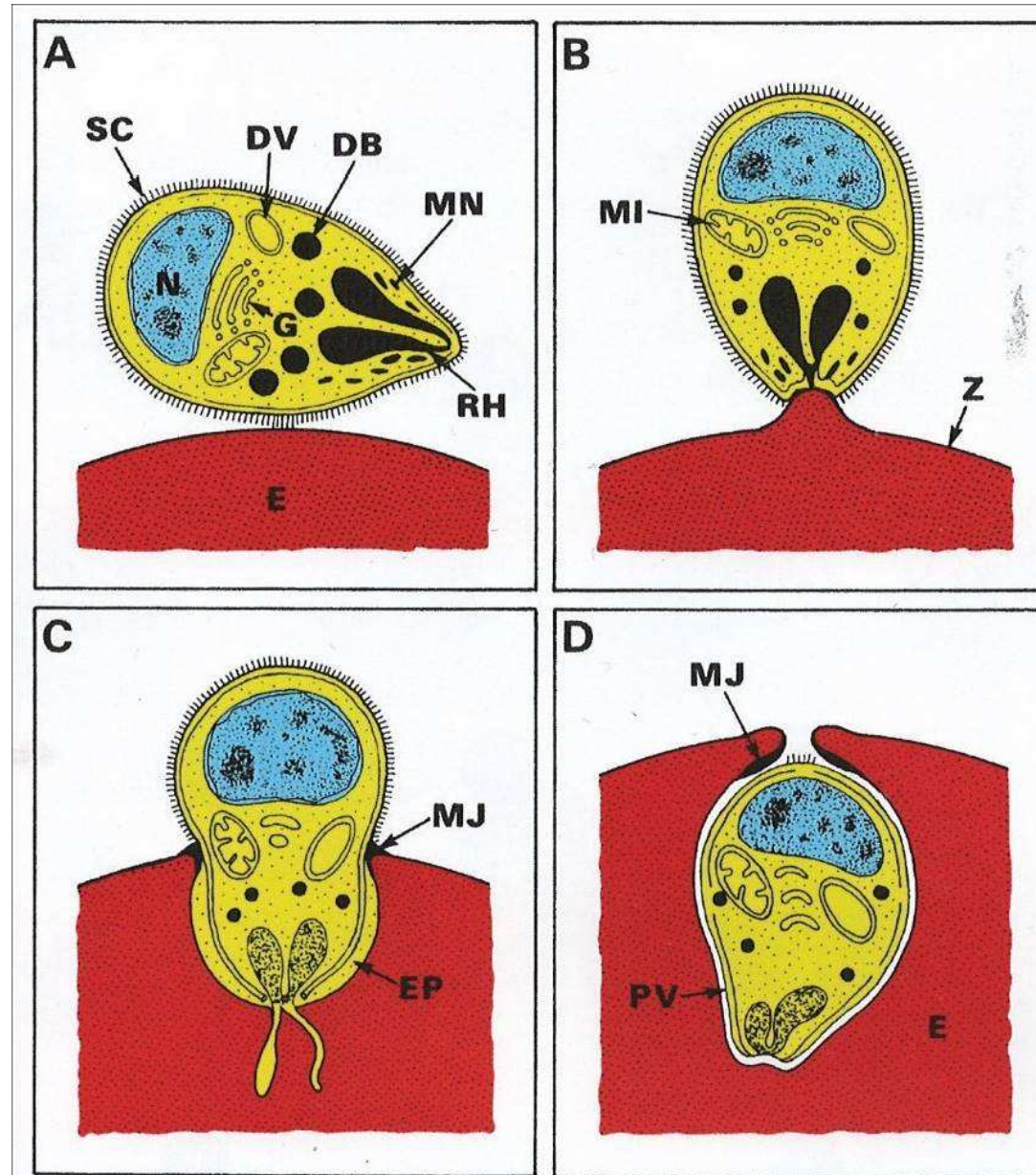
V játrech

Erythrocytic stage in RBCs

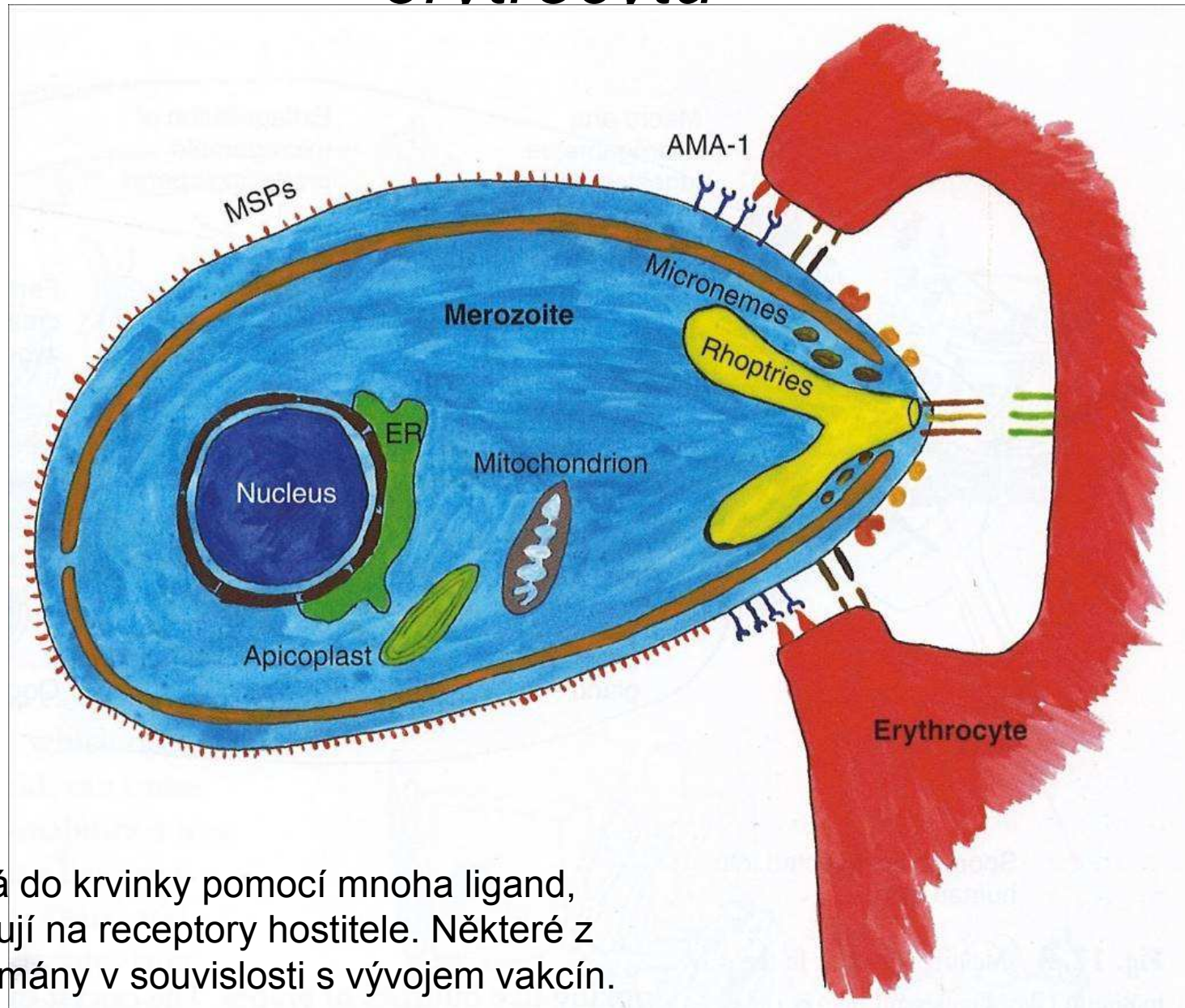


V erythrocytech

Diagram penetrace *Plasmodium falciparum* do erythrocytu



Invaze merozoita *Plasmodium falciparum* do erytrocytu



Parazit proniká do krvinky pomocí mnoha ligand, které se napojují na receptory hostitele. Některé z nich jsou zkoumány v souvislosti s vývojem vakcín.

Schéma průniku merozoita do erythrocytu

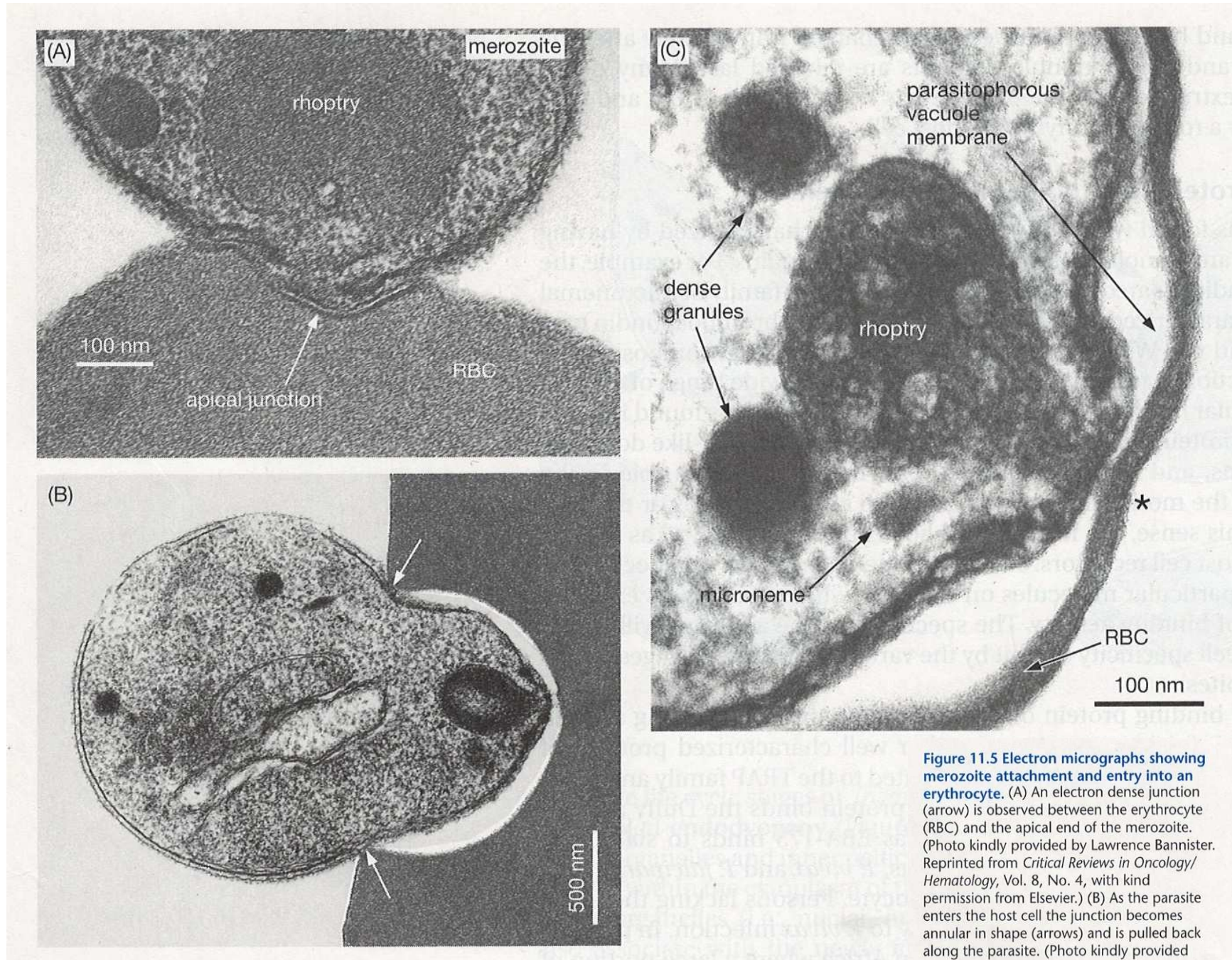
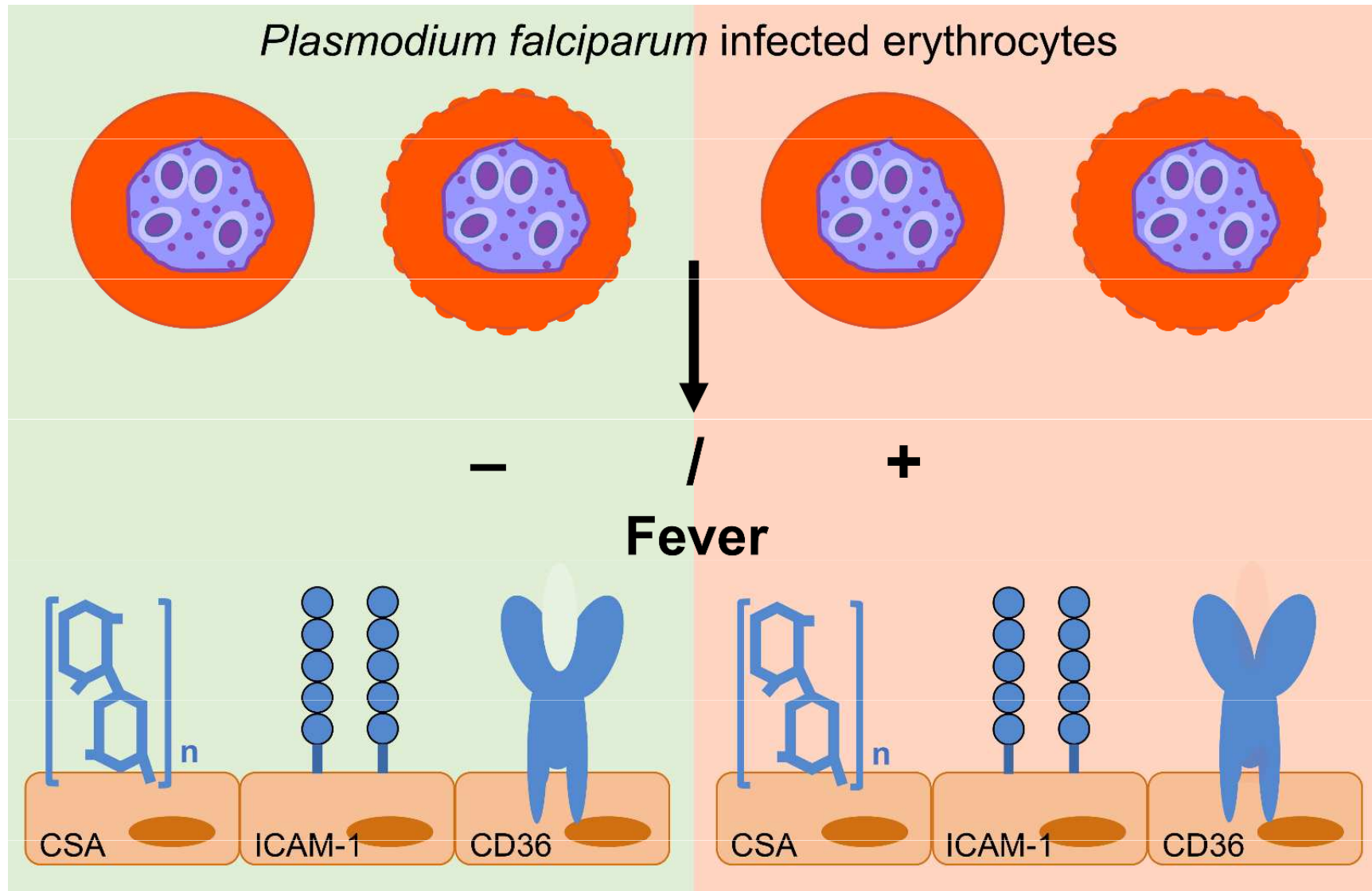
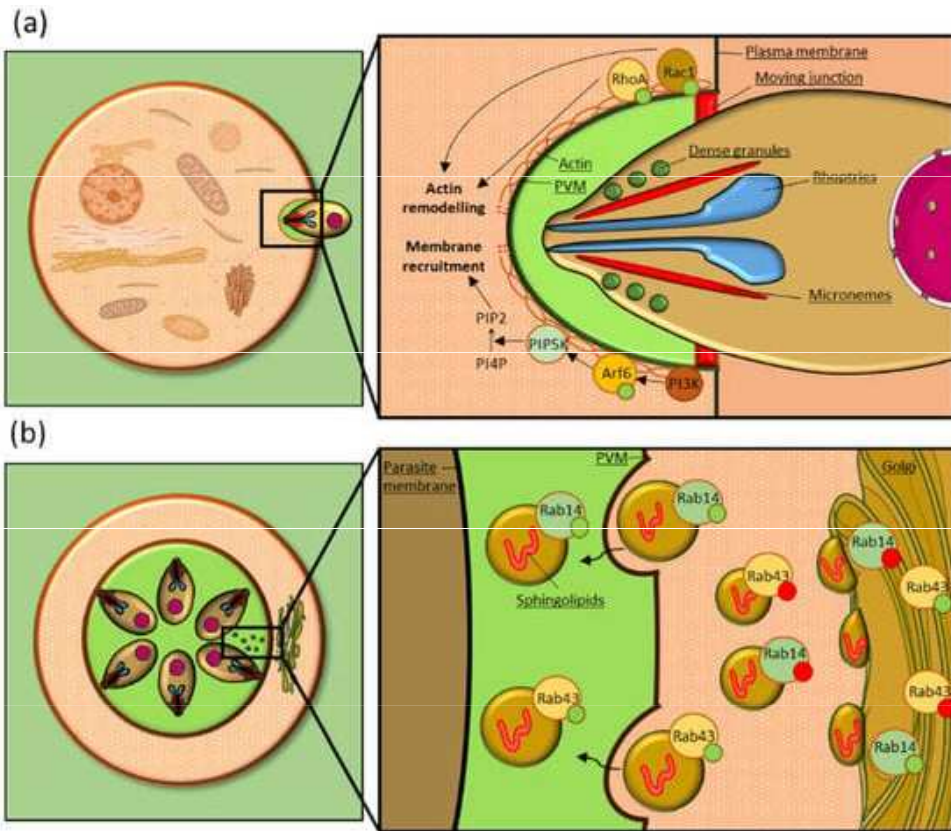


Figure 11.5 Electron micrographs showing merozoite attachment and entry into an erythrocyte. (A) An electron dense junction (arrow) is observed between the erythrocyte (RBC) and the apical end of the merozoite. (Photo kindly provided by Lawrence Bannister. Reprinted from *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Vol. 8, No. 4, with kind permission from Elsevier.) (B) As the parasite enters the host cell the junction becomes annular in shape (arrows) and is pulled back along the parasite. (Photo kindly provided

Plasmodium falciparum infikující erythrocyty



Role hostitelské GTPázy při infekci malárií



Apicomplexa jsou obligátní intracelulární paraziti zodpovědní za několik důležitých lidských onemocnění. Tyto prvky vyvinuly několik strategií k modifikaci prostředí hostitelských buněk, aby vytvořily příznivou niku pro jejich přežití. Hostitelský cytoskelet je široce manipulován během všech fází intracelulární infekce apikomplexanem. Kromě toho se mění lokalizace a organizace hostitelských organel, aby se z hostitele vyčistily živiny. Malé GTPázy jsou třídou proteinů široce zapojených do intracelulárních drah řídicích různé procesy, od organizace cytoskeletálních a organel až po genovou transkripci a intracelulární obchodování. Je již známo, že tyto proteiny se podílejí na infekci několika intracelulárními patogeny, včetně virů, bakterií a protozoálních parazitů. V tomto přehledu rekapitulujeme mechanismy, kterými paraziti apikomplexanu manipulují s hostitelskou buňkou během infekce, se zaměřením na roli hostitelských malých GTPáz. Diskutujeme také o možnosti zvážit malé GTPázy jako potenciální cíle pro vývoj nových hostitelsky cílených terapií proti apikomplexanovým infekcím.

Klíčová slova: apicomplexa; GTPázy; malárie; *Plasmodium*; *Toxoplasma*; *Kryptosporidium*; *Theilerie*; interakce hostitel-parazit; Terapie cílené na hostitele



Motilita zoitů a invaze do buňky

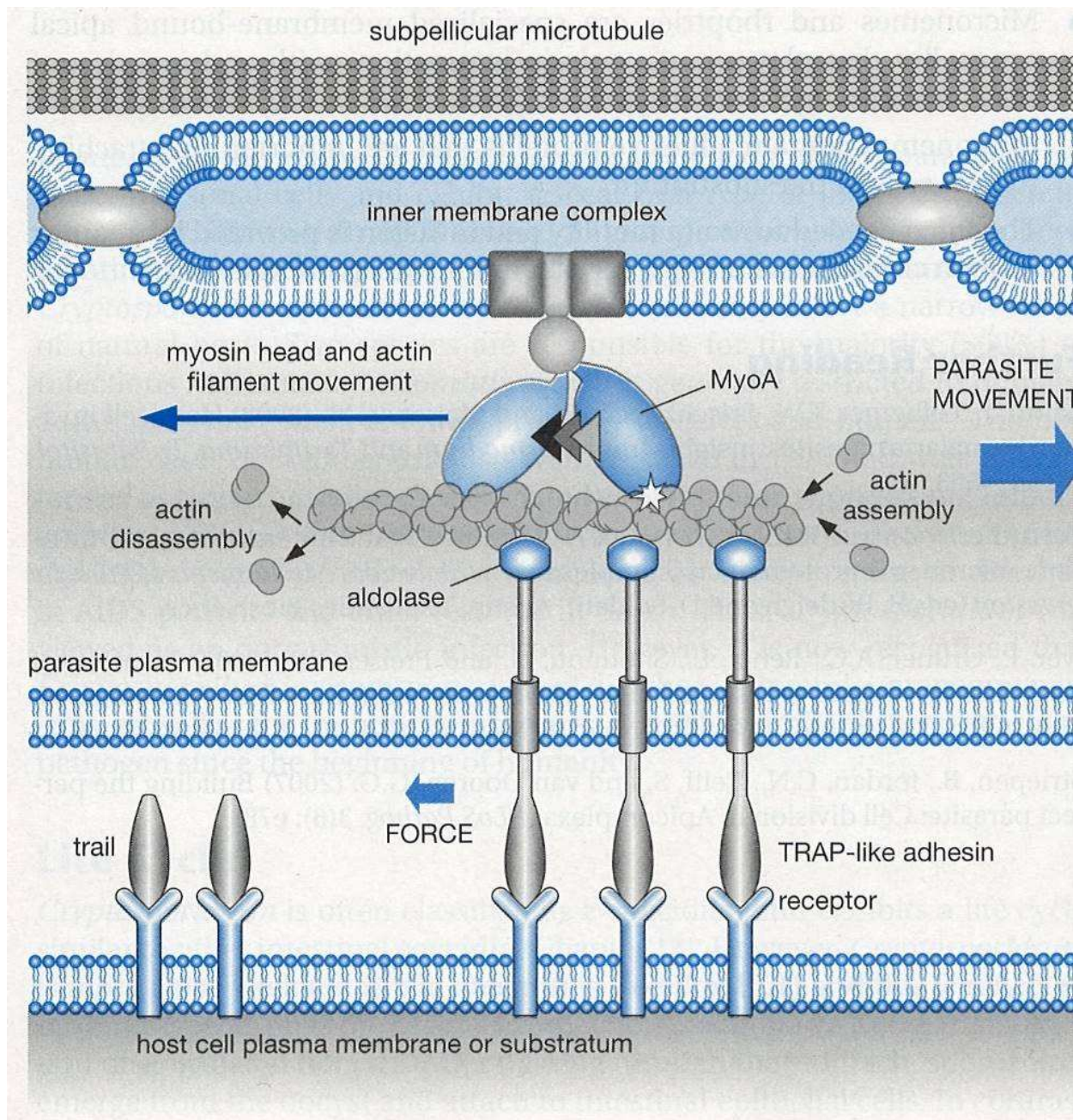
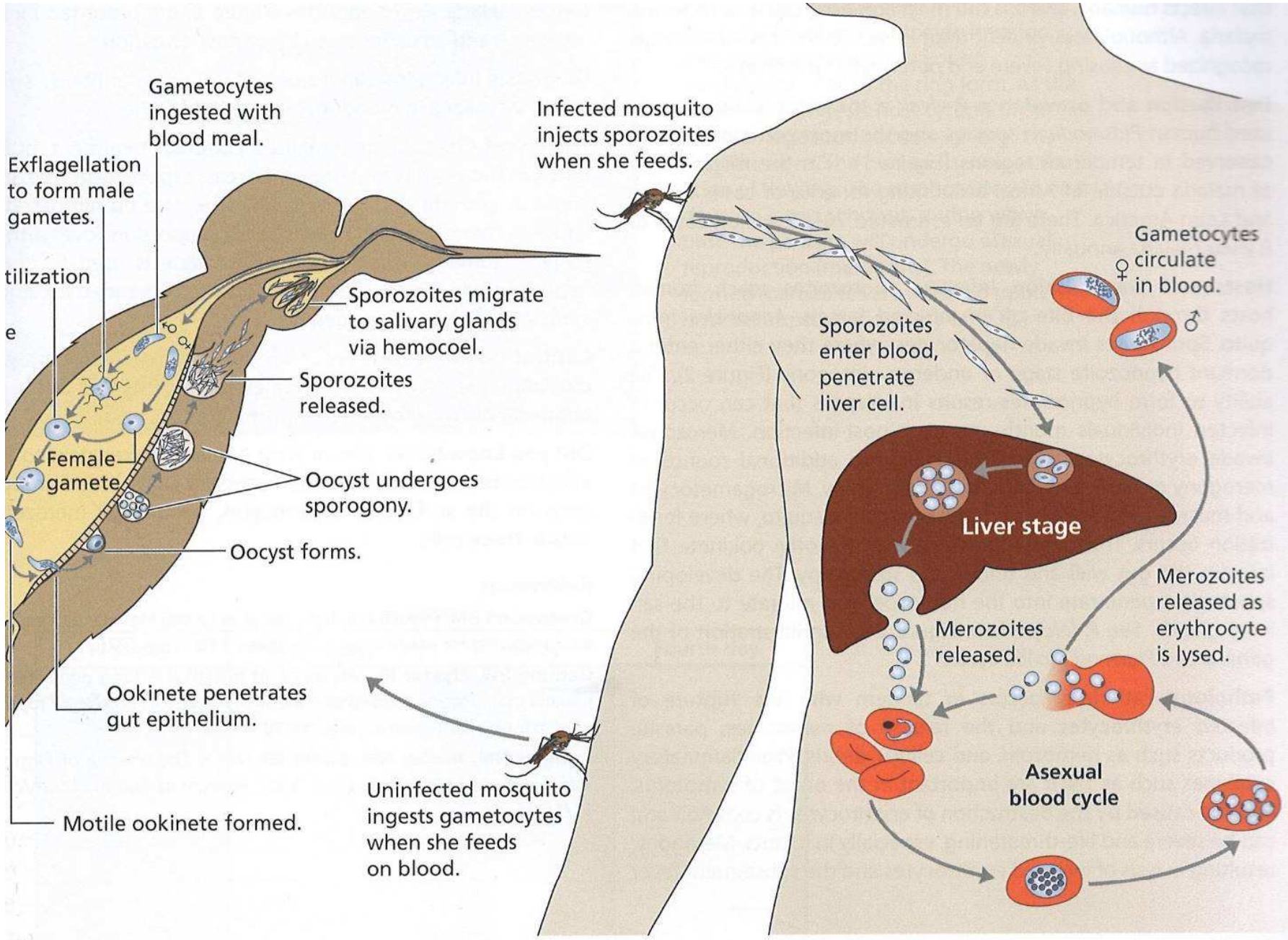
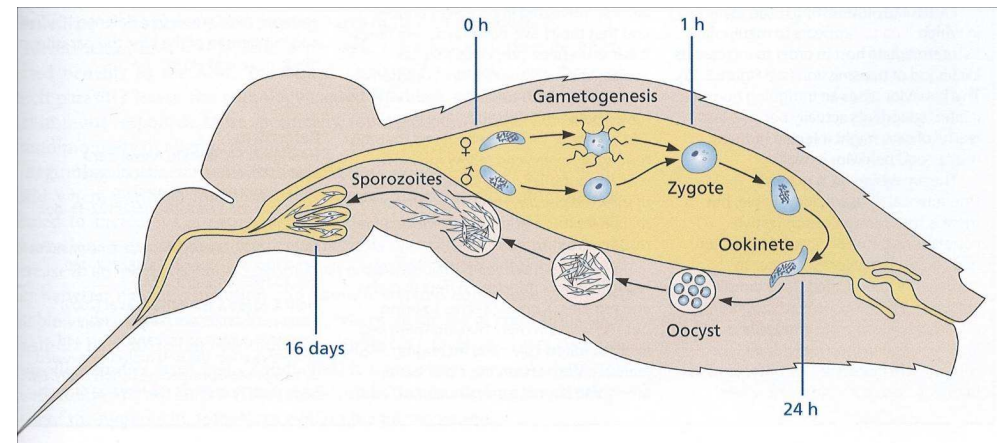
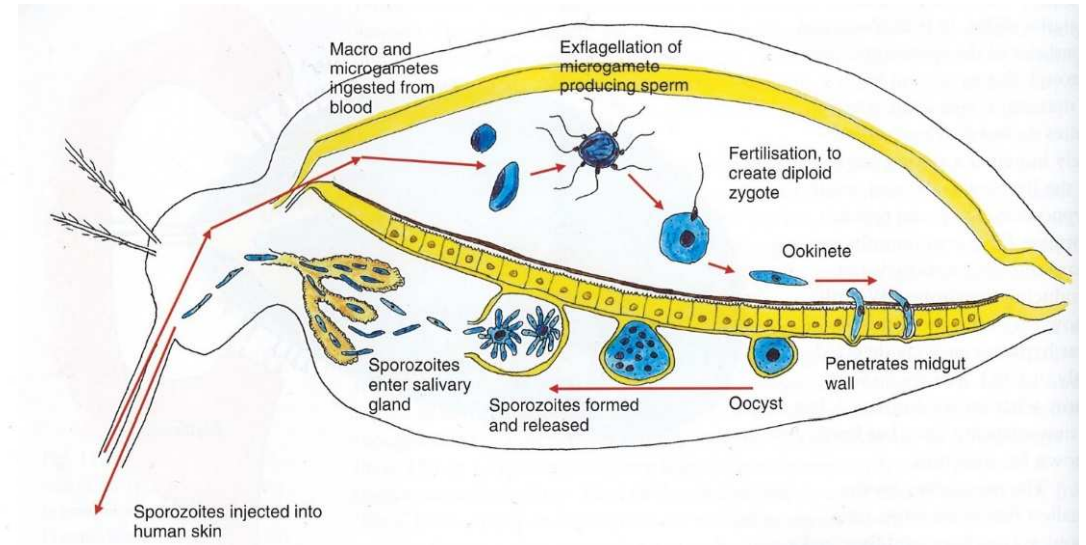
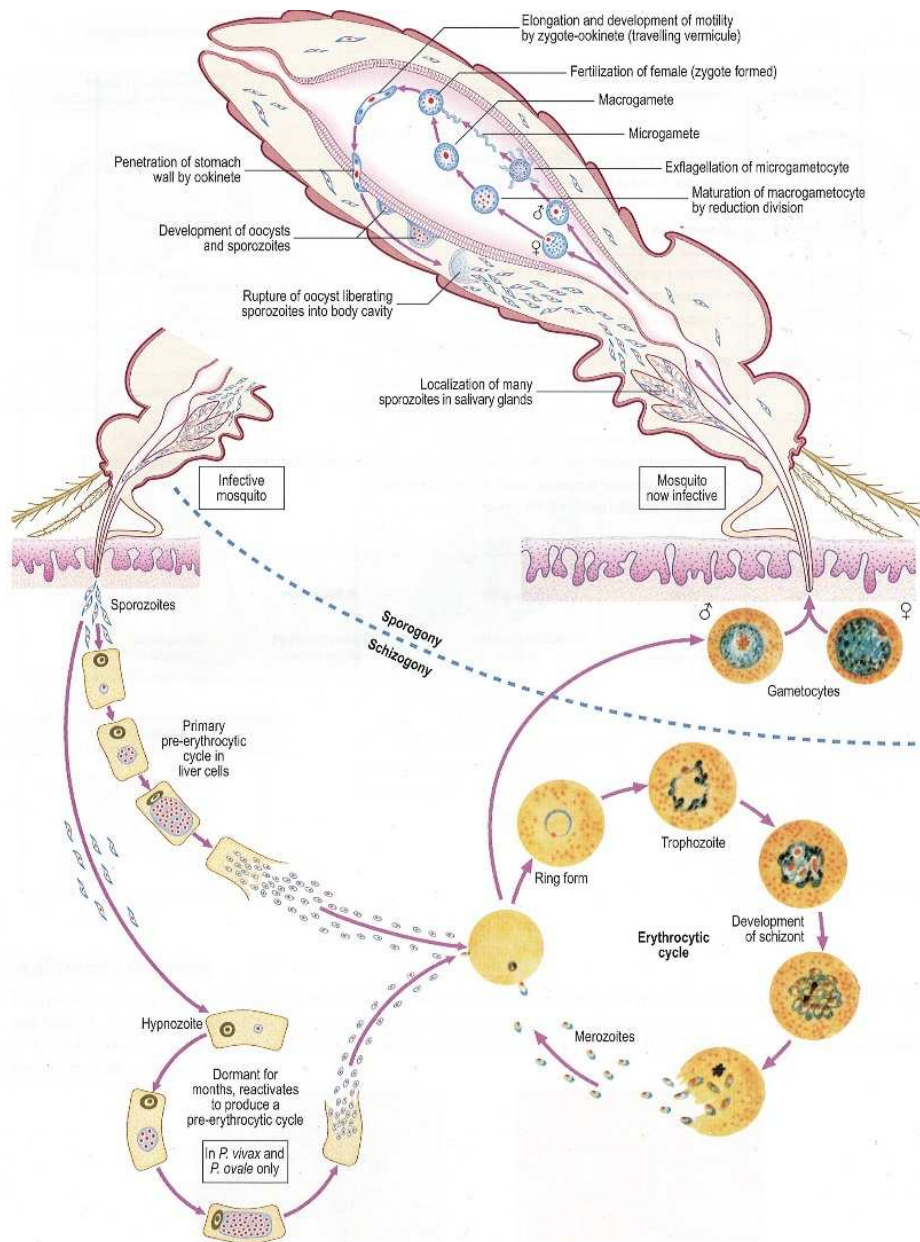


Figure 11.6 Current model of the motor protein complex driving gliding motility. Transmembrane adhesins released from the micronemes bind to receptors on the host cell or substratum. The intracellular C-termini of the adhesins are linked to short actin filaments. These actin filaments and the adhesin cargo are propelled towards the posterior of the parasite by a myosin attached to the inner membrane complex. Associated with the movement of the actin filament is a polarized disassembly and assembly of the actin filaments. The force generated through the ATPase activity of the myosin and the resulting conformation change results in a net forward movement of the parasite. When the adhesins reach the posterior end of the parasite they are cleaved and remain associated with substratum. (Modified from Baum J. et al., (2008) *Tr. Parasitol.* 24: 557–563.)

Životní cyklus *Plasmodium falciparum*



Část životního cyklu malárie v komárovi



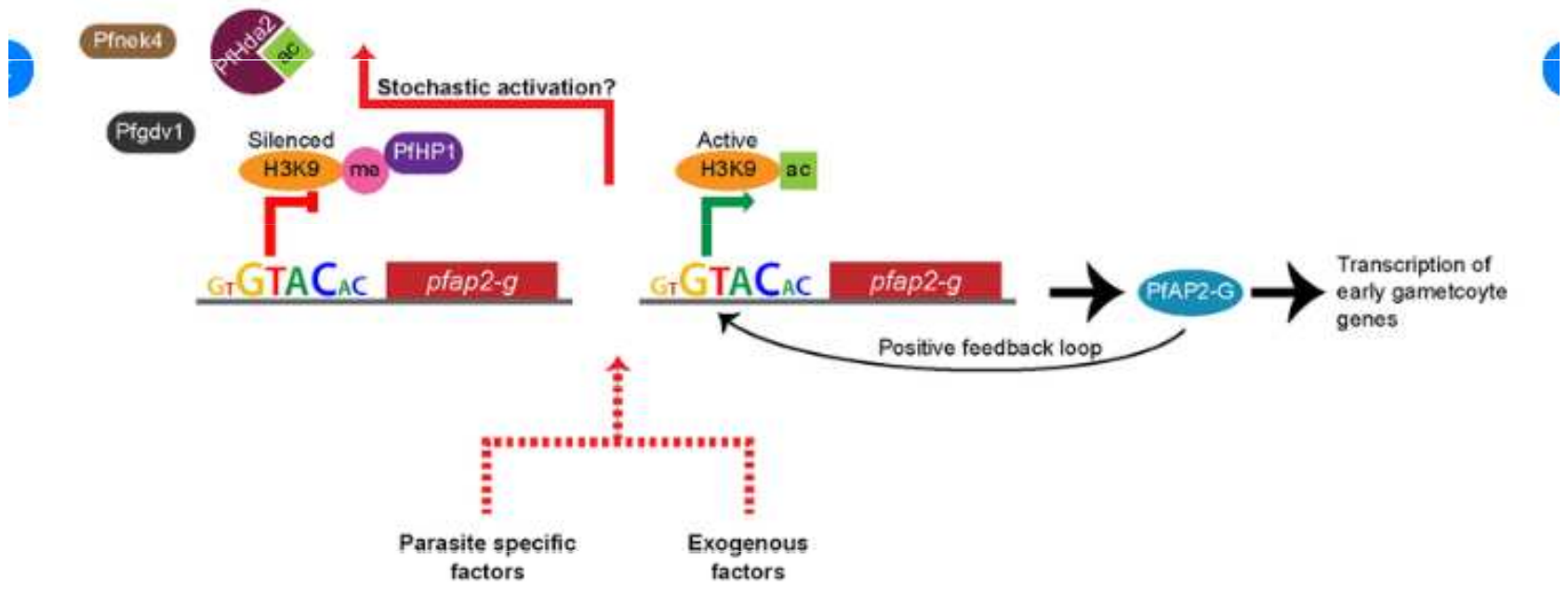
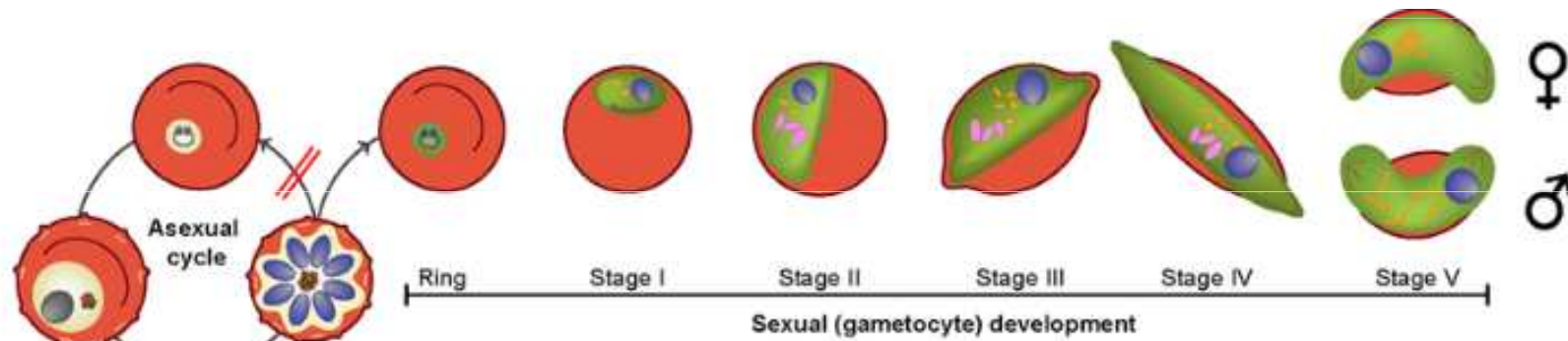
Životní cyklus malárie

- Původce malárie je přenášen na lidského hostitele, když na něm saje infikovaná samička komára rodu **Anopheles** a vbodnutí do něj inokuluje malé množství **sporozoitů**.
- Tito sporozoiti záhy doputují **do jater**, kde napadají **hepatocyty**, ve kterých se nepohlavně replikují v jaterní schizonty.
- Asi **po 7 dnech** vývoje v játrech, se z každého hepatocytu uvolní asi **40 000 merozoitů**, kteří vstupují do periferního krevního oběhu.
- Jakmile jsou tyto **merozoiti v krevním řečišti**, napadají cirkulující červené krvinky a iniciují opakovaný **cyklus asexuální replikace** parazita.
- V **průběhu 48 hodin** parazit se tímto způsobem replikuje (**schigonie**) do **8 – 32 dceřiných merozoitů** ve stadium schizontů.
- V tomto okamžiku infikované **červené krvinky praskají** a uvolní tyto **merozoity do oběhu**.

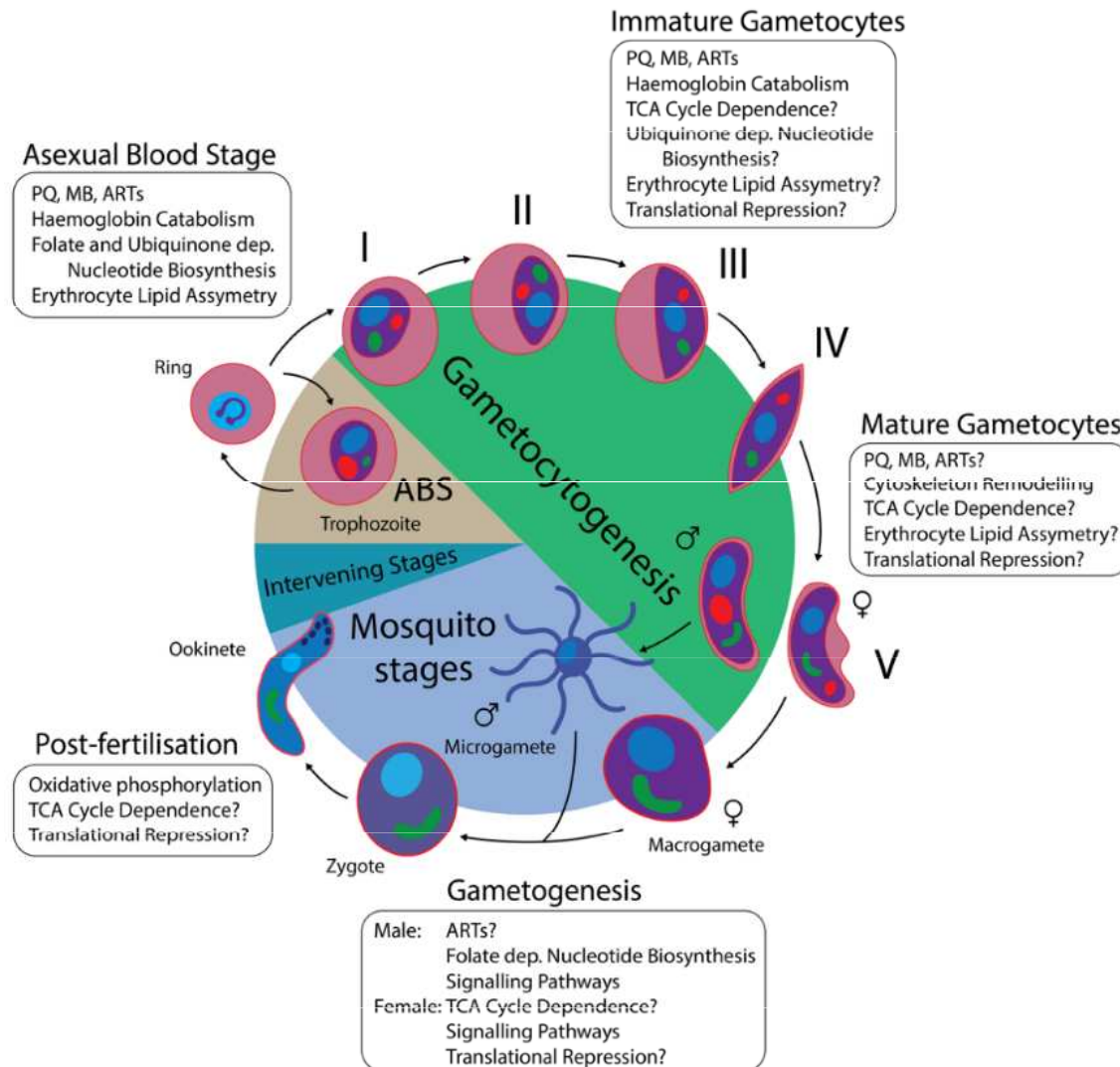
Životní cyklus malárie

- Tím začíná další kolo asexuální replikace. Zralí asexuální paraziti **adherují k vaskulatuře různých orgánů**, což jim umožňuje se vyhnout vychytávání/odfiltrování slezinou (clearance).
- Během každého cyklu se malá část parazitů **mění na sexuální stádia (gametocytyg)** a pokračují v dalším vývojem pohlavní částí cyklu.
- Tito paraziti opouštějí krevní řečiště a **vnikají do extravaskulárního prostoru kostní dřeně**, kde gametocyty dozrávají a postupně v průběhu 8 až 10 dnů procházejí stádii označovanými **I- V** (tzv. **gametocytogeneze**).
- **Ve fázi V** samčí a samičí **gametocyty vstupují zpět do krevního řečiště** a jsou nasávány komáry, v jejichž střevě pokračují v dalším vývoji.
- **Ve středním střevě komára** se samčí gametocyt **dělí na 8 bičíkatých mikrogamet (exflagelace)** zatímco samičí se vyvíjí v *jedinou makrogametu*.
- Nastává oplodnění makrogamety a vzniká **pohyblivá zytota**, která podléhá meioze – **ookineta**. Ta proniká stěnou střeva komára a **vytváří oocystu**, ve které se paraziti opět **nepohlavně replikují** a vytvářejí několik tisíc **sporotoitů (sporogonie)**.
- Tito sporozoiti po prasknutí oosysty **migrují do slinných žláz komára** a při sání jsou **inokulováni do krevního oběhu** člověka. Asexuální paraziti v červených krvinkách jsou označeni světle **žlutě**, sexuální paraziti **zeleně**.

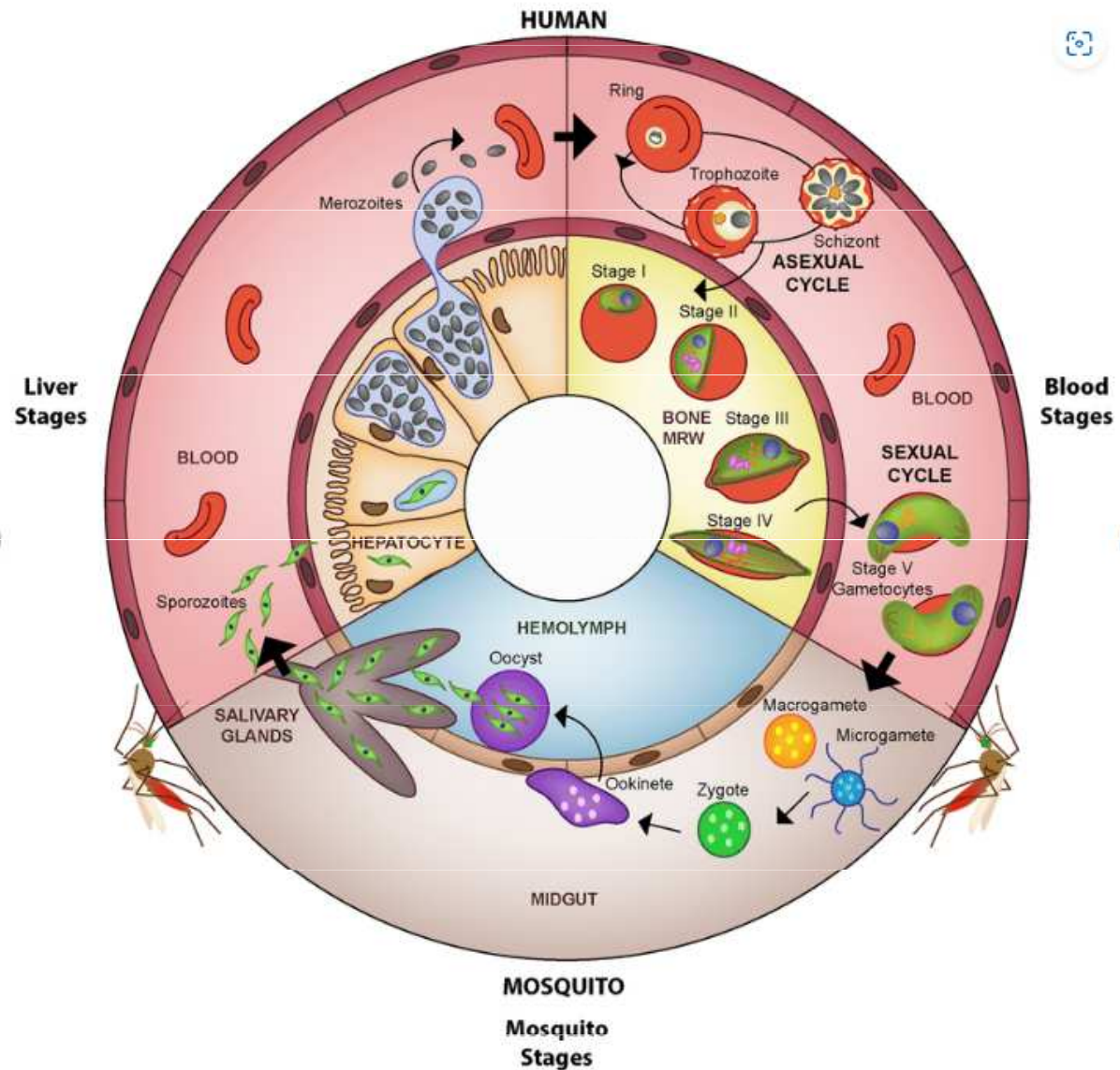
Fáze pohlavního vývoje malárie v komárovi



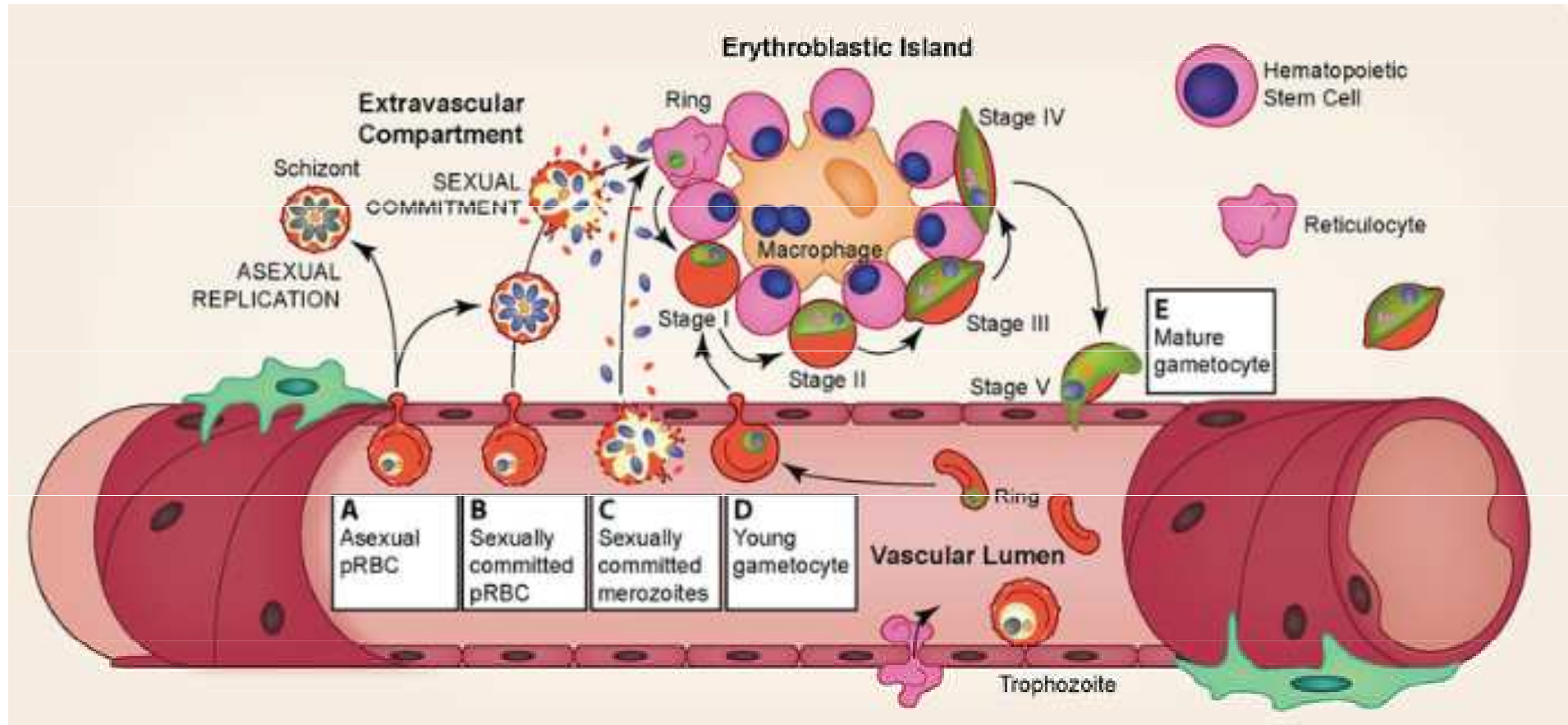
Gametocytogeneze – klíčová část životního cyklu malárie



Životní cyklus malárie

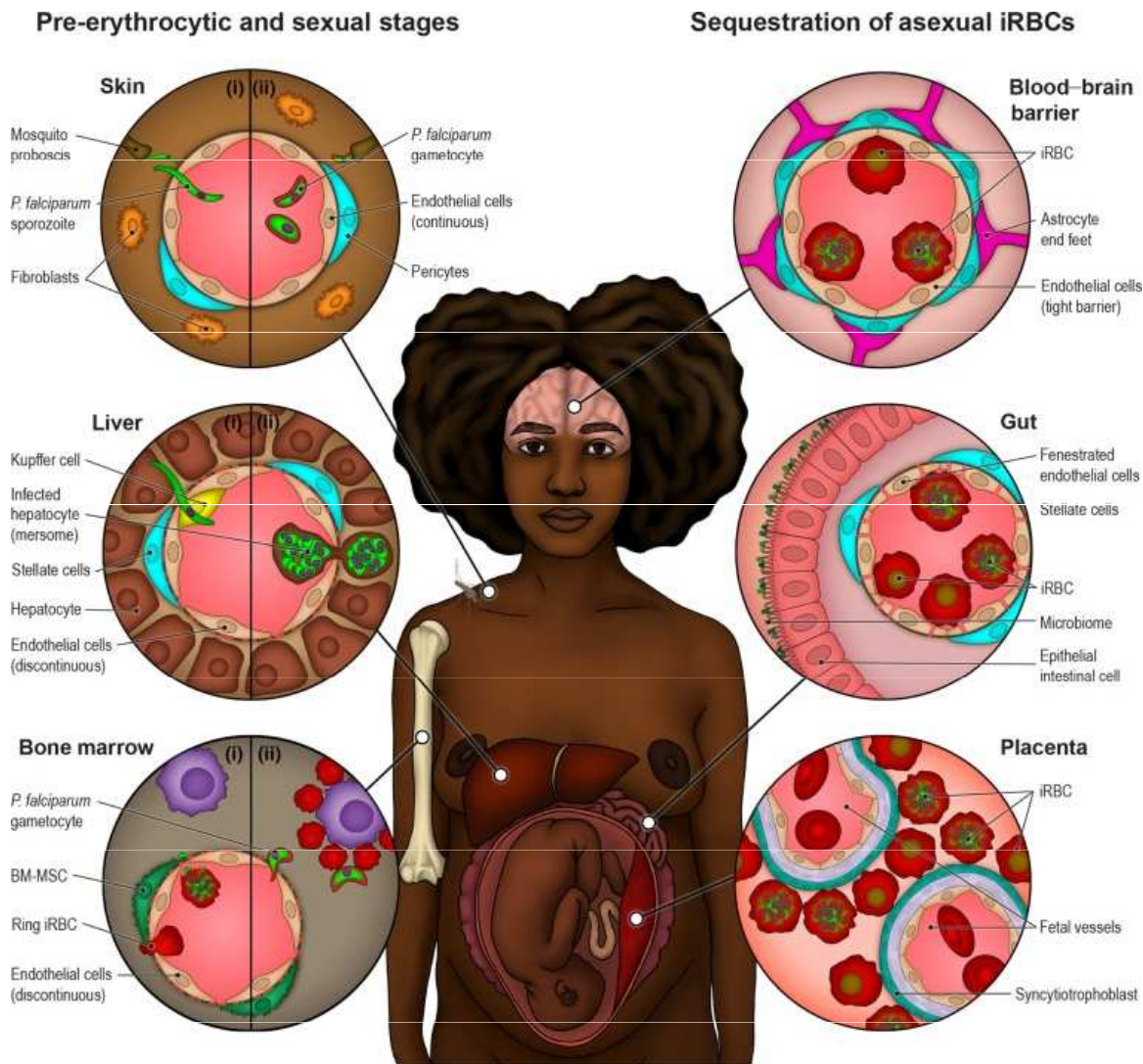


Sekvestrace gametocytů v kostní dřeni

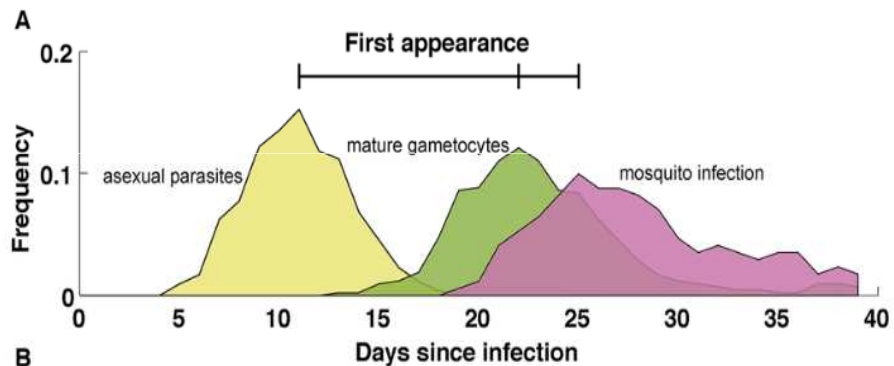


- A – fáze I – asexuální RBC, ulpívají na endotelu kostní dřeně, extravaskularizace
B – fáze II – vznik sexuální stádia v RBC, schizogonie v extravaskulárním prostoru
C – fáze III – vznikají sexuálně „motivovaní“ merozoiti, „erythroblastický ostrov“
D – mladé gametocyty dozrávají v extravaskulárním prostoru kostní dřeně
E – zralé gametocyty opouštějí extravaskulární kompartment a vrací se do oběhu

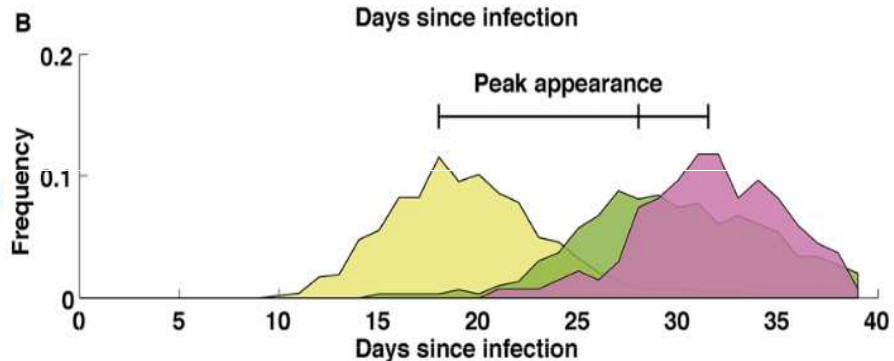
Sekvestrace gametocytů jako součást životního cyklu *Plasmodium falciparum*



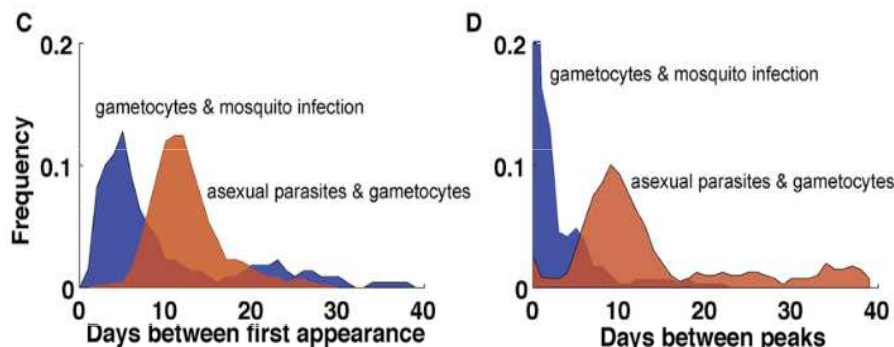
Dynamika *P. falciparum* u pacientů léčených malárií



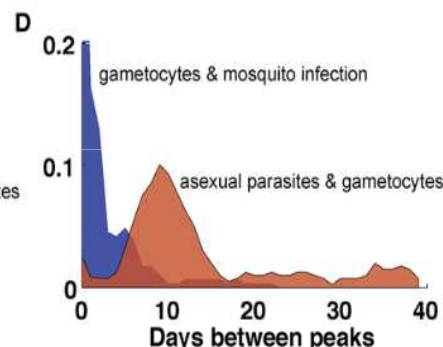
(A) První výskyt parazitémie (**světle žlutá**) se obvykle objevuje **11 den po kousnutí** komárem, zatímco gametocytémie (**zelená**) vzniká o 11 dnů později v důsledku prodlouženého vývoje a tzv. **sekvestrací gametocytů *Plasmodium falciparum***. Komáři (**růžová**) se nakazí nejprve 3 dny po výskytu gametocytů.



(B) Načasování vrcholů křivek parazitémie (**žlutá**), gametocytémie (**zelená**) a infekce komárem (**růžová**) je podobné jako u jejich prvního výskytu, ale jsou **cca o týden zpožděny**.



(C) Doba mezi prvním výskytem patentní parazitémie (**modrá**) a gametocytemií (**červená**) je cca 11 dnů, přičemž některé **infekce se objevují až 20 dnů před pozorováním patentní parazitémie** po prodělané parazitémii.



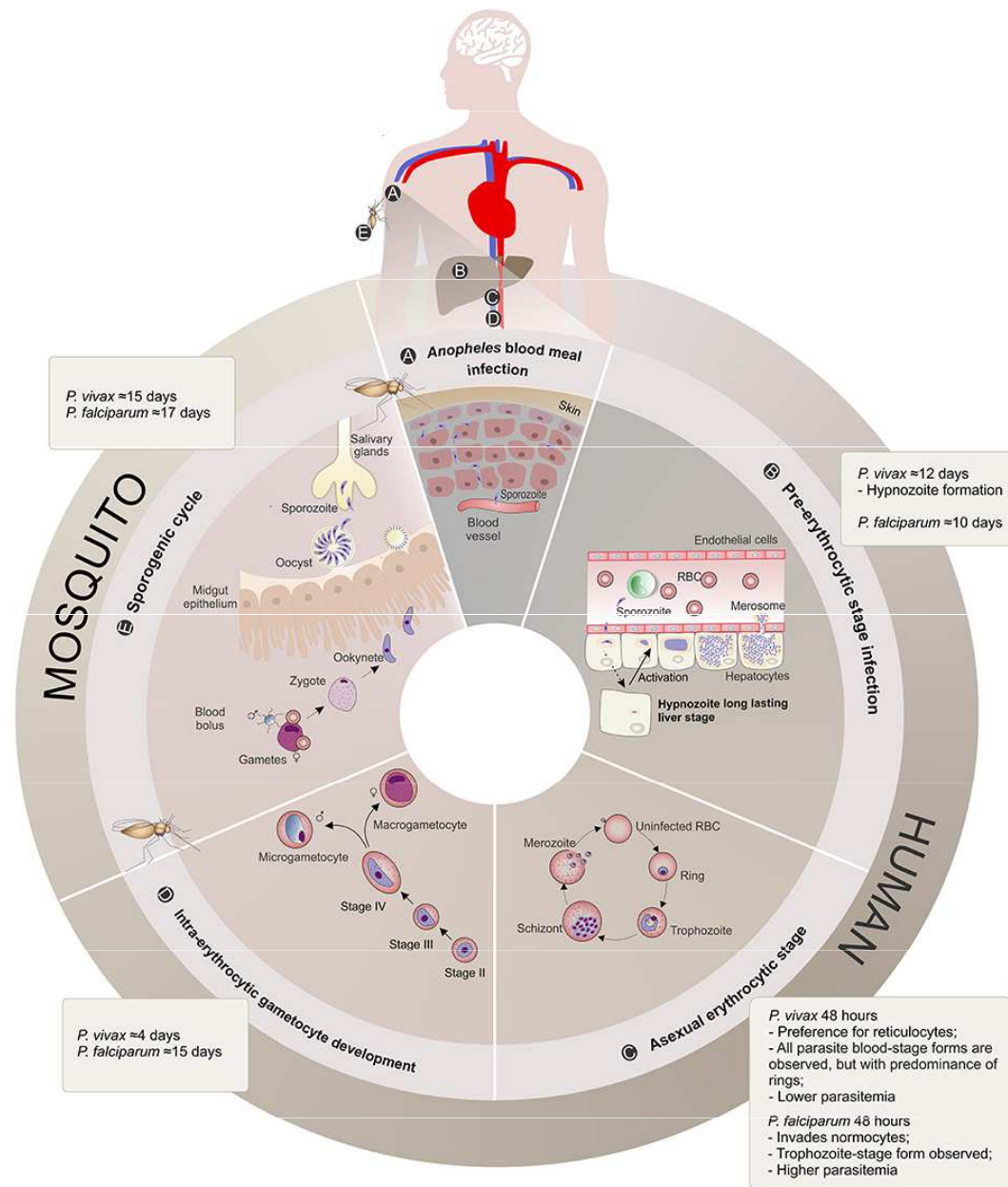
(D) Období mezi vrcholem nepohlavní parazitémie (**modrá**) a gametocytemií (**červeně**) je podobné situaci jako období mezi počátečními výskyty viz.(D).

Exoerythrocytární schizogonie a prepatentní a inkubační perioda

Table 15.3 Exoerythrocytic schizogony and prepatent and incubation periods

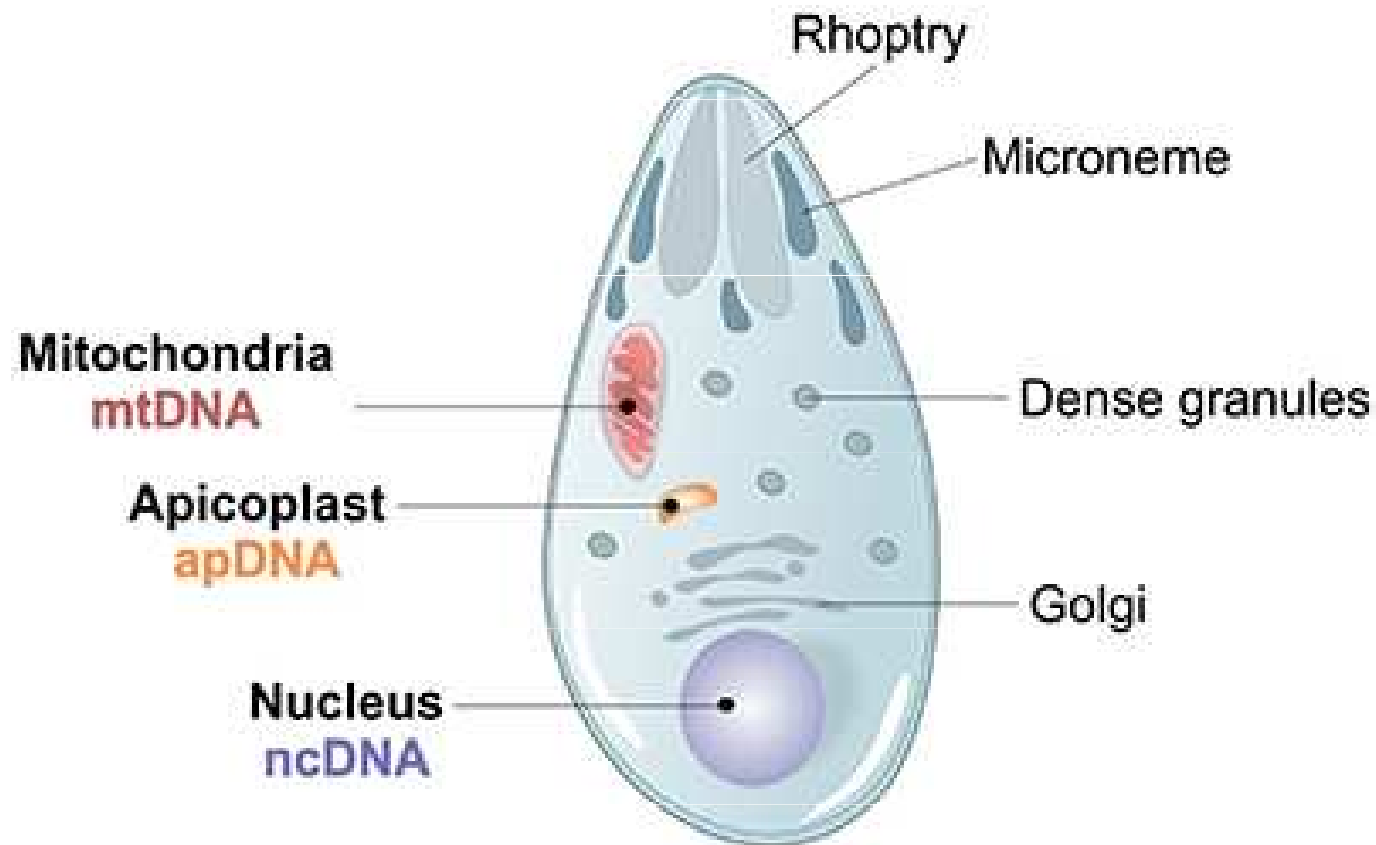
Feature	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
Prepatent period (days)	6–9	8–12	10–14	15–18
Incubation period (days)	7–14	12–17	16–18	18–40
Merozoite maturation (days)	5–7	6–8	9	12–16
Merozoites produced	40 000	10 000	15 000	2000

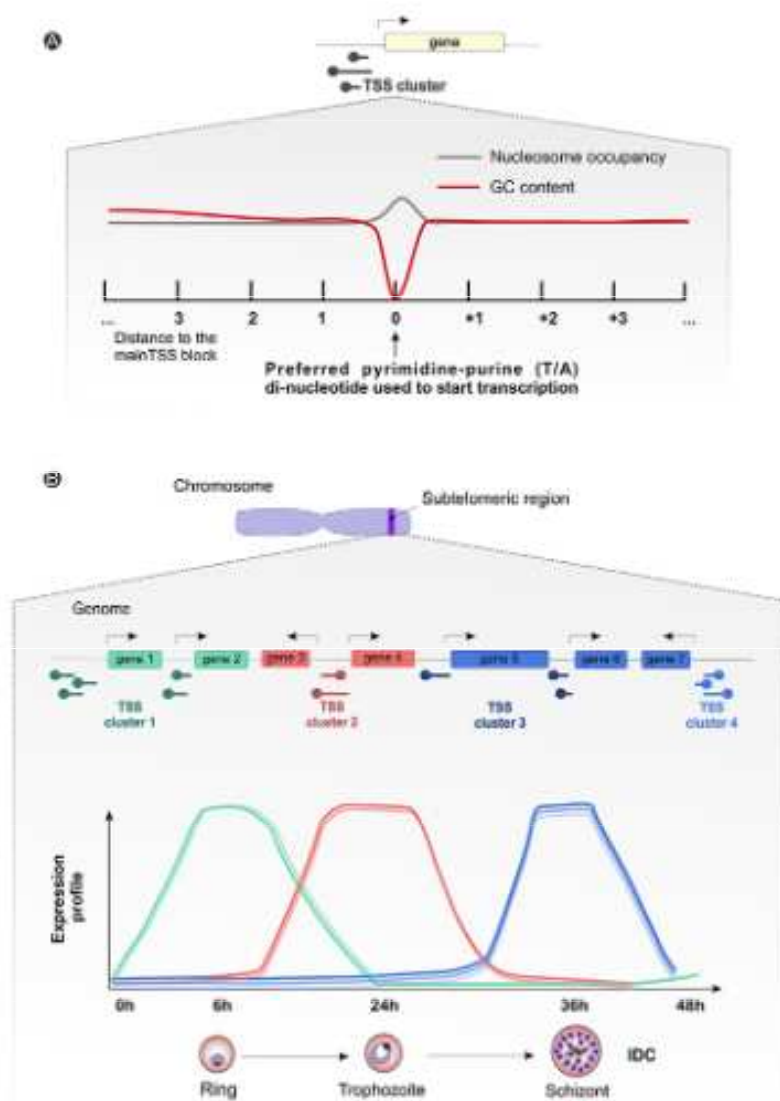
Porovnání ŽC *P. falciparum* a *P. vivax*



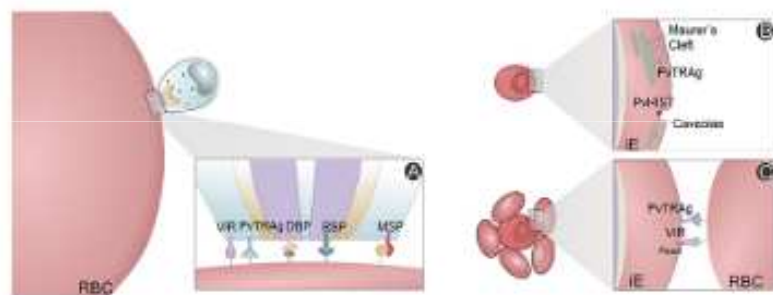
OBRÁZEK 1. Porovnání životního cyklu *Plasmodium vivax* a *Plasmodium falciparum*. (A) Infekce krevní moučkou Anopheles: Infekce malárie nastane, jakmile samice komára rodu *Anopheles* naočkuje *Plasmodium* sporozoity do kůže lidského hostitele během jeho krmení (Kiszewski et al., 2004). Sporozoity se nakonec dostanou do krevního řečiště. (B) Pre-erythrocytární stadium infekce: Sporozoity jsou transportovány cévním systémem do jater, kde migrují přes Kupfferovy nebo endoteliální buňky a vstupují do hepatocytů. Po nálezu hepatocytu a v období 10–12 dnů tvoří sporozoity z obou druhů rodu *Plasmodium* parazitózní vakuolovou membránu a diferencují se na schizonty. Schizogonový proces zahrnuje tisíce mitotických replikací, které vedou k vysokému počtu merozoitů zabalených do merozomů, které jsou pak uvolněny do krevního řečiště. Sporozoity *P. vivax* se také mohou diferencovat do spících dlouhotrvajících jaterních forem nazývaných hypnozoity, které po aktivaci začínají schizogonii s následným uvolněním merozoitů do vaskulatury a následně způsobují klinické relapsy (Krotoski, 1985). (C) Asexuální erythrocytární stadium: Během tohoto 48 hodinového stadia mají merozoity *P. vivax* přednost pro invazi retikulocytů, zatímco *P. falciparum* napadají normocyty. Po invazi parazit podporuje několik změn v těchto krevních buňkách, zvětšuje je a deformuje (Suwanarusk et al., 2004) a podporuje tvorbu komplexů podobných jeskyním a vezikuly (CVC) a cytoplazmatických rozštěpových struktur (Barnwell et al., 1990), což vede k vhodnému prostředí pro nepohlavní schizogonii v krevním řečišti. Druhově specifická sada povrchových proteinů produkovaných parazity ovlivňuje podíl různých stadií parazita pozorovaných v periferní krvi pacienta a předpokládá se, že je spojena s různými pyrogenními schopnostmi, hladinami biomasy a parazitémie prezentovanými pacienty s malárií *vivax* nebo *falciparum*.

OBRÁZEK 3. *Morfologie a genomová architektura Plasmodium spp.*
Ilustrace znázorňující hlavní charakteristiky morfologie parazita
Apicomplexan Plasmodium spp. s jeho 3 genomy parazitů, jadernými
(ncDNA), mitochondriálními (mtDNA) a apikoplasty (apDNA).





OBRÁZEK 4. Genová exprese a regulační dynamika *Plasmodium* spp. (A) Schéma znázorňující průměrný pozorovaný obsah nukleotidů a obsazení nukleozomů obklopující bloky transkripčního místa zahájení (černá šipka s kulatým hrotem) kontrolující genovou expresi, s preferenčním použitím pyrimidin-purinů (T/A) dinukleotidu (šedá čára) a obsahem guaninu a cytosinu (GC) (červená čára) kolem výchozího místa. (B) Generické znázornění znázorňující zesílení navrhované subtelomerní (modrý proužek na chromozomové kresbě) transkripčních shluků počátečního místa (šipky na konci kola) dynamiky pro diferenciální genovou expresi během parazitického intraerytrocytárního vývojového cyklu (~48 h). Graf zobrazuje libovolné profily subtelomerické genové exprese pod kontrolou různých TSS klastrů, během kruhové (zelené, vrcholové po 6 h), trophozoite (červené, vrcholové po 24 h) a schizontové (modré, vrchol po 36 h). IDC, intraerytrocytární vývojový cyklus, TSS, místo přepisu.



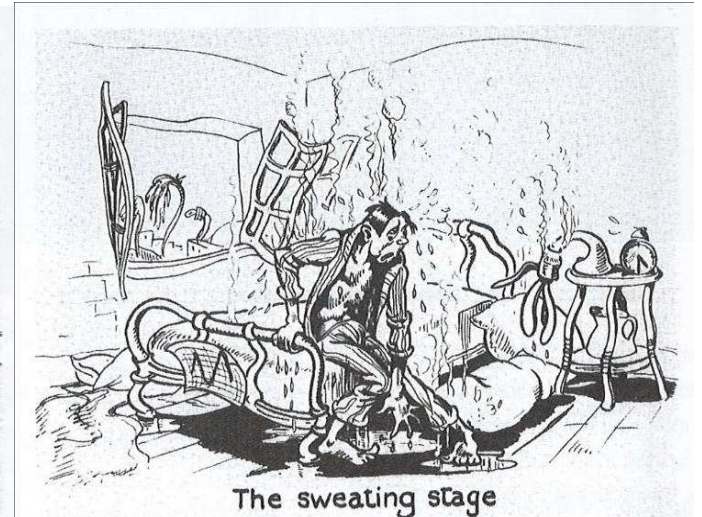
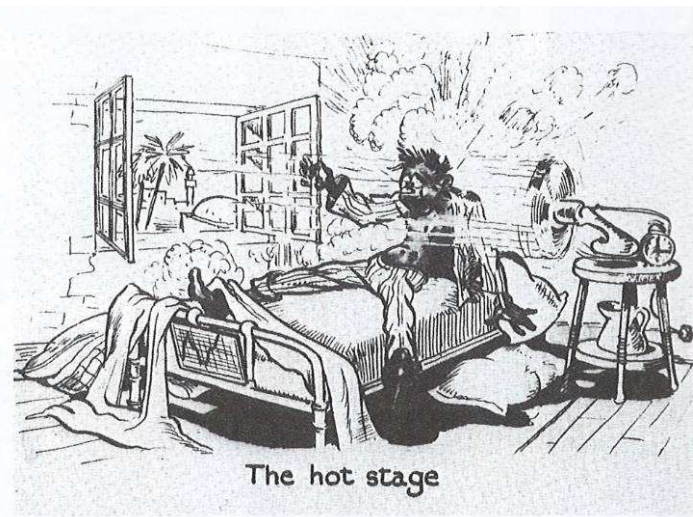
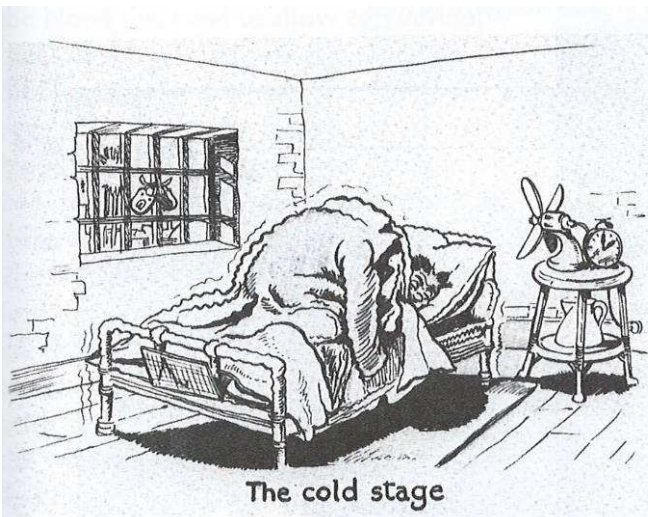
OBRÁZEK 5. *P. vivax* variantní proteiny. Plátky erytrocytů infikovaných *P. vivax* (Pv-iE) jsou zobrazeny se známými variantními proteiny (VIR, PvTRAg, DBP, RBP, PvHIST, MSP) zapojenými do invaze merozoitu *P. vivax* (A), transportními strukturami zprostředkovávajícími vývoz parazitních ligandů na povrchu, které podporují změny v hostitelském erytrocytu (B) a proteiny spojenými s mechanismy vyhýbání se hostiteli, např. rosetový fenotyp (C). RBC, červené krvinky; iE, infikované erytrocyty; VIR, variabilní rozptýlené opakující se multigenové rodinné proteiny; PvTRAg, *P. vivax* proteiny rodiny antigenů bohaté na tryptofan; PvHIST, *P. vivax* Plasmodia Helical Interspersed SubTelomeric multigen family proteins; DBP, Duffy vazebný protein; RBP, proteiny vázající retikulocyty; MSP, povrchové proteiny merozoitu; Pexel, motiv proteinu *exportního prvku Plasmodium*.

Jak poznám, že mám malárii ?
Jaké jsou příznaky ?

Symptomy malárie

Malárie začíná podobně jako chřipková onemocnění, první **symptomy se objevují 9–14 dní od infekce**. Mezi příznaky patří **horečka** (mohou se rozvinout **typické cykly horečky, záchvatů zimnice a silného pocení**), bolesti kloubů, bolest hlavy, časté zvracení, křeče a kóma.

Pokud se malárie **neléčí**, může se vyvinout **v těžkou formu** a nakažené usmrtit. **K úmrtí na malárii** dochází v důsledku poškození mozku (**mozková malárie**) nebo **poškození životně důležitých orgánů**. Pokles počtu červených krvinek může způsobit anémii.



Symptoms of Malaria

Central

- Headache

Systemic

- Fever

Muscular

- Fatigue
- Pain

Back

- Pain

Skin

- Chills
- Sweating

Respiratory

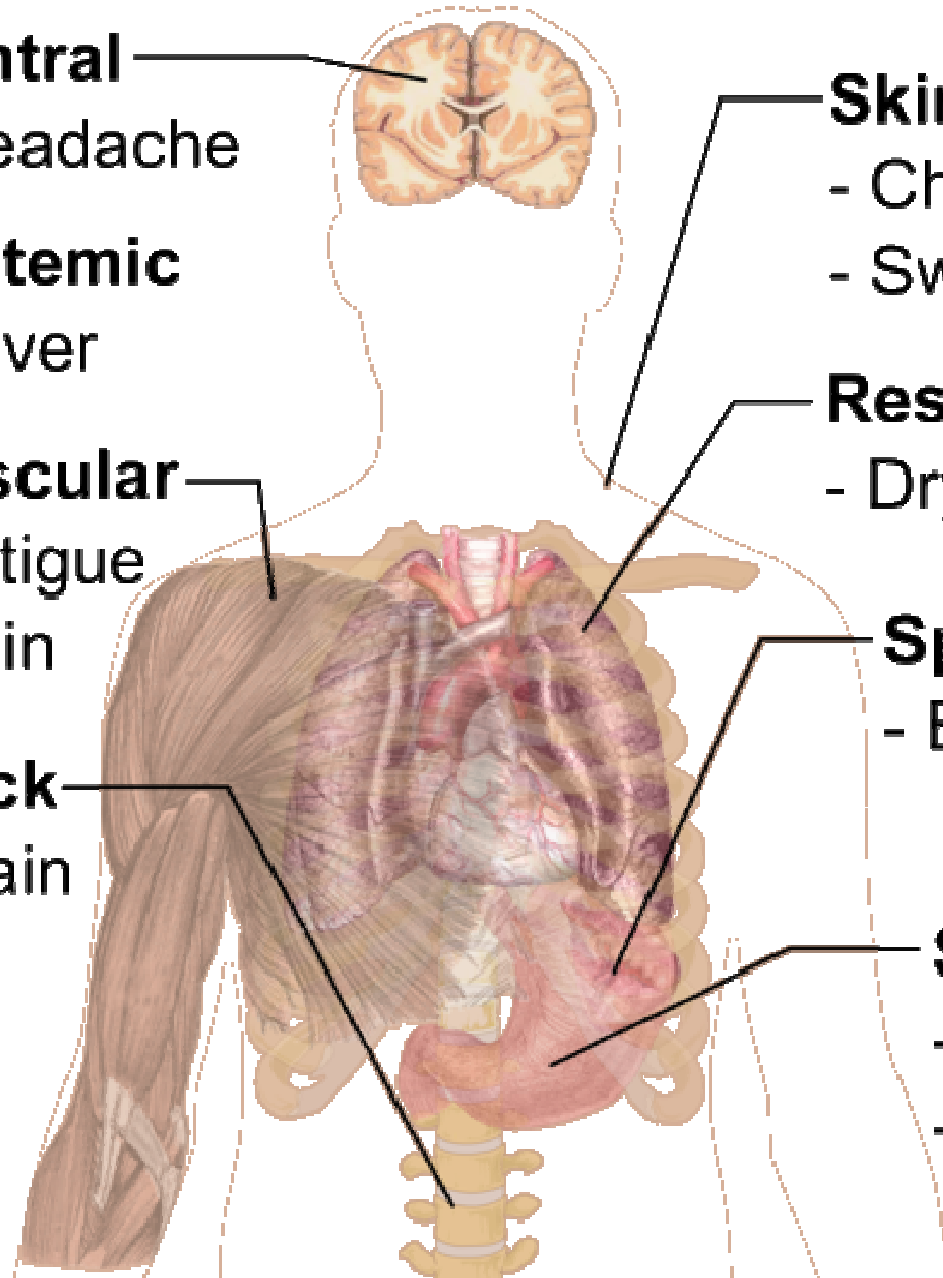
- Dry cough

Spleen

- Enlarge-
ment

Stomach

- Nausea
- Vomiting



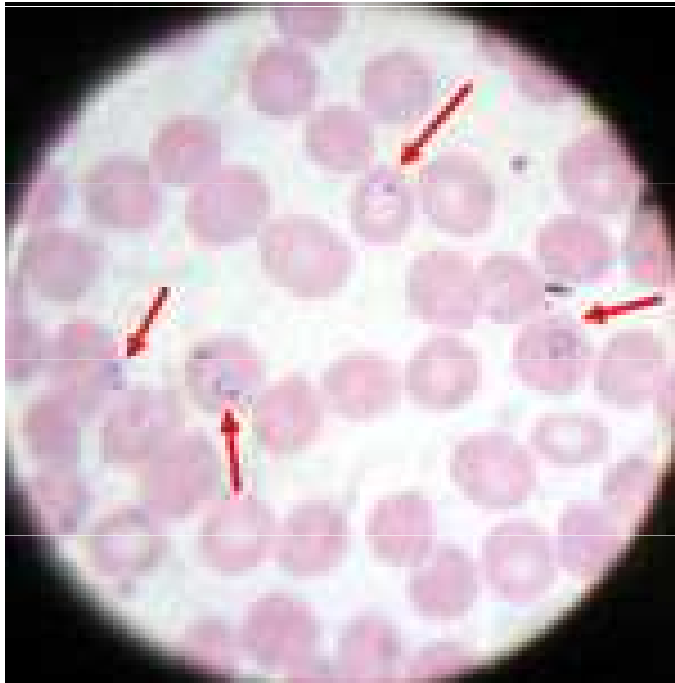
Klinické příznaky

- Inkubační doba: 7-14 dní (*P. malariae* 7-30 dní); opožděné ataky *P. vivax* i po 6-12 měsících.
- Prepatentní perioda: 6-16 dní. Člověk infekční u *P. malariae* do 3 let, do 1-2 let u *P. vivax* a ne déle než rok u *P. falciparum*.
- ***P. vivax, P. malariae, P. ovale***: nevolnost, narůstající horečka, cyklická třesavka s prudkým nárůstem teploty. Relapsy do 5 let, u *P. malariae* i po 50 letech.
- ***P. falciparum***: horečka, kašel, průjem, dýchací potíže, bolesti hlavy, ikterus, šok, selhání ledvin, encefalopatie, cerebrální edém, kóma a smrt. Case fatality rate přes 10 %

Klinické projevy malárie

Klinické projevy malárie

- Fáze malarického záchvatu:
1. **Silný třes celého těla** - cvakání zubů, pocit intenzivní zimy, trvá 1/4 až 1 hodinu
 2. **Pocit silné horkosti, suchá a pálící kůže** - bolesti hlavy, nauzea až zvracení, telota až 41oC, po 2 - 4 hodinách klesá, následuje fáze pocení
 3. **Teplota klesá k normálu** - pacient usíná, 2 - 4 po probuzení úleva, celková slabost, celý záchvat trvá 8 - 12 hodin



Průběh malarického záchvatu

Table 15.4 Malarial paroxysm

Cold stage	Feeling of intense cold
	Vigorous shivering
	Lasts 15–60 minutes
Hot stage	Intense heat
	Dry burning skin
	Throbbing headache
	Lasts 2–6 hours
Sweating stage	Profuse sweating
	Declining temperature
	Exhausted and weak → sleep
	Lasts 2–4 hours

Stádium pocitu intenzivního chladu
Třesavka, cvakání zubů
Uplynulých 15 až 60 minut

Stádium intenzivního pocitu horka (až 41)
Suchá a pálicí pokožka
Prudká bolest hlavy
Posledních 2 až 6 hodin

Stádium intenzivního pocení
Pokles tělesné teploty
Pocit vyčerpanosti, nevolnost, zvracení
Spánek,
Poslední 2 až 4 hodiny

Celý záchvat 8 až 12 hodin

Klinické projevy malárie

V průběhu malárie může u nejnebezpečnějšího druhu *Plasmodium falciparum* dojít k postižení nejrůznějších orgánů v těle:

- cerebrální malárie
- plicní edém
- renální postižení (selhání ledvin)
- kardiovaskulární postižení (kolaps)
- hematologické abnormality (anémie, trombocytopenie)
- gastrointestinální postižení (diarrhoea - průjem)
- metabolické abnormality (hypoglykémie)

Tyto postižení mohou být i smrtelná !

Např. u *P. falciparum* - cerebrální forma = smrt

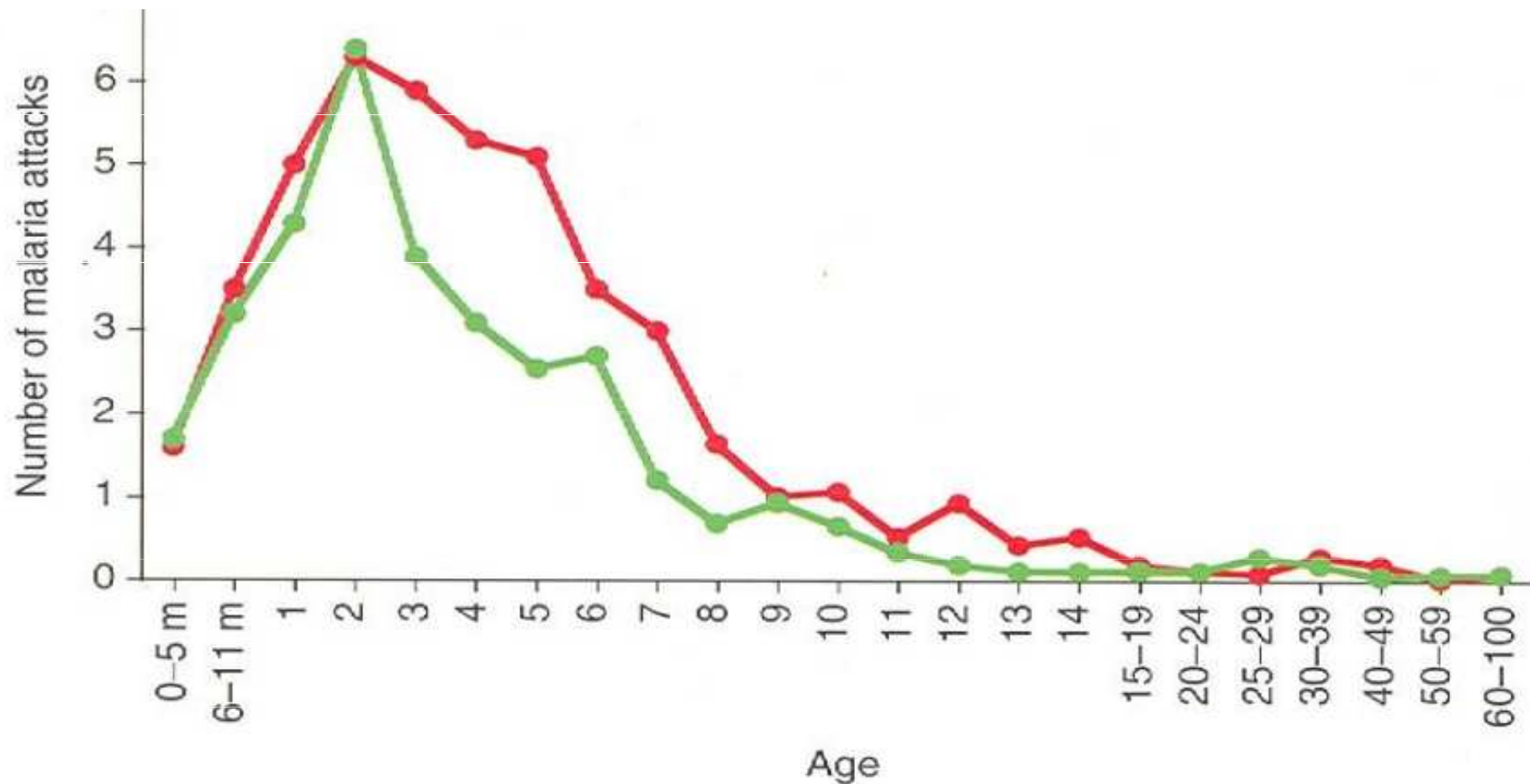
Infekce člověka

- **Srovnání oblasti 5 a 1000 bodnutí/rok**
děti do 1 roku: silná anemie
do 4 let: cerebrální malárie
- **60 letý člověk v endemické oblasti s 200**
efektivními bodnutími ročně absolvoval za celý
život 43 ataky malárie, z toho jen méně než $\frac{1}{4}$ v
dospělosti.
- **R_0 : může být i velmi vysoká-třeba až 120**
Vakcína - není

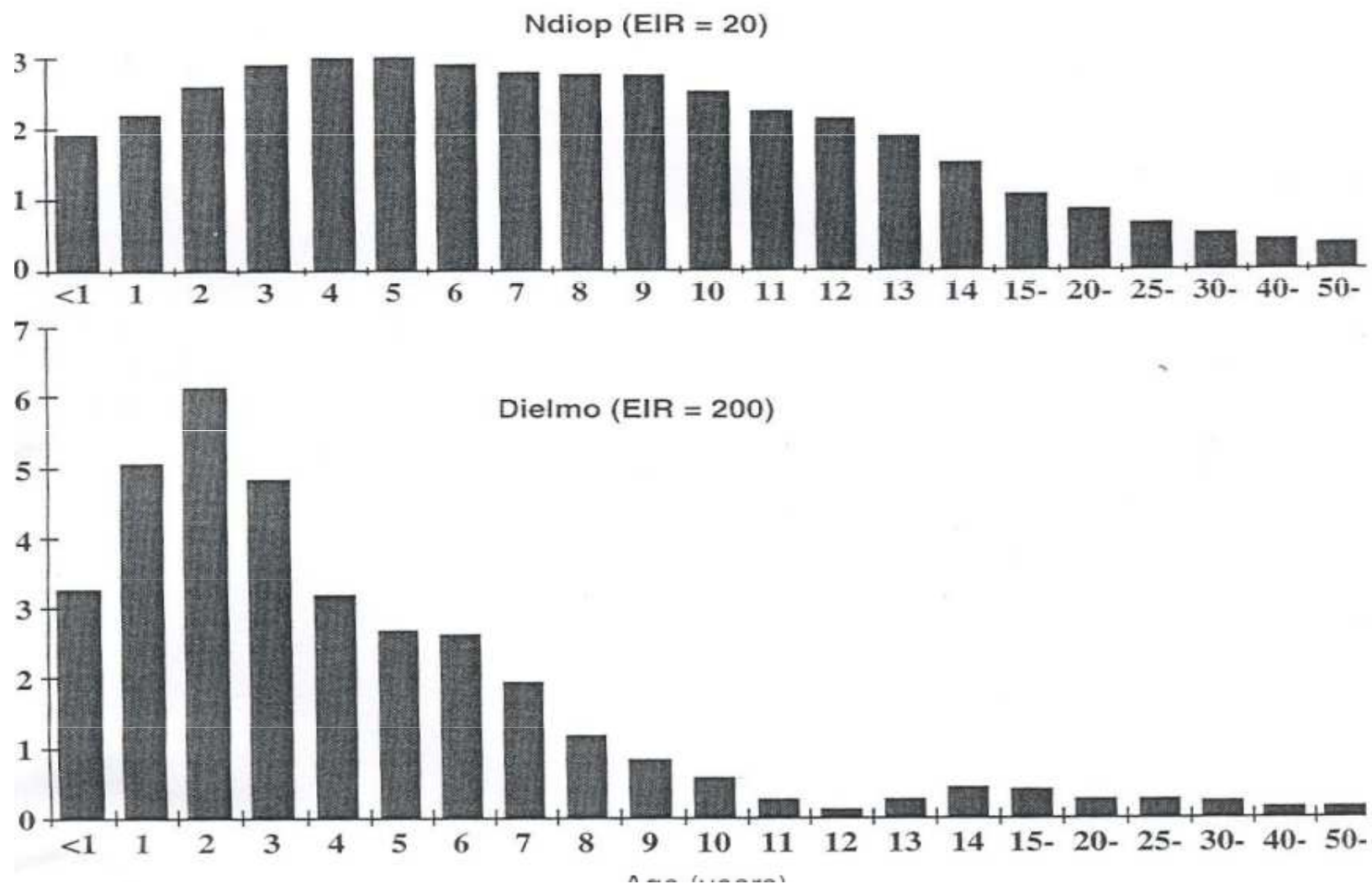
Incidence a prevalence malárie

- **Malarický index:** procento lidí postižených malárií v dané oblasti
- **V hyperendemických oblastech: nejvyšší incidence a prevalence u malých dětí a těhotných žen. V hyperendemických oblastech těhotné ženy bez příznaků, v oblastech s nižší incidencí malárie v těhotenství těžký průběh. Anémie. mortalita 0,5-23%. U neimunních žen: intrauterinní úmrtí plodu. Novorozenecká úmrtnost. Kongenitální přenos malárie. Placentární malárie.**
- **Rozdíly nížinné/horské oblasti (Papua Nová Guinea: malárie do 1800m). Malárie modulovala obyvatelstvo**

Incidence hustoty případů *P. falciparum* podle věku obyvatel vesnice Dielmo (Senegal) v letech 1990 – 1994 (zelená) a v letech 1994 – 1998 (červená)



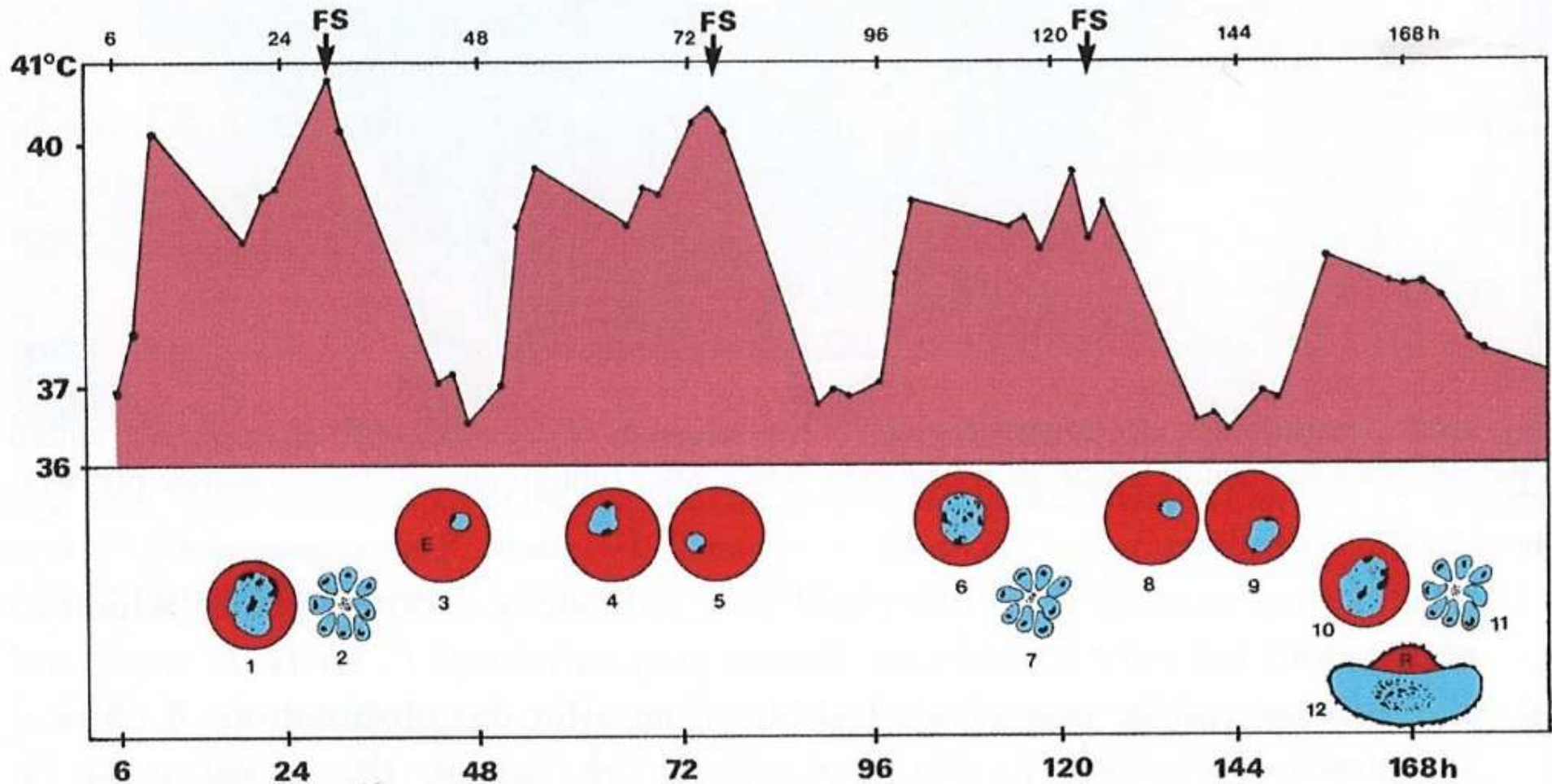
Srovnání četnosti ataků malárie v jednotlivých věkových skupinách – oblast s nízkým a vysokým počtem efektivních bodnutí

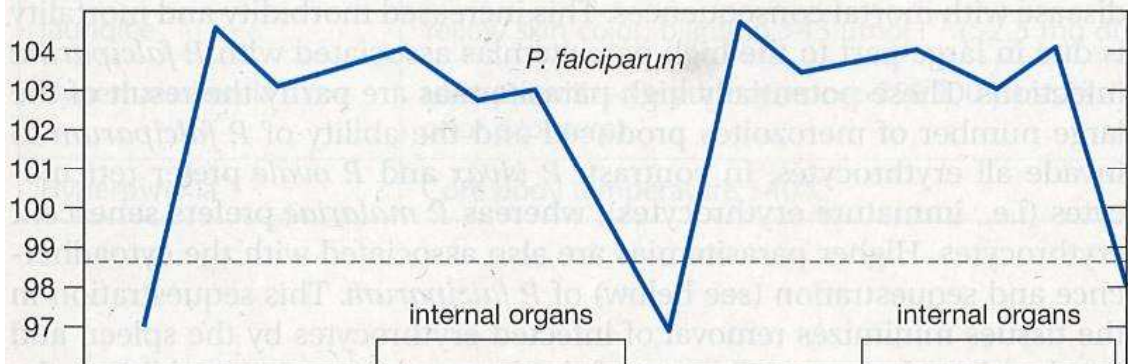
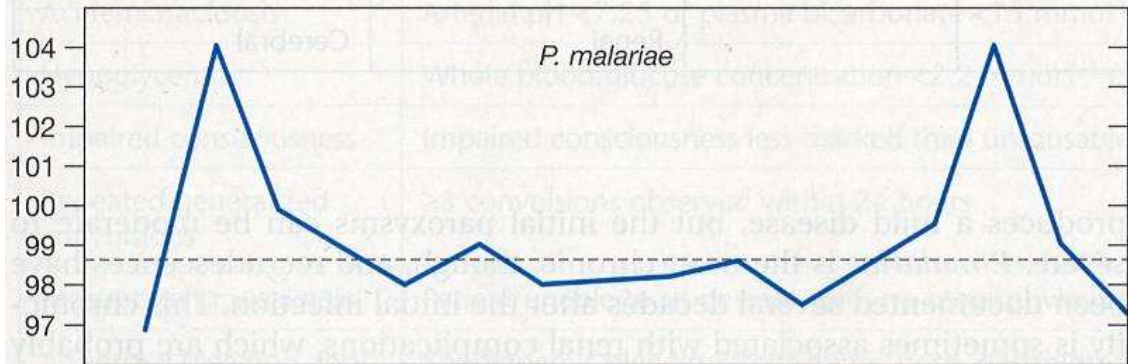
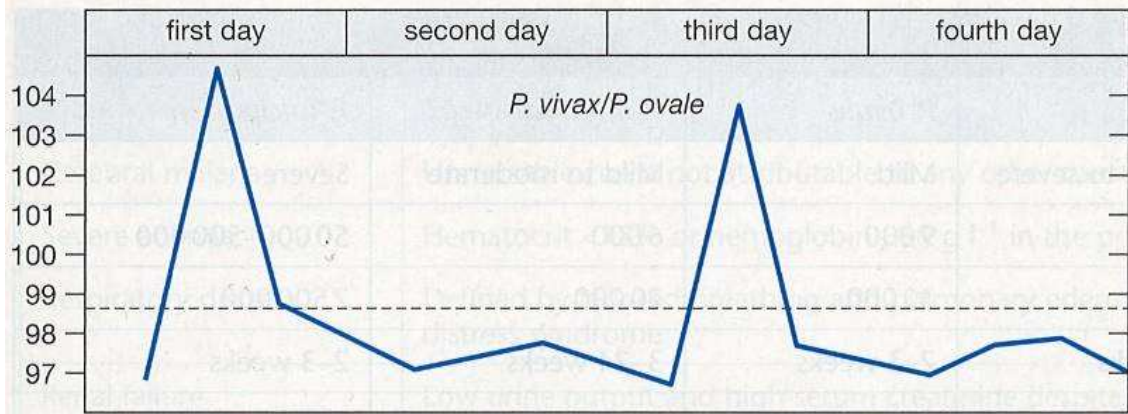


Malárie v červených krvinkách (RBC)

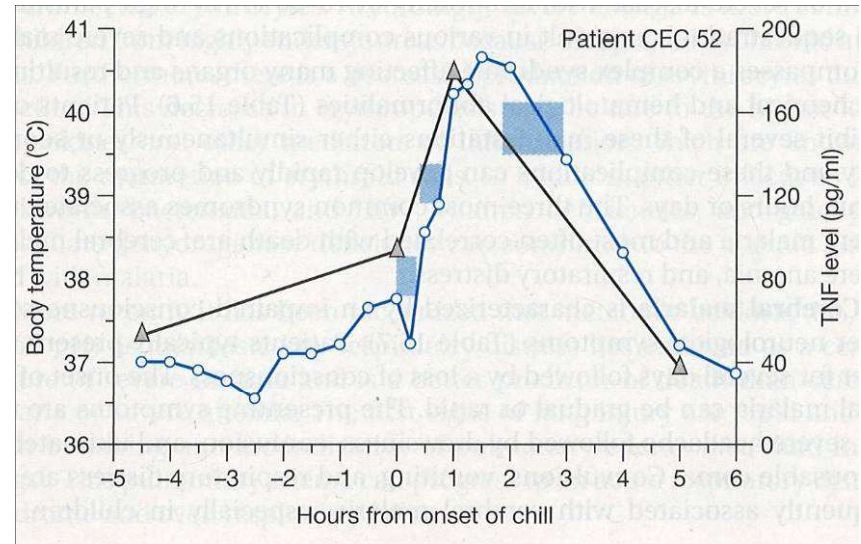
RBC characteristics	<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. ovale</i>
Size	Larger than mature RBC	Smaller, older RBC	Mature RBC	Larger than mature RBC
Colour	Pale	Normal	Normal	Pale
Shape	Round	Round	Round May be crenated	Oval May be fimbriated
Cytoplasmic inclusions	Schüffner's dots present	None	Maurer's clefts may be present in late trophozoites	James' dots conspicuous

Diagram teplotní křivky horečky vyvolané *Plasmodium falciparum* v krvi



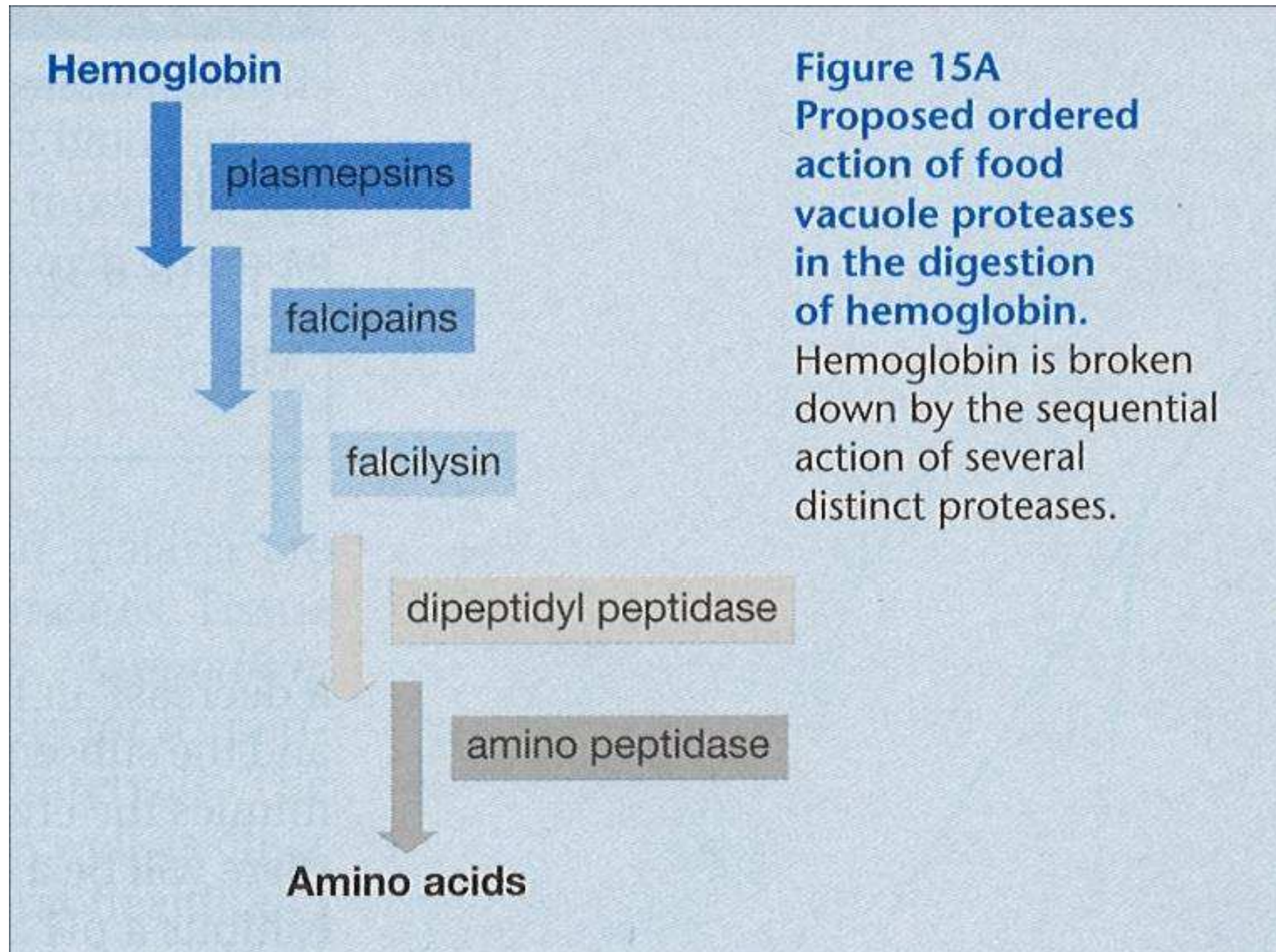


Typické průběhy teplot (horeček) v relaci ke stádiím schizogonie malarických plasmodií

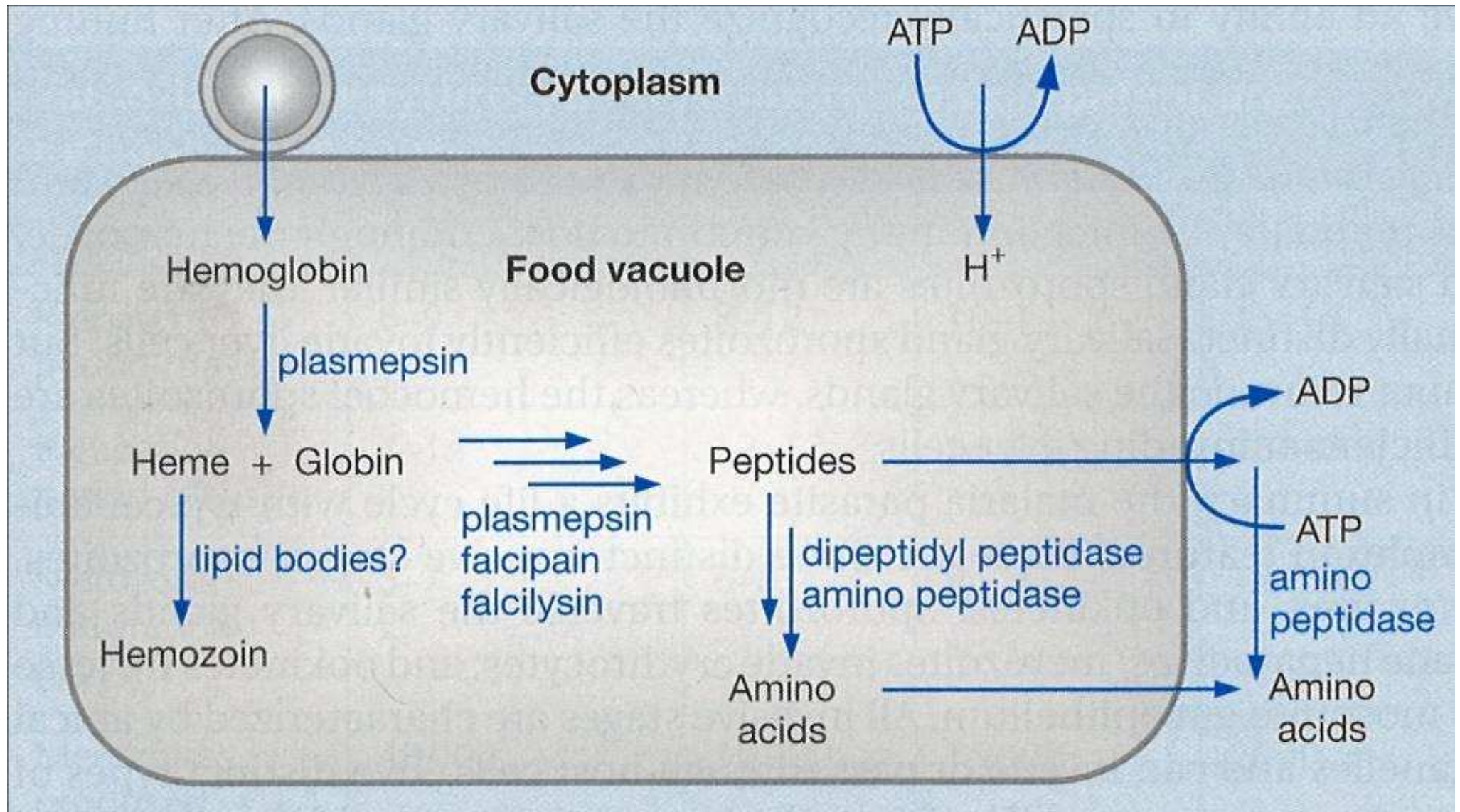


Tělesné teploty (kroužky) a sérum TNF- α měřeného během malarického paroxysma.

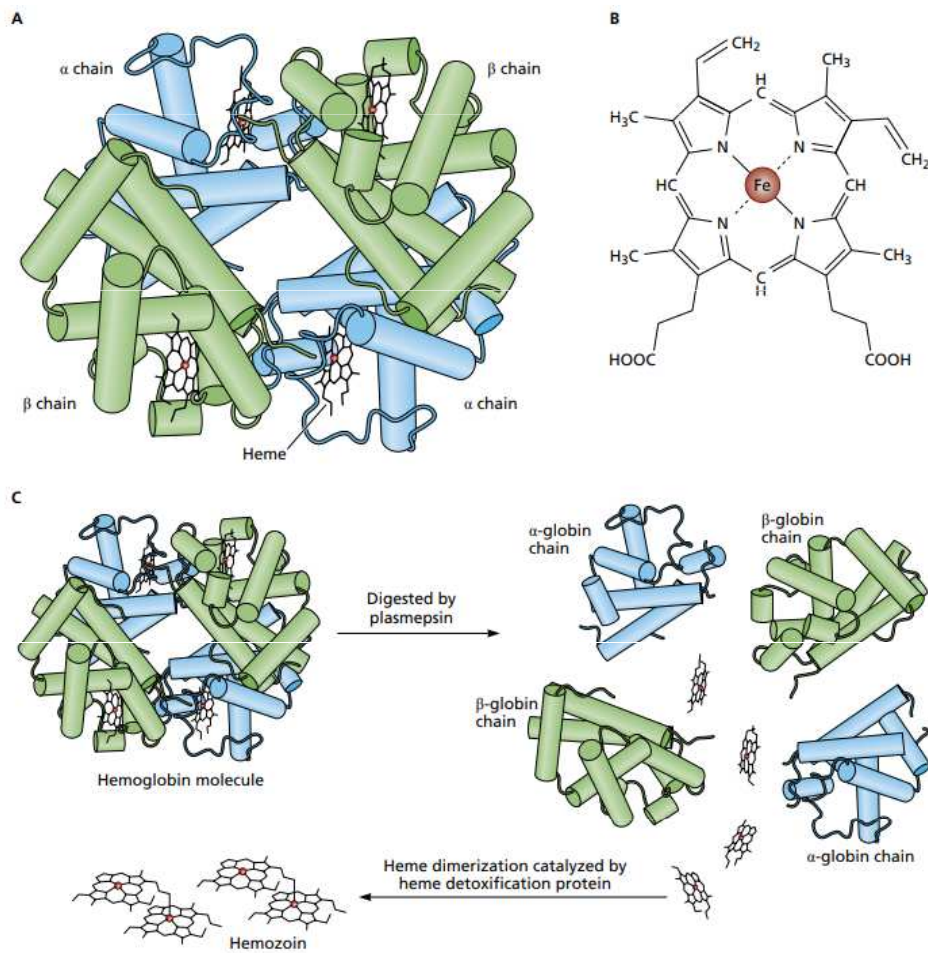
Sekvence akcí při trávení hemoglobinu



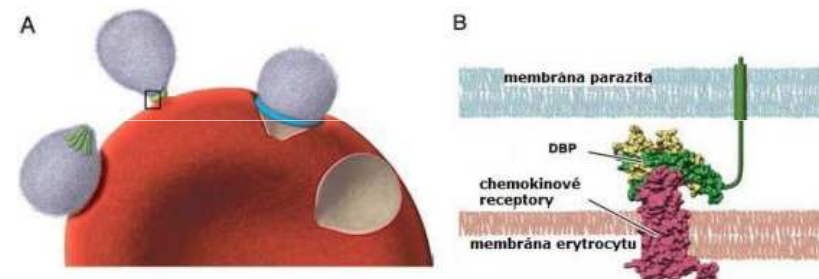
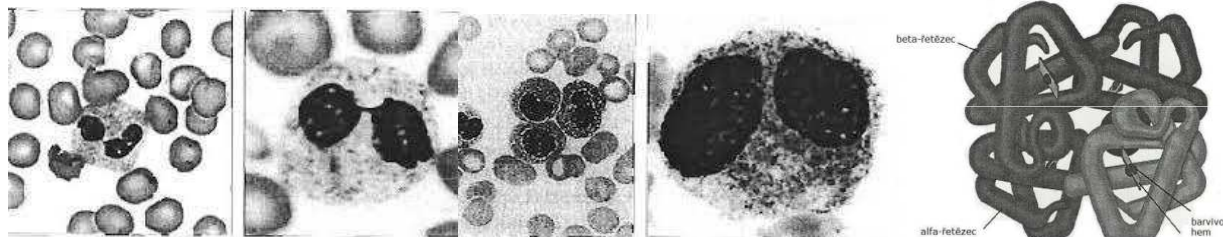
Souhrn aktivit v potravní vakuole malarických parazitů



Trávení hemoglobinu malarickými parazity

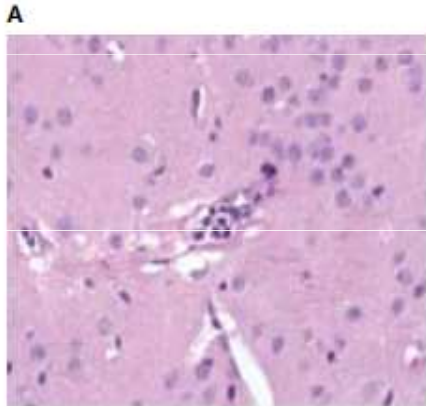


Hemozoin je produkován jako nerozpustný odpadní produkt a může být považován za skutečný toxin. Paradoxně, přesto, že je považován za toxický pro hostitelské buňky, je produkován parazitickým Plasmodiem, které tak zabraňuje svému usmrcení **hemem**, což je počáteční produkt vznikající rozpadem **hemoglobinu**. S postupující infekcí erytrocytů v hostiteli malarická Plasmodia pohlcují hemoglobin, který štěpí za vzniku aminokyselin. Tento proces je na počátku podporován proteázou s názvem **plasmepsin**. **Globin** je pak pomocí různých proteástráven. Plasmodium následně neutralizuje toxický **heme** tím, že z něj vytváří **hemozoin**. Tento proces může být příkladem vlivu toxinu na patogenezi v orgánech a buňkách hostitele může být proces degradace hemoglobinu na hemozoin: (A) – struktura hemoglobinu; (B) – struktura hemu; (C) – mechanismus navržený pro popis formování hemozoinu z Hemu.



Imunopatologie – důležitá součást patologie u malárie a schistosomiázy

Cerebrální forma malárie

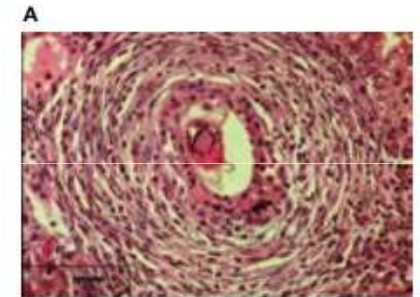


(A) Řez mozkiem člověka (vlevo), který umřel na **cerebrální formu malárie**. Tmavě zbarvené červené krvinky způsobují tzv. okluzi.

(B) **Mozek člověka**, na kterém jsou patrné **nekrotické změny** (tmavé části) v důsledku **cerebrální formy malárie**.

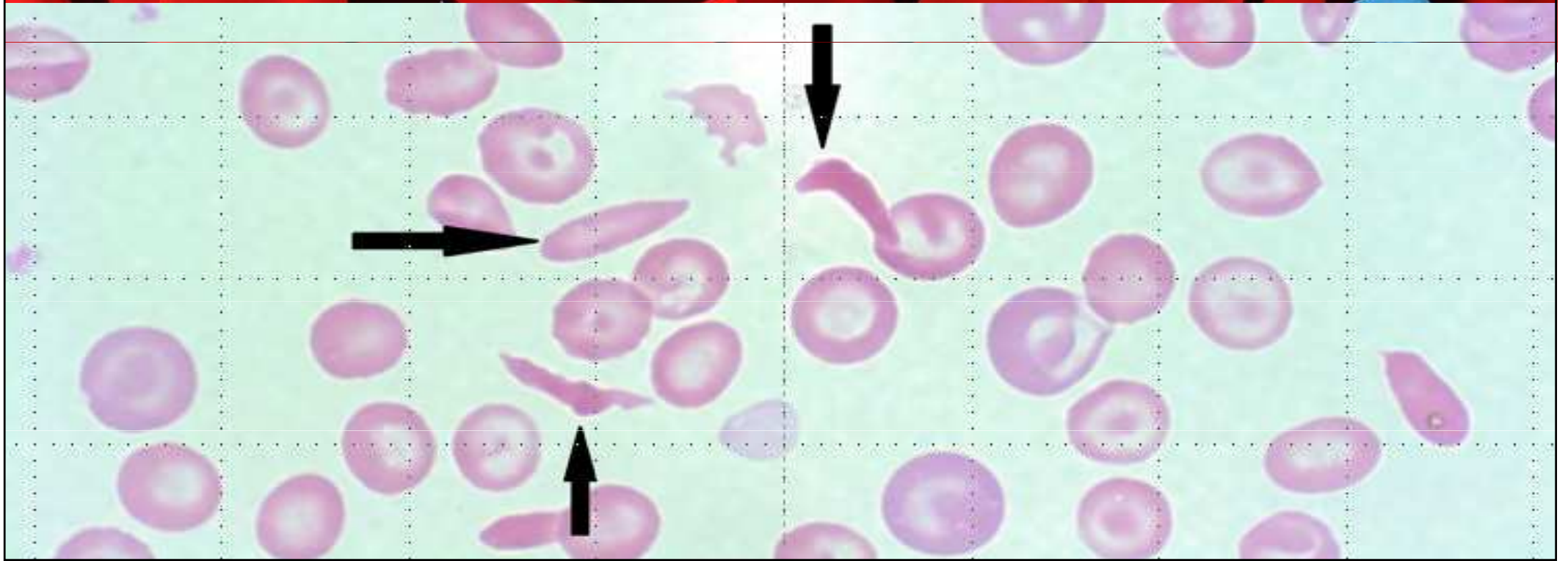
(A) **Granulom v játrech** působený vajíčky *Schistosoma mansoni*. Granulom se tvoří **kolem vajíčka** a je tvořen různými typy buněk: **T a B buňky, makrofágy, fibroblasty a eozinofily**. Všechny tyto buňky hrají důležitou roli při tvorbě granulomu a vše na **sebe vzájemně působí** především prostřednictvím **cytokinů**.

(B) **Chronická infekce a fibróza v jaterní tkáni** vedou k portální hypertensi v jejímž důsledku vzniká velké množství tekutiny v břiše, což je známo jako **ascitus**.

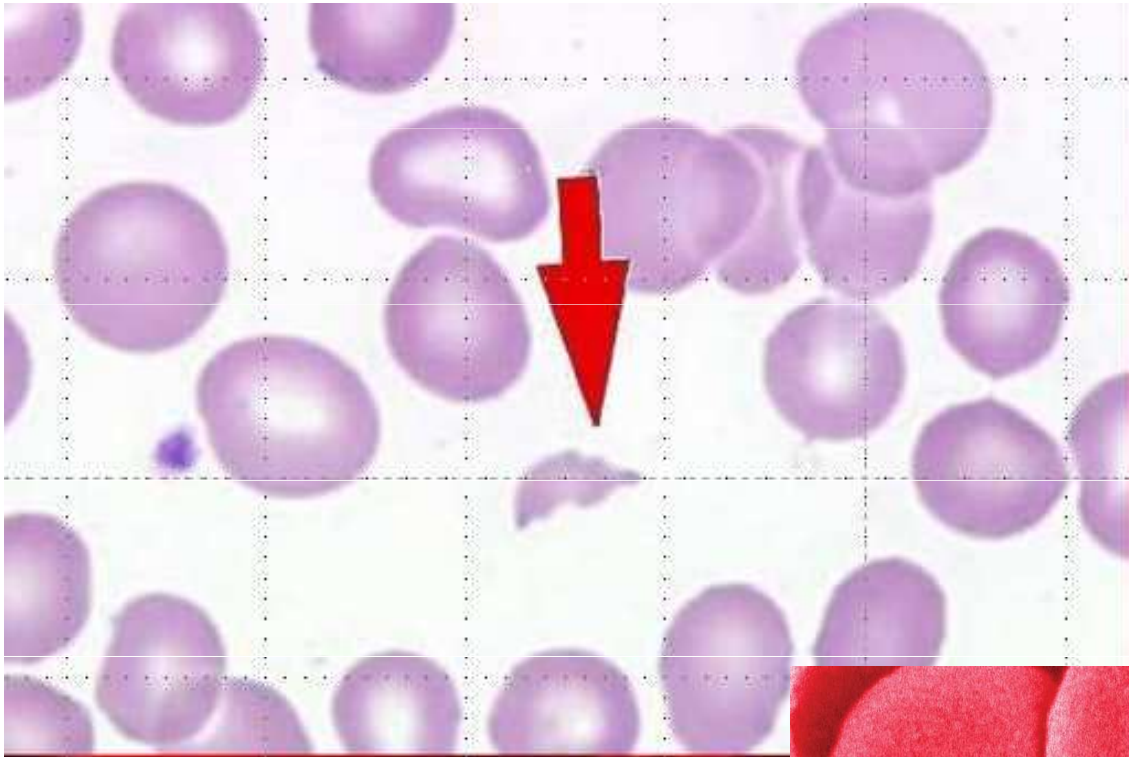


Co je to srpková anémie ?

Srpková anémie



Srpková anémie



Normal Red Blood Cell



Sickle Cell

KidsHealth® All rights reserved.

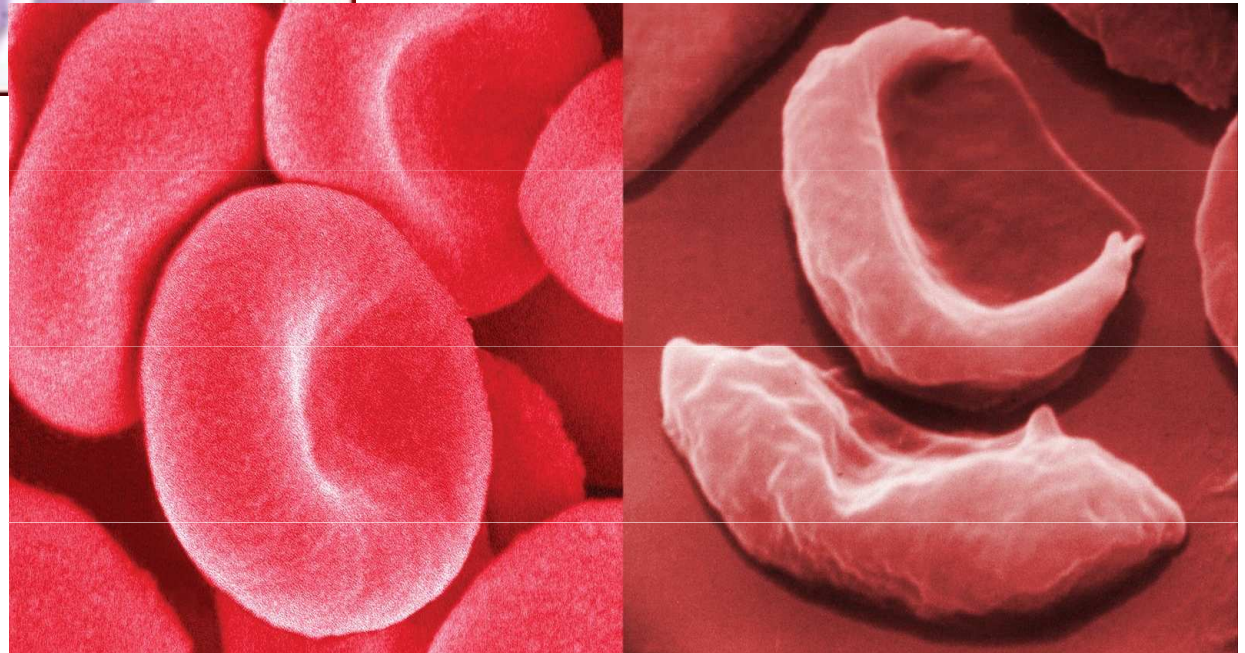
Sickle cell anemia



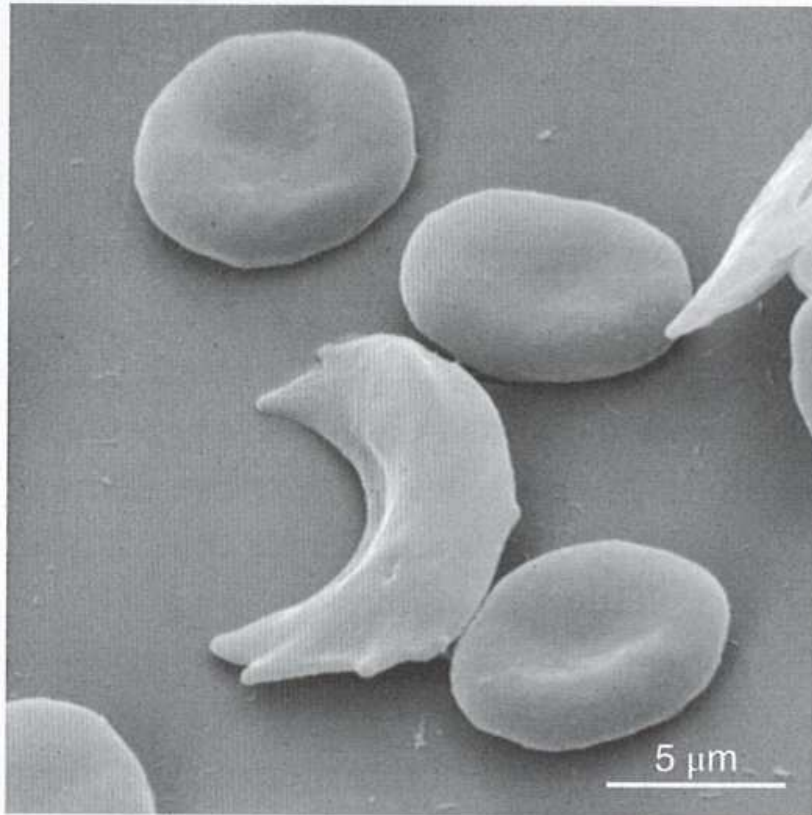
Normal red blood cells



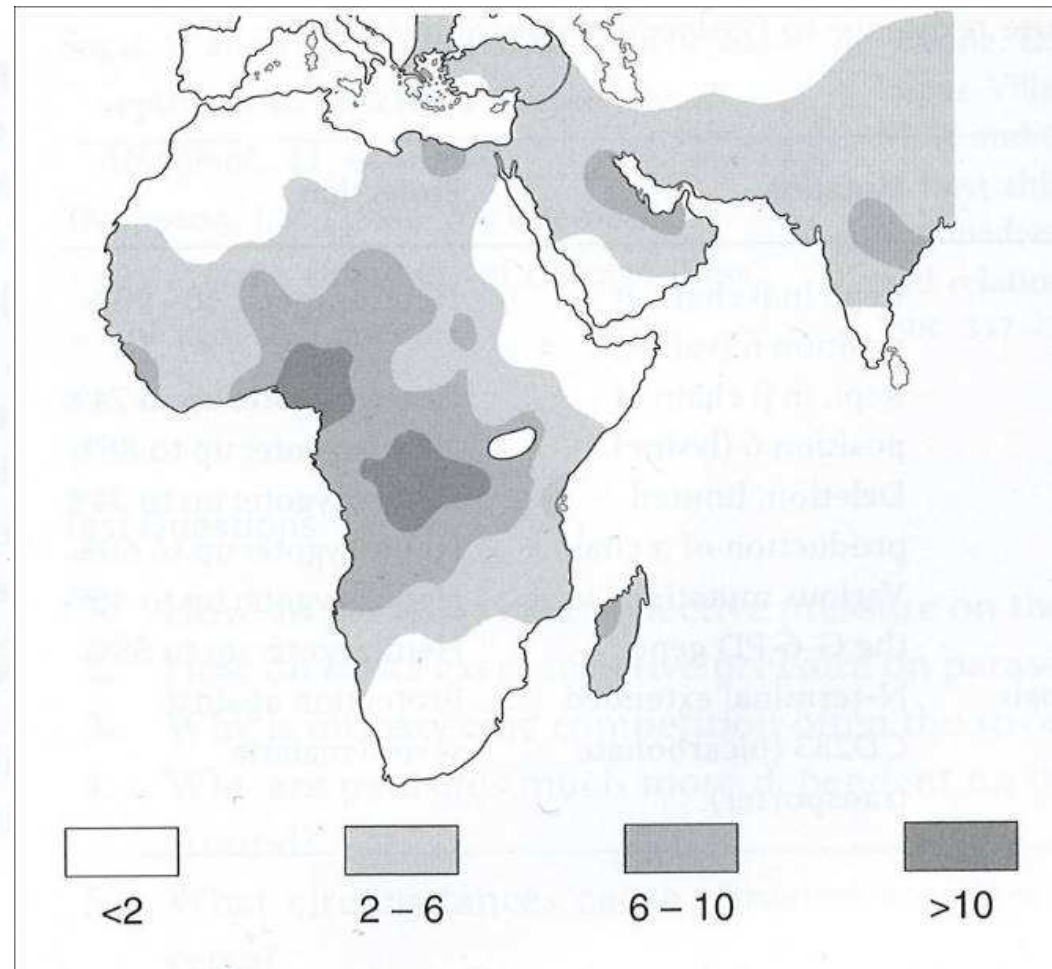
Sickle cell anemia



Malárie a srpková anémie



Erythrocyt se srpkovou anémií



Frekvence HbS alel (v%), distribuce srpkové anémie šířením *Plasmodium falciparum*

Srpkovitá anémie I

- Srpkovitá anémie je vrozené onemocnění patřící do skupiny **hemoglobinopatií**. Je charakterizována **tvorbou abnormálního hemoglobinu S** (Hb S nebo Hgb S). Hemoglobin je specializovaný železo obsahující protein, který se nachází v červených krvinkách (erytrocytech). Úkolem hemoglobinu je, že roznáší kyslík z plic do všech částí organismu, do všech tělesných tkání a buněk.
- **Hemoglobin je tvořen hemem** (část molekuly obsahující železo) a **globinovými řetězci** (bílkovinná část). Globinové řetězce jsou tvořeny aminokyselinami, stavebními kameny všech proteinů. Existuje několik typů globinových řetězců - alfa, beta, delta a gama.
- Hemoglobin zdravého člověka se skládá z:
 - Hemoglobin A** (Hb A): tvoří 95-98 % hemoglobinu dospělých.
 - Hemoglobin A2** (Hb A2): tvoří 2-3 % hemoglobinu dospělých.
 - Hemoglobin F** (HbF, fetální hemoglobin): tvoří 1-2 % hemoglobinu dospělých, Krátce po porodu je postupně nahrazován hemoglobinem A (HbA).

Srpková anémie

Disorders of RBC
SIZE

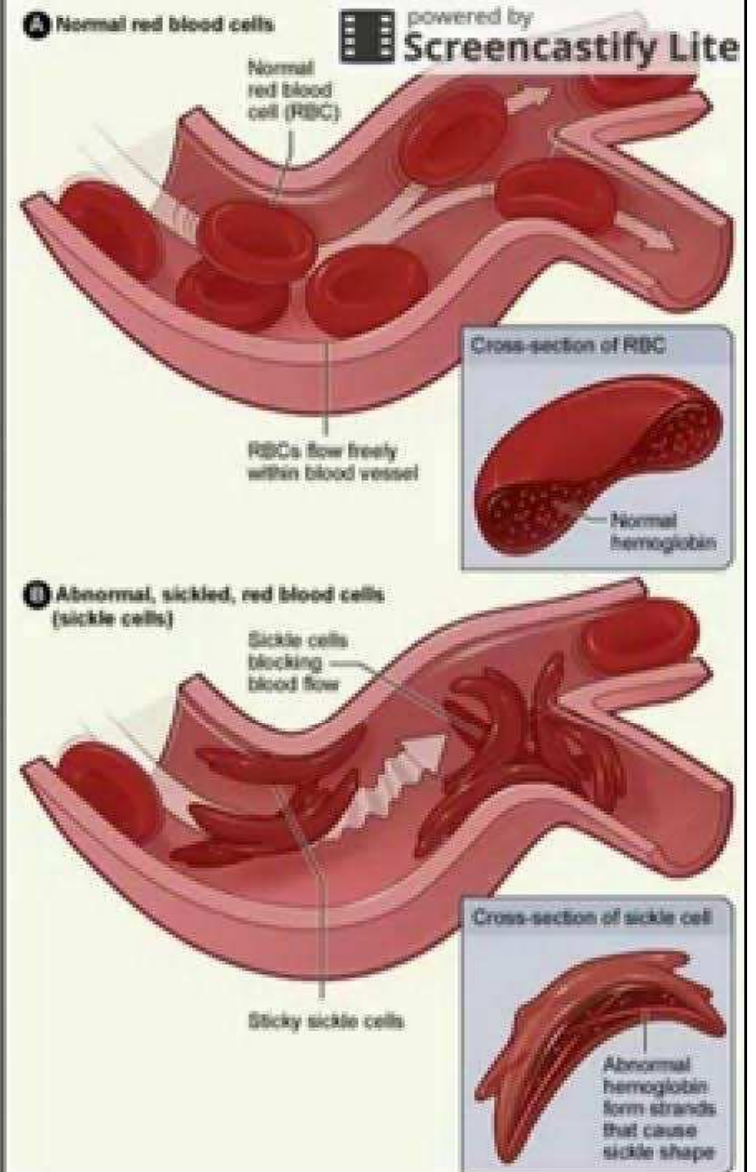
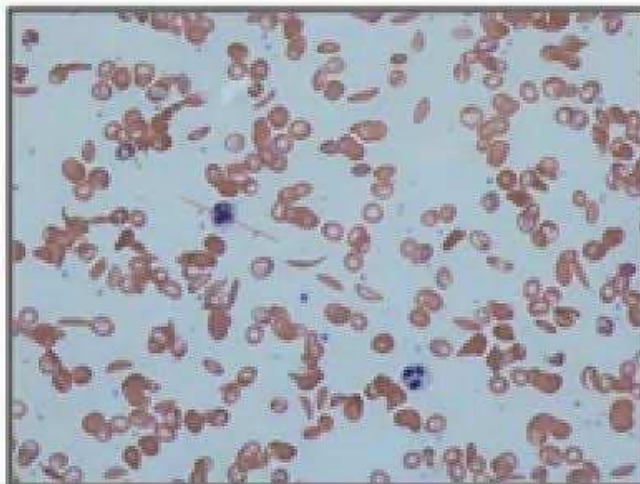
Disorders of RBC
COLOR

Disorders of RBC
SHAPE

Disorders of RBC
DISTRIBUTION

Miscellaneous
Disorders of RBC

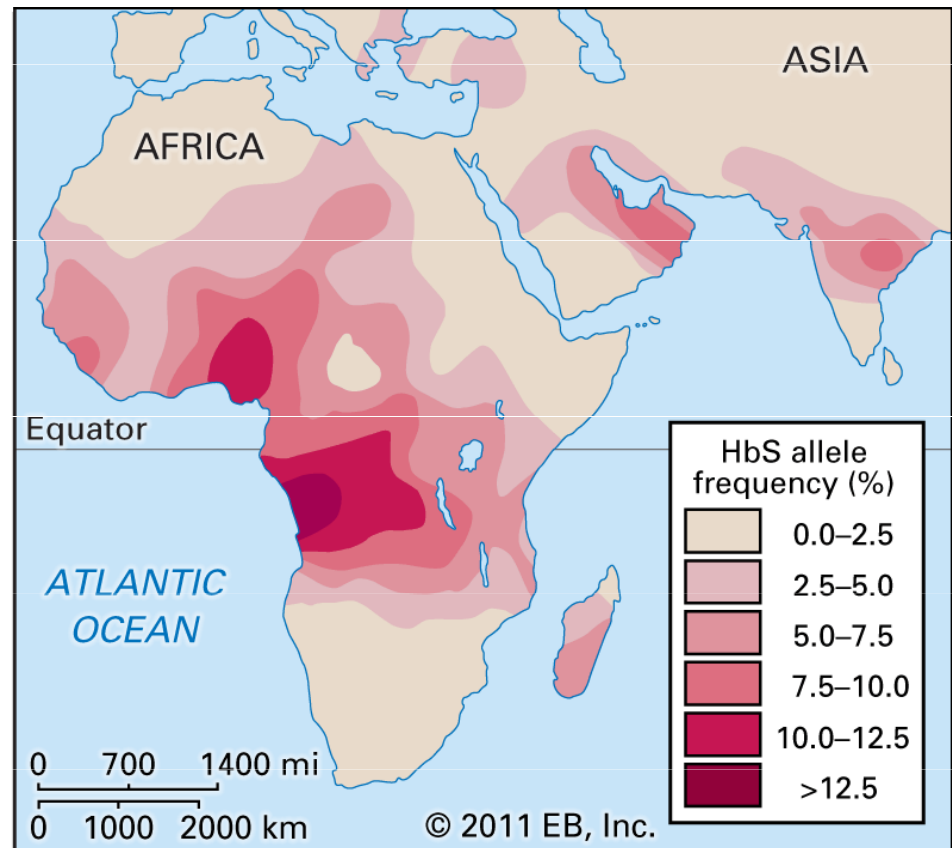
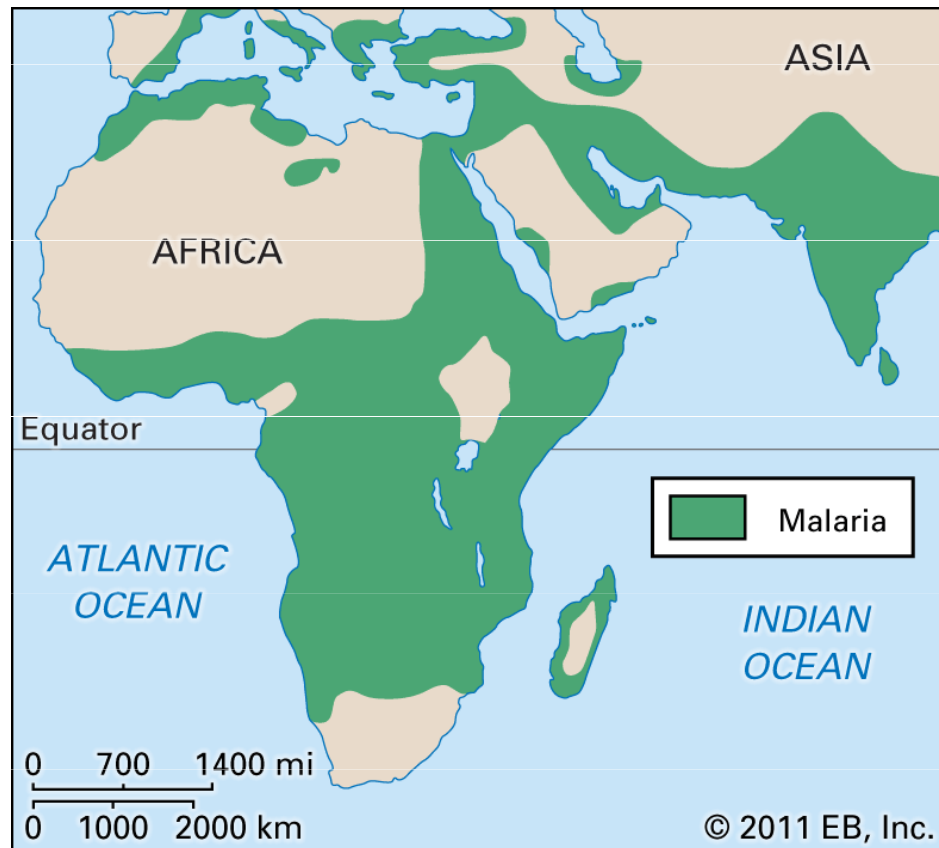
- Fragmenty červených krvinek spojeny se srpkovou anémií.
- Molekuly hemoglobinu s bodovou mutací mění kyselinu glutamovou na valin.
- Polymerizace Hb při nízkém pH a nízkém O₂ a vysoké teplotě.



Srpková anémie II

- **Hemoglobinopatie** – hemoglobiny jiné než Hb F a Hb A a A₂ – vznikají v důsledku **mutací genů kódujících hemoglobin**. Byly zjištěny a popsány stovky druhů hemoglobinopatií, Mezi nejčastěji se vyskytující hemoglobinopatie patří ty způsobené mutací beta globinových řetězců - HbS, H C, Hb D a Hb E.
- Člověk, který je nositelem jednoho zdravého genu a jednoho genu **Hb S (heterozygot)** je nazýván **přenašečem** (v anglické literatuře označován jako Sickle cell trait). **Přenašeč srpkovité anémie produkuje okolo 20-40 % hemoglobinu S a také dostatečné množství hemoglobinu A (přibližně 60 %)**, takže prakticky nemá žádné zdravotní obtíže. Poškozený gen pak může být nepozorovaně předán do další generace (dětem).
- Nositel dvou mutovaných genů – Hb S – je nazýván **homozygot**. Není schopen produkovat normální hemoglobin A, **tvorí v 80–100 % pouze Hb S** a má klinické projevy **srpkovité anémie**.

Porovnání rozšíření srpkové anémie a malárie v Africe

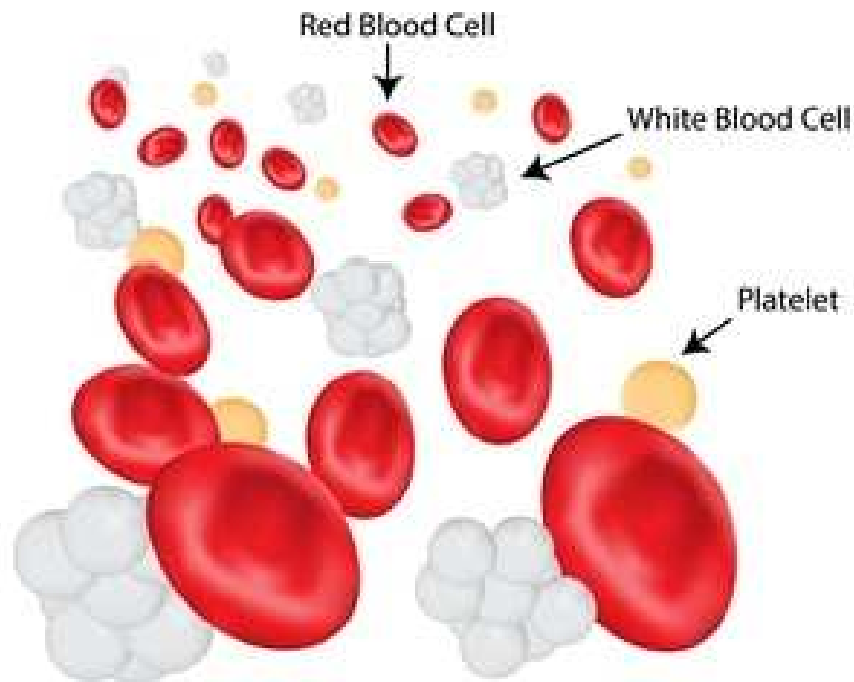


Srpkovitá anémie II

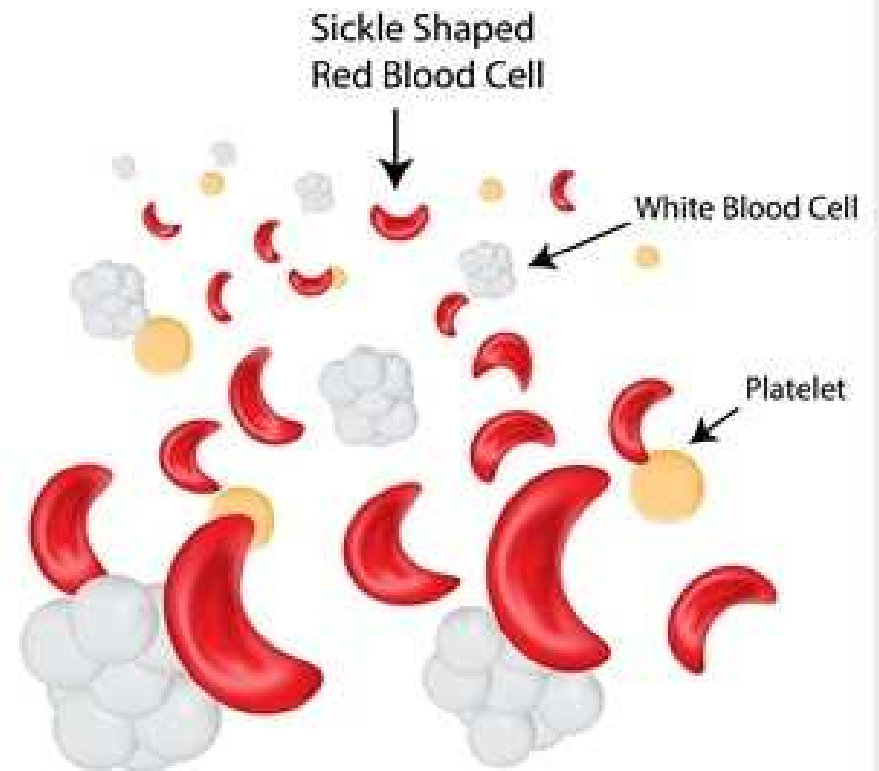
- Příznaky a komplikace srpkovité anémie se také mohou projevit u lidí, kteří mají jeden gen pro srpkovitou anémii a jeden mutovaný gen pro jiný druh hemoglobinopatie (dvojitý heterozygot) – např. hemoglobin C a talasémii. Lidé se dvěma geny Hb S (SS) a ti s jedním genem HbS a jedním genem hemoglobinopatie (SC, S beta talasémie, SD, SoArab) jsou skupinou nazývanou v anglické literatuře Sickle cell disease.
- **Mutace hemoglobinu S** vede k tvorbě méně rozpustného (tekutého) hemoglobinu. Po uvolnění kyslíku ve tkáních **dochází k polymerizaci hemoglobinu a následné změně tvaru erytrocytu z diskovitého na typický srpkovitý**. Tento srpkovitý tvar **omezuje hladký průchod erytrocytu tělem, erytrocyty se mohou shlukovat a ucpávat drobné cévy a tím vést k poškození tkání**. Když tyto srpkovité erytrocyty **doputují do plic, jsou vystaveny kyslíku a mohou změnit svůj tvar zpět na diskovitý**. Opakované srpkovatění vede k poškození erytrocytu a srpkovitý tvar se stává trvalý.

Srpková anémie

Normal



Sickle Cell Anemia

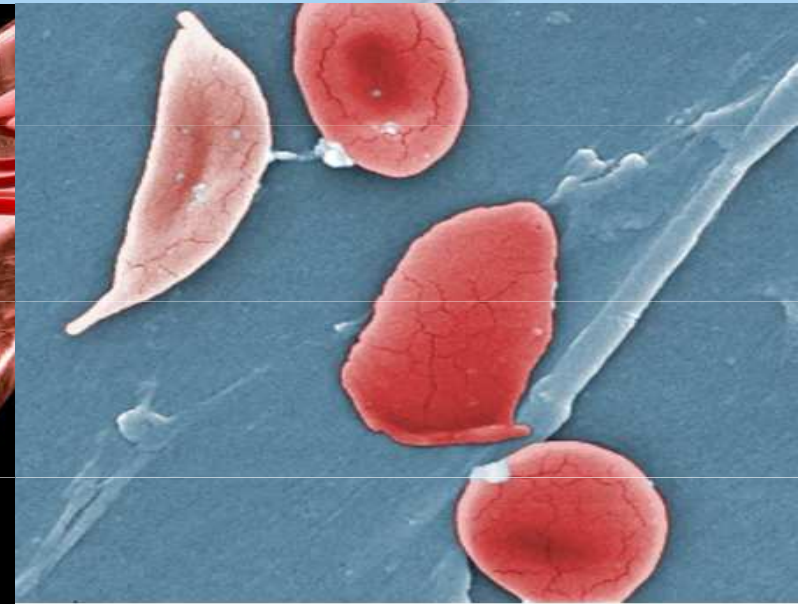
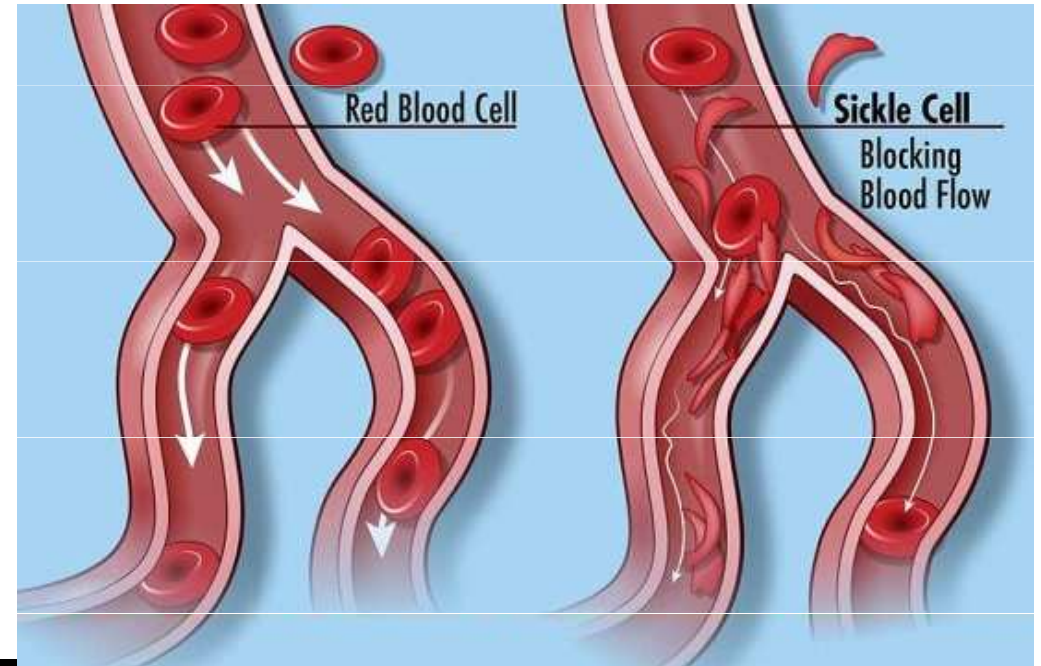
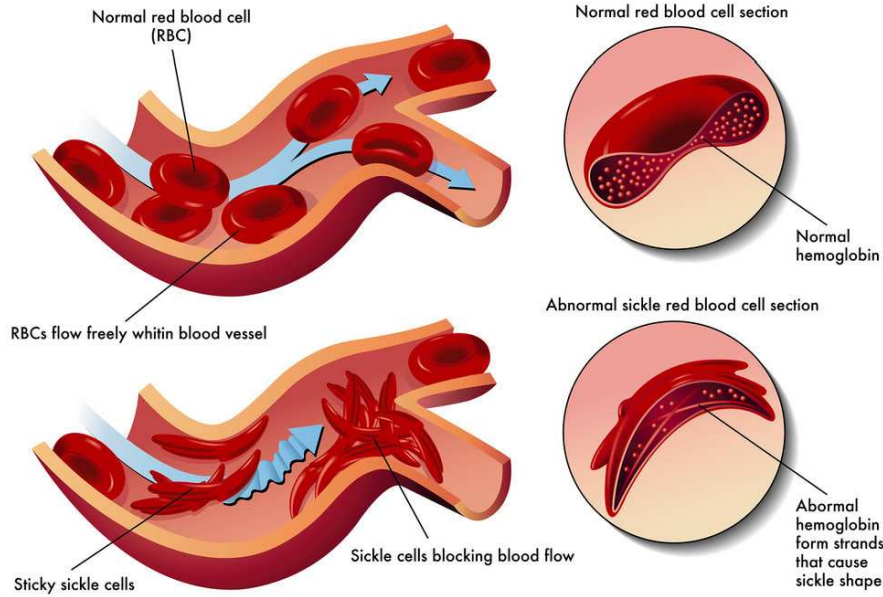


Srpková anémie IV

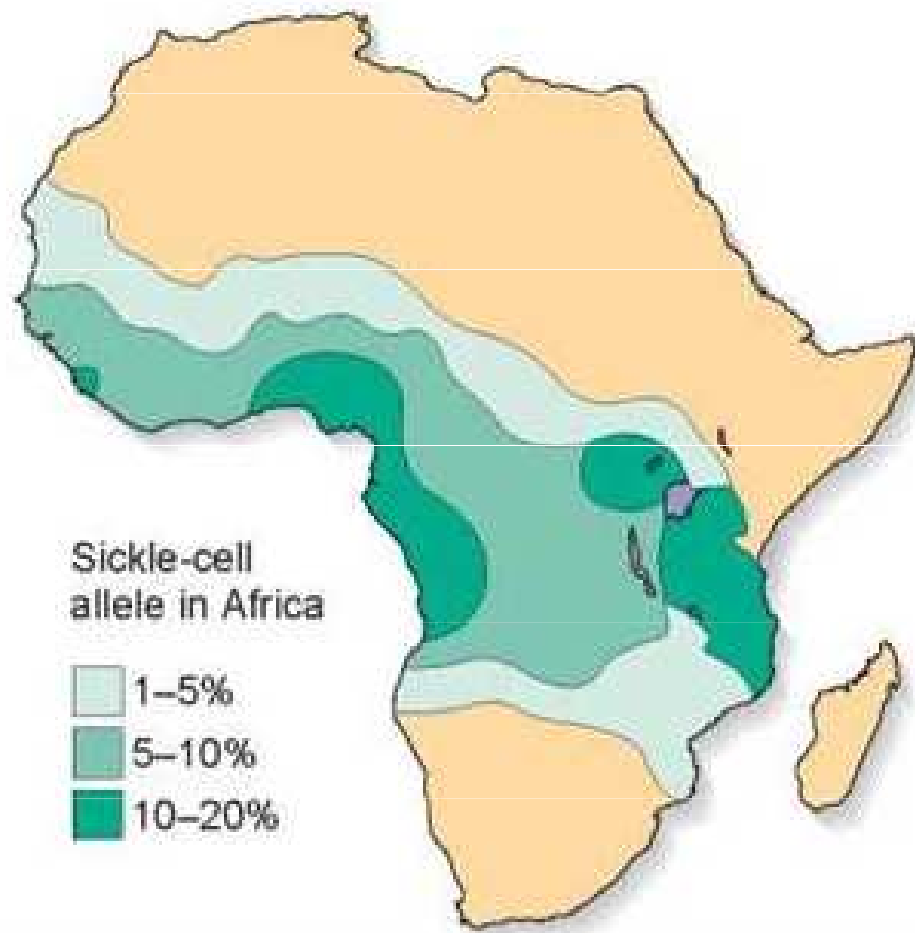
- **Srpkovité erythrocyty** mají celkově **kratší životnost - cca 10–20 dní oproti 120 dnům** délky života normálních erythrocytů. Aby organismus nahradil ztráty, musí produkovat více erythrocytů a také rychleji. Do krevního oběhu se pak **dostávají i méně zralé erythrocyty, retikulocyty (retikulocytóza)**. Pokud **tělo není schopno** zvýšit tvorbu erythrocytů, **prohloubí se anémie**. Tato anémie patří do skupiny hemolytických anémií. Erythrocyty jsou oproti normálním erythrocytům menší (mikrocytóza).
- **Výskyt srpkovité anémie se značně překrývá s oblastí výskytu malárie. Heterozygotní nosičství** totiž poskytuje značnou výhodu – jedinci jsou **odolnější vůči nákaze malárií**.

Srpková anémie

Sickle-Cell Anemia



Porovnání rozšíření srpkové anémie a druhu *P. falciparum*

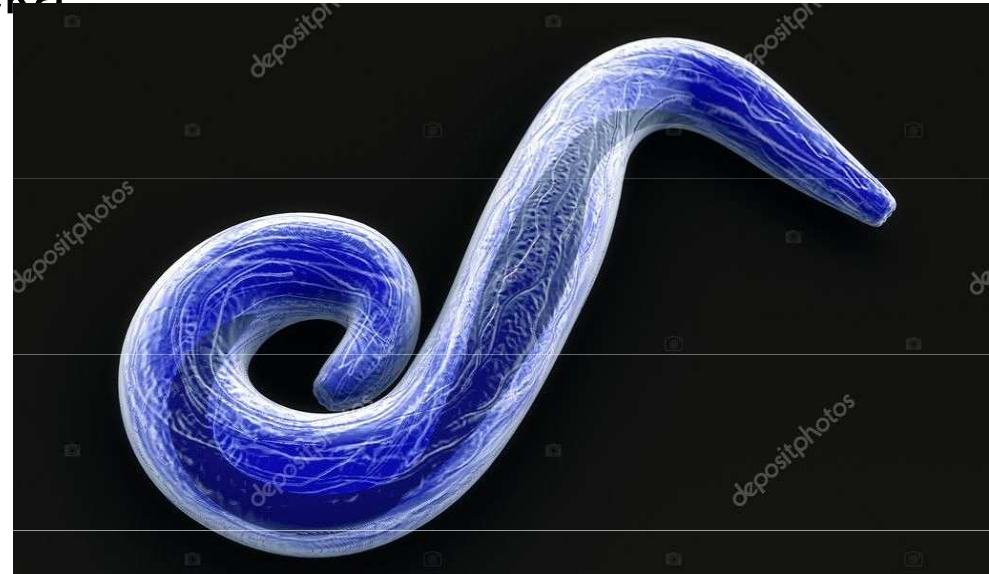


Proč je *Plasmodium falciparum* nejvíce
nebezpečné ?

Co je cerebrální forma malárie ?

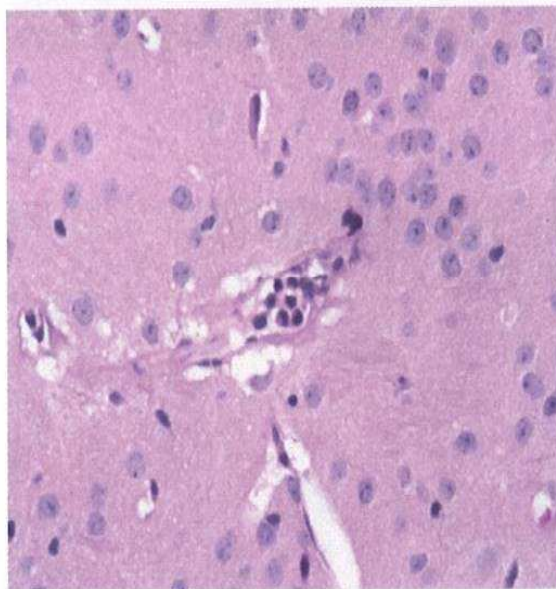
Plasmodium falciparum

Plasmodium falciparum (česky někdy **zimnička tropická**) je vnitrobuněčný parazitický prvok. Jedná se o původce tropické malárie, která má podle **Světové zdravotnické organizace WHO** ročně na svědomí více než **400 000 lidských životů** především v oblastech Asie, jihovýchodní Afriky a Amazonie. Plasmodium bylo objeveno 6. listopadu 1880 francouzským lékařem Alphonsem Laveranem ve městě Constantine (Alžírsko) při studiu krevních preparátů vojáků z cizineckých legií. Jedná se o neivíce patogenní zimničku člověka.

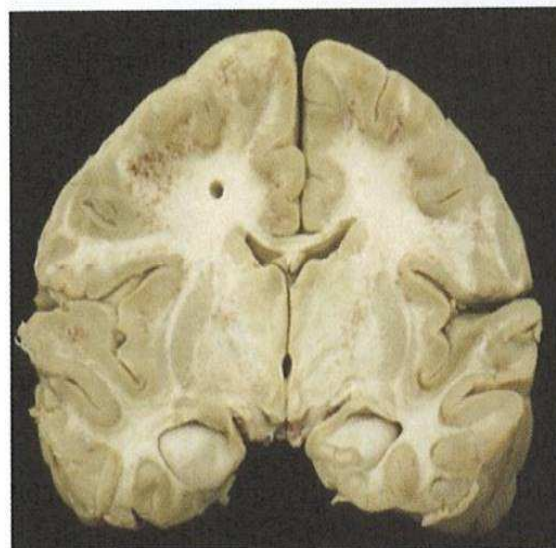


Cerebrální malárie

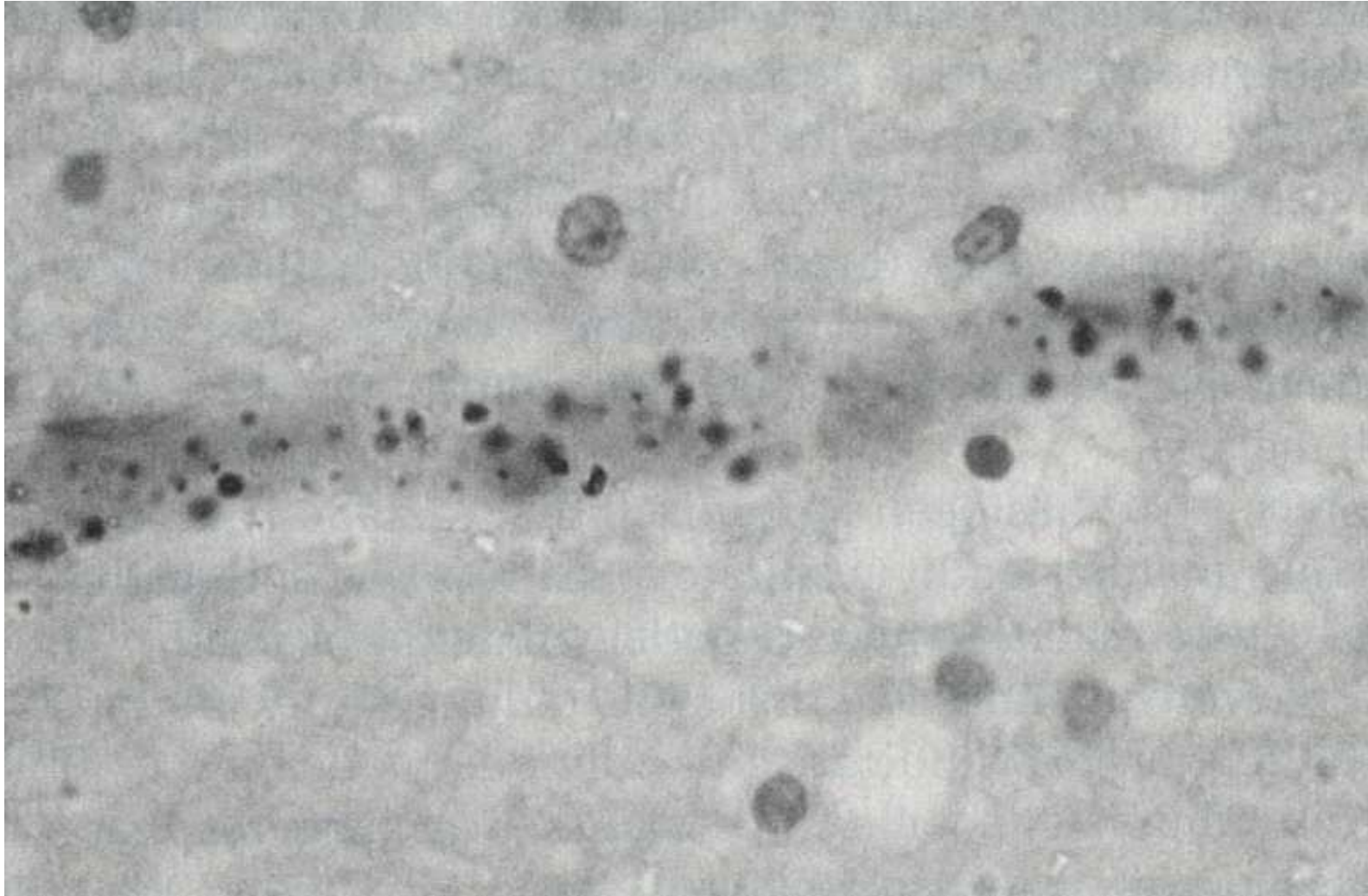
A



B

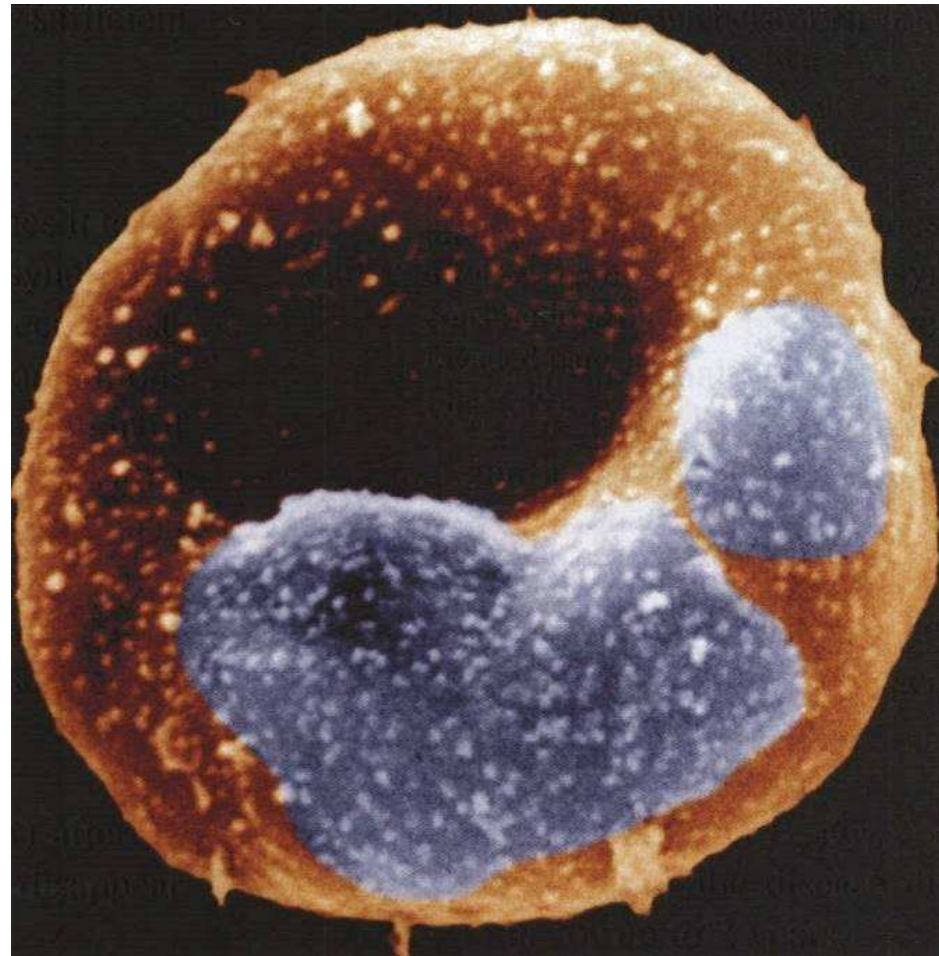
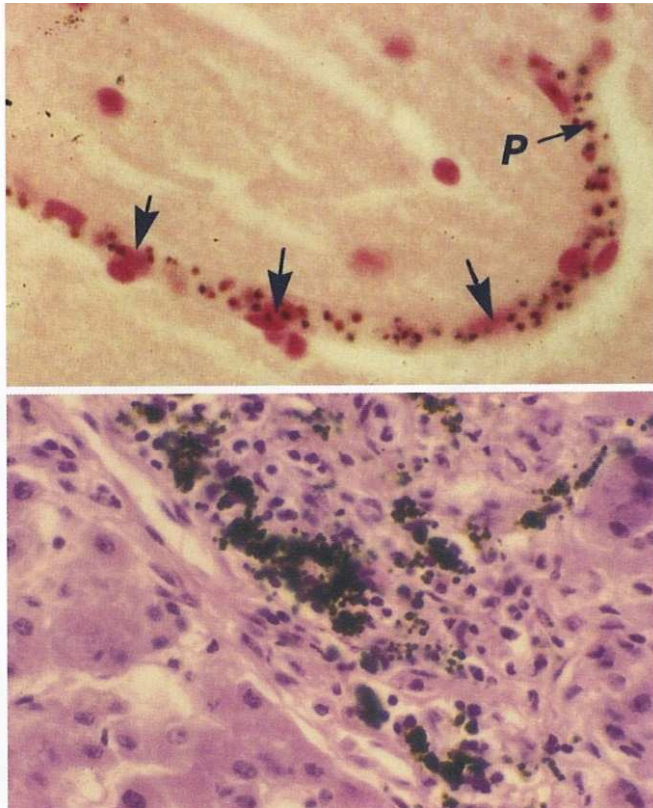


Řez mozkiem pacienta s cerebrální formou malárie



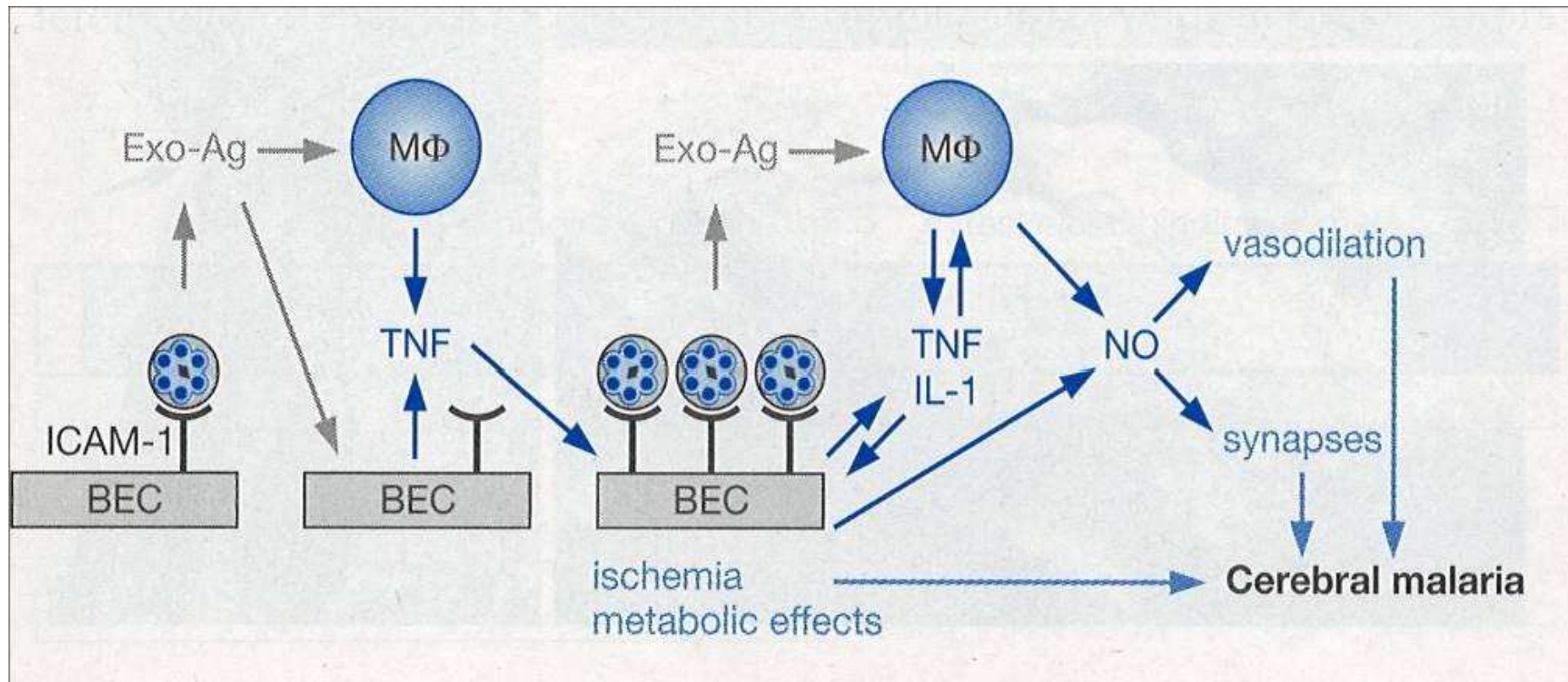
Kapilára je vyplněná napadenými erytrocyty, což dokládají početné granule hemozoinu. Relativně slabý zánět je důsledkem adherence napadených erytrocytů.

Mikrofoto řezu kapilárou ucpanou buď erytrocytem obsahujícím pigment (P) a nebo pigmentem uvolněných z rozpadlých erytrocytů.



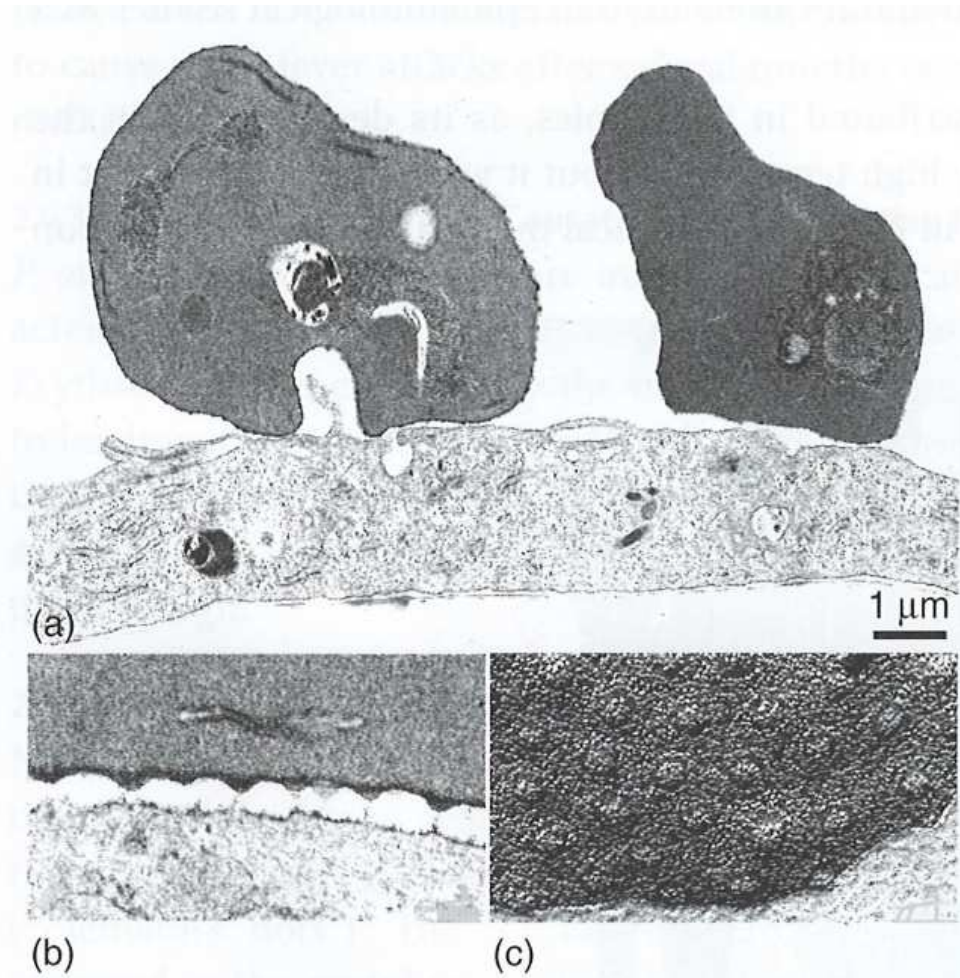
Erytrocyt napadený 2 schizonty *P. falciparum* (modře). Bílé skvrny = „knobs“ důsledek invaze

Model znázorňující možné mediátory cerebrální malárie



Cytoadherence napadených erytrocytů k mozkovým endothelialním buňkám (BEC) a uvolnění exoantigenů (Exo-Ag) může stimulovat BEC a imunitní efektorové buňky např. makrofágy (M ϕ) k produkci cytokinů. Tyto cytokiny jako Tumor Necrosis Factor (TNF) mohou vést ke zvýšené expresi receptorů endothelialních buněk (např. ICAM-1) a vyvolání zvýšené cytoadherence napadených erytrocytů. Velký počet navázaných erytrocytů může vést k vaskulární blokaci, hypoxie, a má lokální metabolický efekt (e.g. hypoglykemia, lactic acidosis). TNF je rovněž znám jako stimulátor oxidu dusíku (NO), což může vést k ovlivnění neurálních funkcí interferujících s neurotransmitery a to vede k vasodilataci.

Cytoadherence *Plasmodium falciparum*



- (a) Dva erythrocyty adherují k endoteliální buňce, (b) větší zvětšení (a),
(c) SEM foto „knobs“ na povrchu infikovaného erythrocytu.

Schéma cytoadherence erytrocytů infikovaných *Plasmodium falciparum*

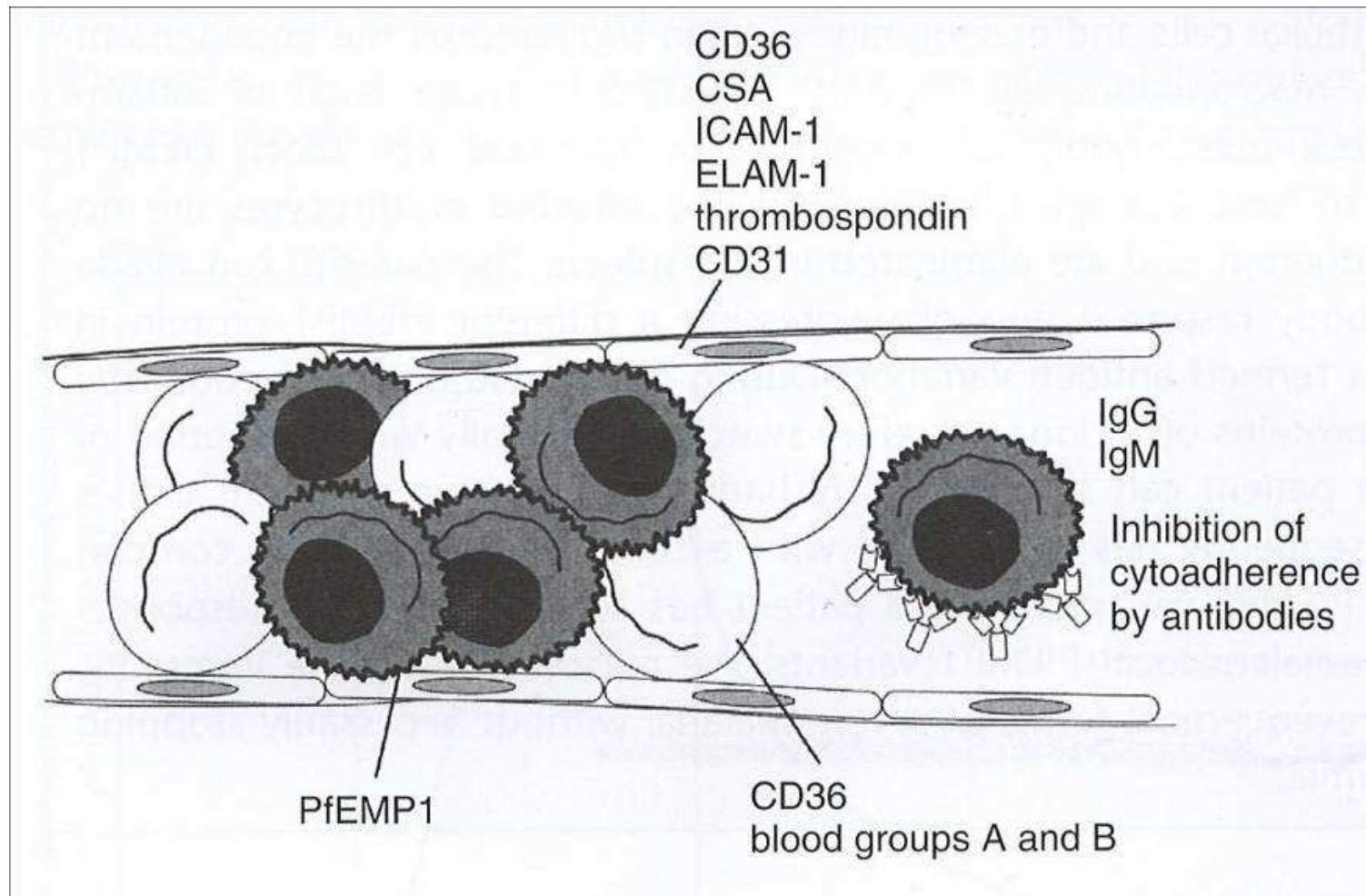
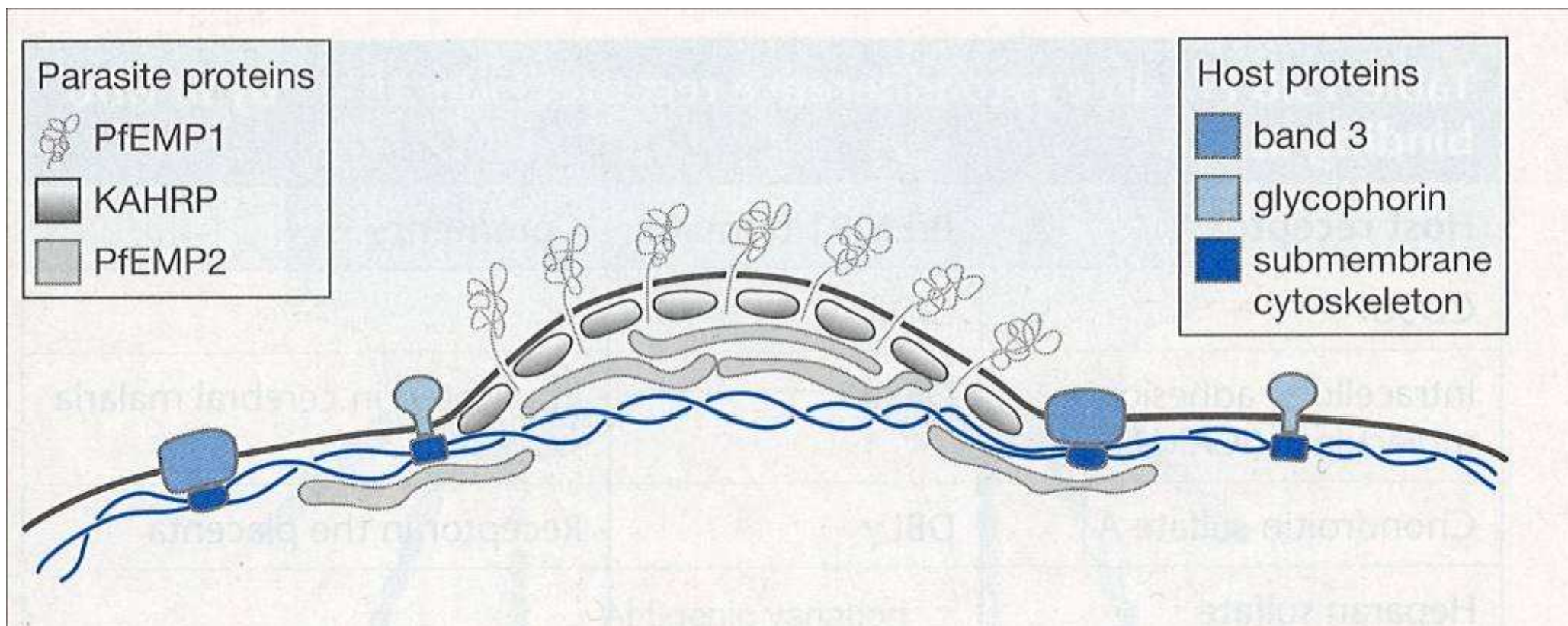


Schéma struktury tzv. „knobs“



Parazitární proteiny jsou asociovány s tzv. „knobs“ , které jsou na povrchu napadených erytrocytů. Tyto proteiny pravděpodobně způsobují změnu v organizaci submembránových proteinů cytoskeletu erytrocytu a jsou důležité při cytoadherenci napadených erytrocytů k hostitelské endoteliální buňce.

Cytoadherence u *Plasmodium falciparum*



Cytoadherence u *Plasmodium falciparum*



Knobs u erythrocytu infikovaného *Plasmodium falciparum*

Alterace ultrastruktury hostitelských erytrocytů malarických parazitů

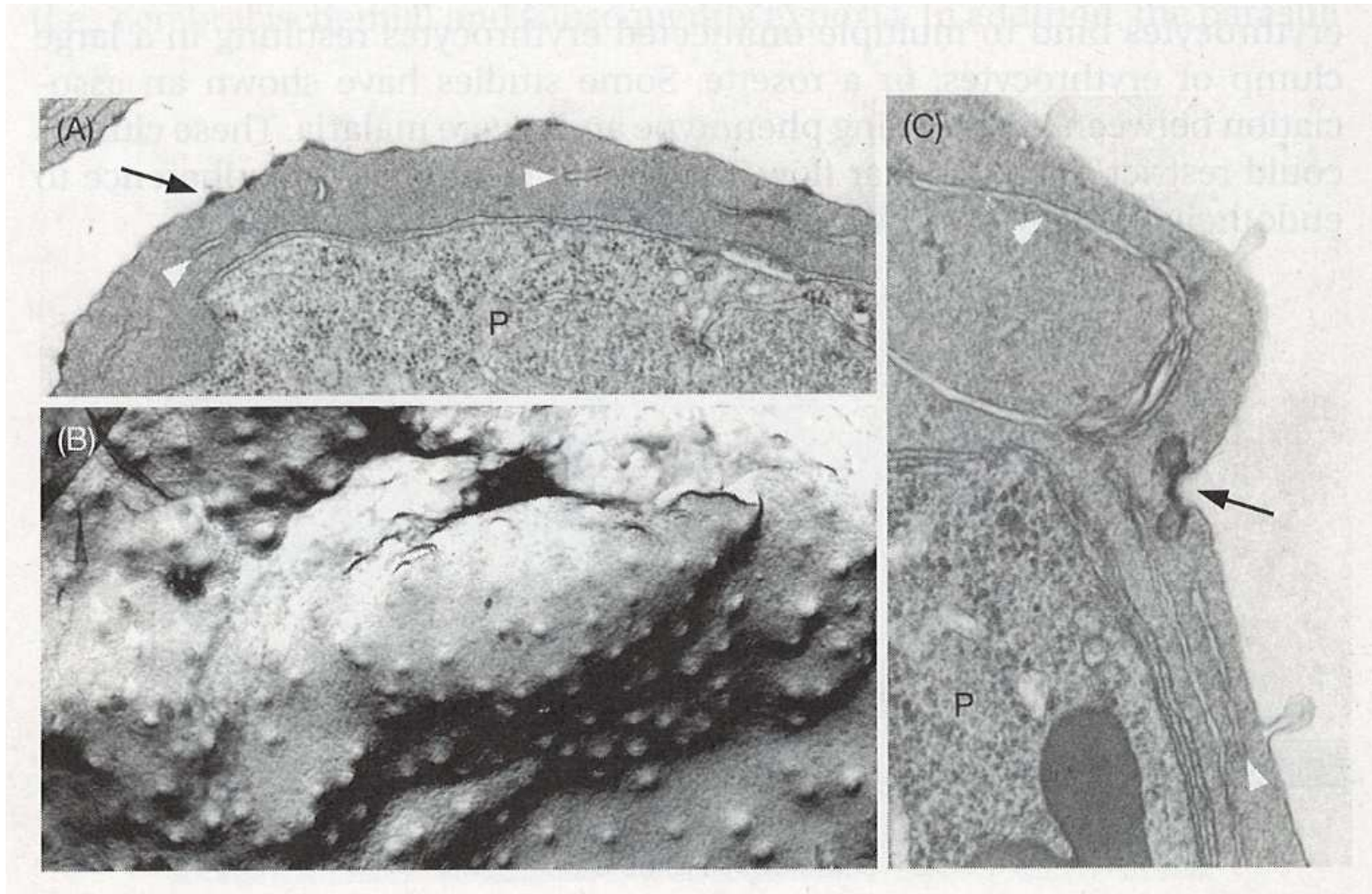


Figure 15.7 Ultrastructural alterations of the host erythrocyte by the malaria parasite.

(A) A *P. falciparum*-infected erythrocyte showing knobs (one of several denoted with black arrow) and Maurer's clefts (white arrowheads) within the erythrocyte cytoplasm. (B) A carbon replica of a *P. falciparum*-infected erythrocyte showing the distribution of knobs protruding from the erythrocyte surface. (C) A *P. vivax*-infected erythrocyte showing caveola-vesicle complexes (black arrow) and membrane-bound clefts in erythrocyte cytoplasm (white arrowheads). (Electron micrographs kindly provided by H. Norbert Lanners.)

Cerebrální forma malárie

Table 15.7 Cerebral malaria

Complication of severe falciparum malaria

A diffuse encephalopathy with loss of consciousness

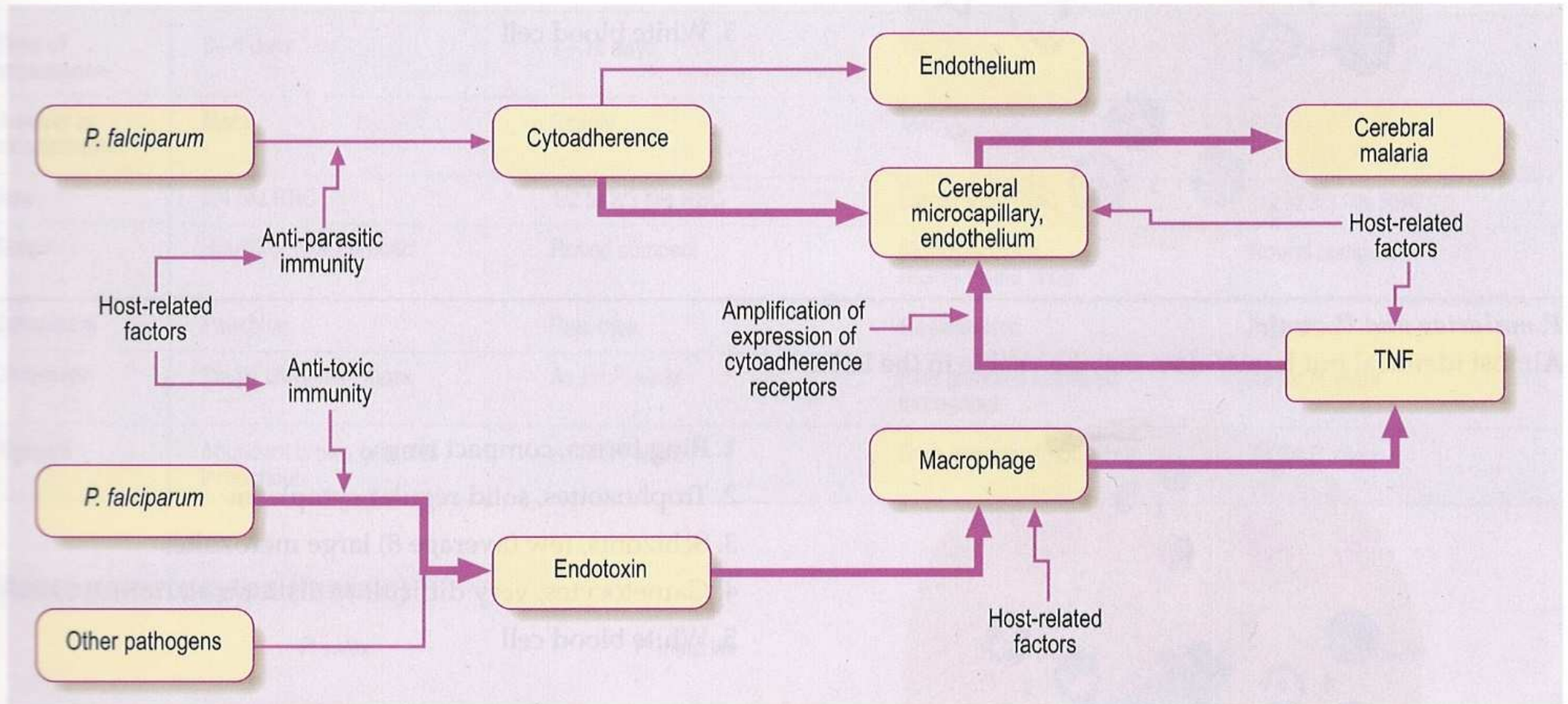
Consciousness ranges from stupor to coma

Onset can be gradual or rapid

Unresponsive to pain, visual, and verbal stimuli

Associated with sequestration in cerebral microvasculature

Posloupnost dějů vedoucích k cerebrální formě malárie



Sequence of events leading to cerebral malaria

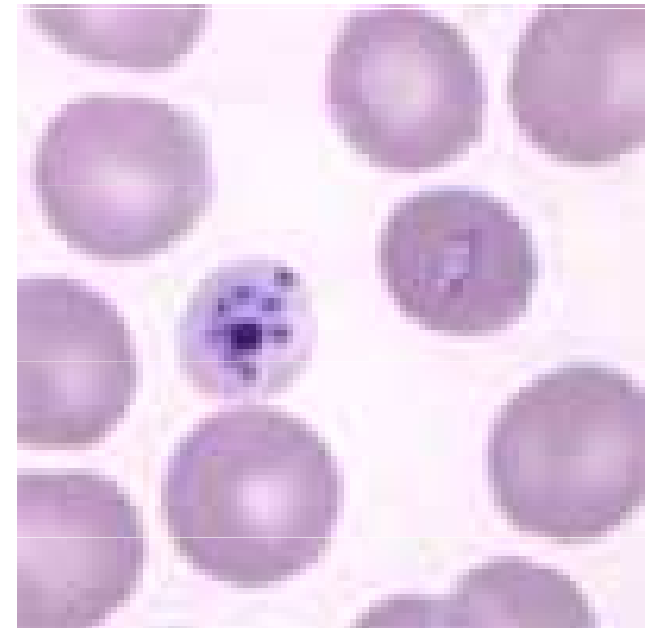
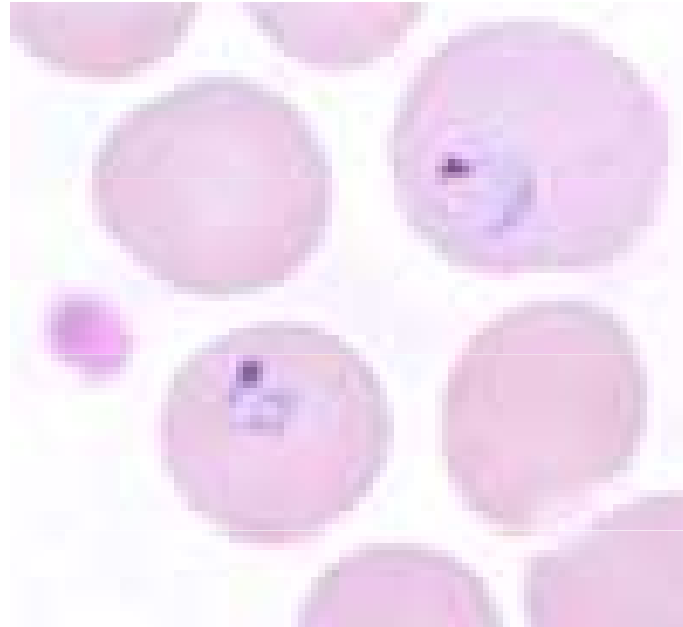
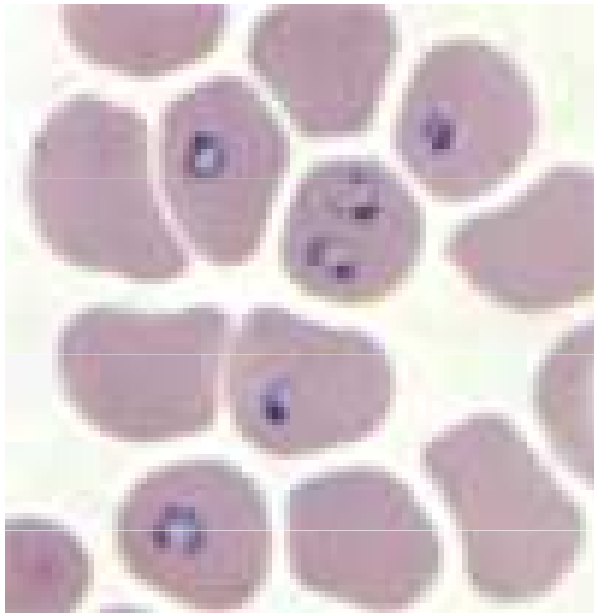
Jak se malárie diagnostikuje ?

Diagnostika malárie

- Malárie se diagnostikuje **pomocí rychlého testu** nebo ověřením **přítomnosti parazita ve vzorku krve** pod mikroskopem. Rychlé testy nicméně nejsou vždy k dispozici, mikroskopie není pokaždé jednoznačná, a proto je na řadě míst **stále běžná diagnóza na základě symptomů**.
- Ta bohužel může **vést k nesprávnému rozpoznání nemoci a zahájení nevhodné léčby**. To buď vede ke zbytečnému utrpení a úmrtím **pacientů s malárií** anebo naopak k **nadužívání antimalarik a jejich plýtvání**.

Morfologie a diagnostika:

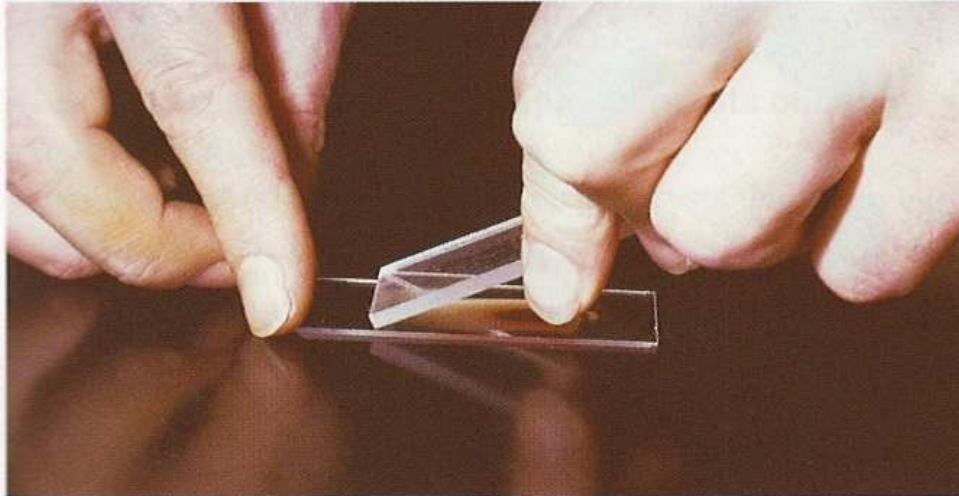
1. nález cizopasníků v krevním roztěru
2. klinické příznaky onemocnění
3. serologické testy prokazující protilátky
4. průkaz DNA příslušného druhu Plasmodium v krvi
5. současný výskyt parazita v malarické oblasti



Diagnostika

- Mikroskopické vyšetření krve (roztěr)
- RDT – Rapid Diagnostic Test – antigeny
- Molekulární diagnostika – PCR
- Serodiagnostika
- Kultivace – hlavně ve výzkumu
- Klinické příznaky onemocnění

Příprava krevního roztěru



121

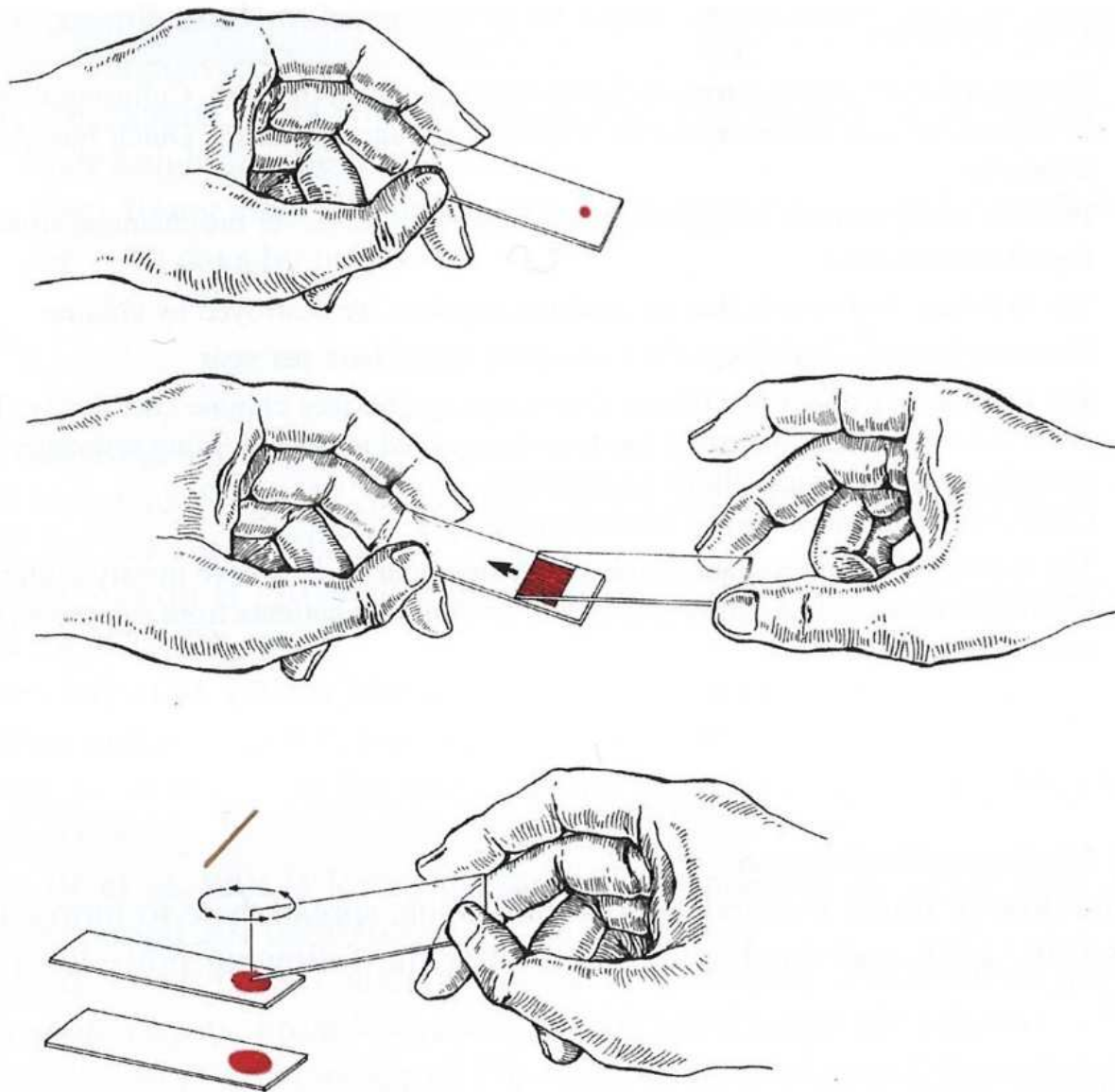


122

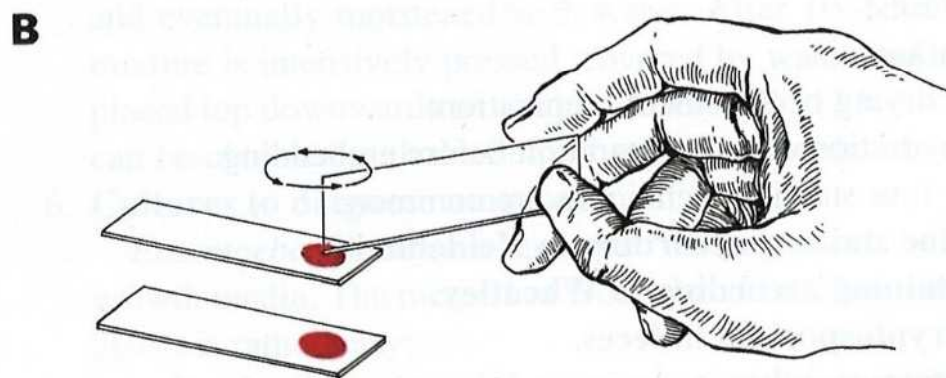
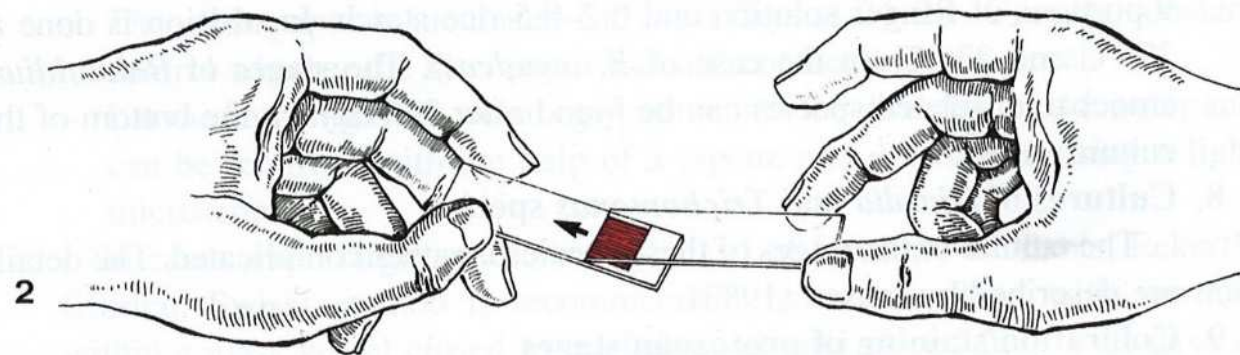
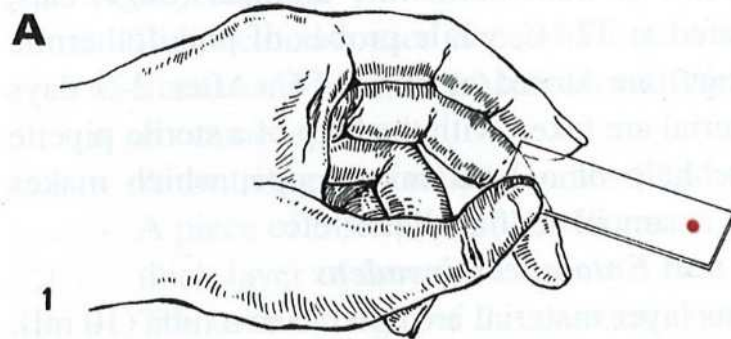
121 & 122 Preparation of thick and thin blood films

Although a number of rapid diagnostic tests such as those shown in **123** and **124**, as well as polymerase chain reaction (PCR) are becoming widely available, the 'gold standard' diagnosis of malaria is still based primarily on the recognition of parasites in well-prepared thick and thin blood films stained with a Romanowsky stain (Giemsa, Leishman, Field, etc.) at pH 7.2–7.4. A small drop of blood from a finger or ear is placed on a clean slide. The thin film is made by pulling a second slide away from the drop (**121**, left). A thick film is made by spreading two or three larger drops on a slide, then spreading them out with the corner of a second slide. The thick smear should still be sufficiently transparent to see print through it, as shown here (**122**, right). Sophisticated diagnostic tools such as *Plasmodium*-specific DNA probes are of value mainly for epidemiological surveys but are of little value in diagnosing malaria in individual patients.

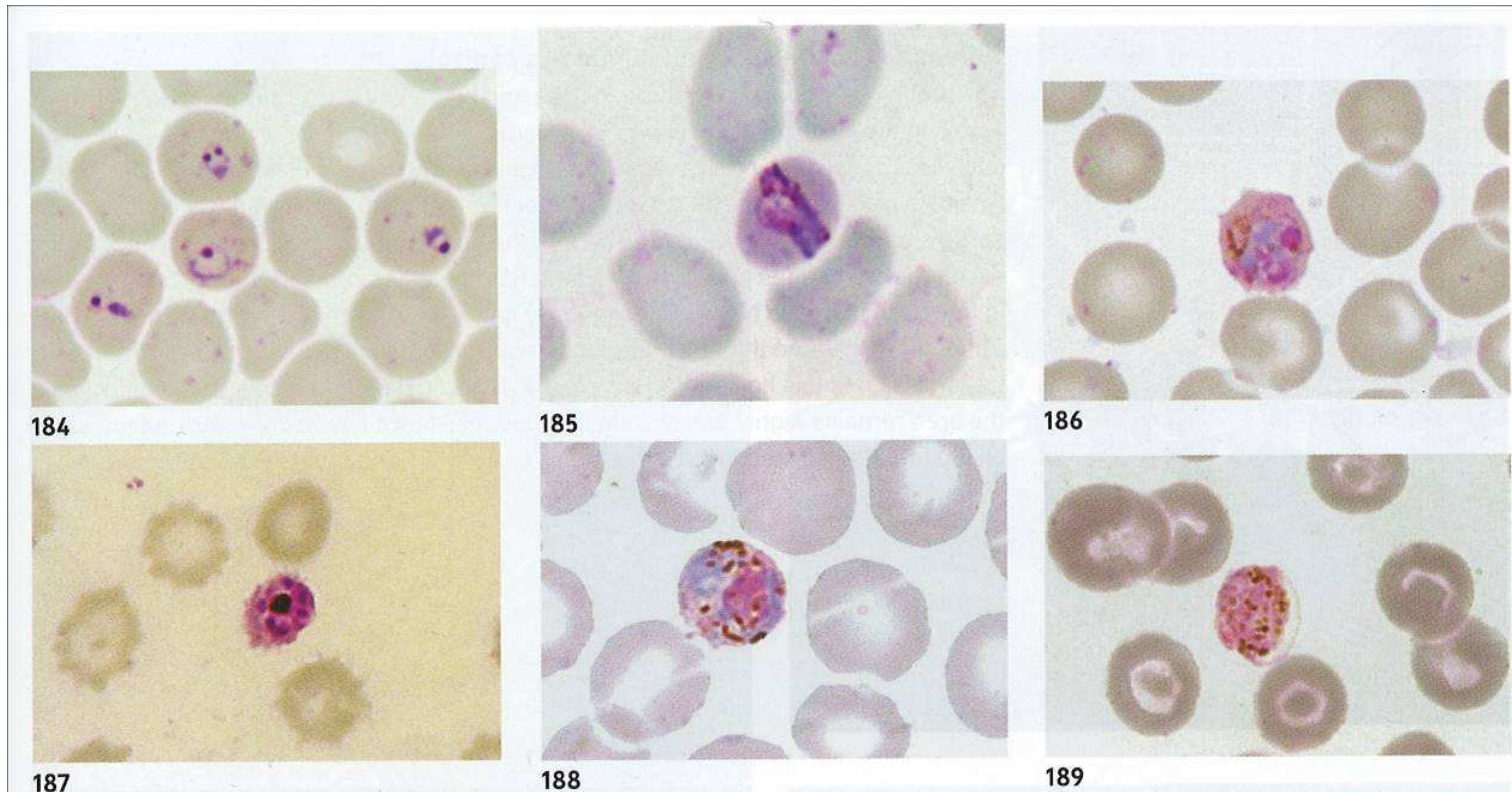
Jak se dělá krevní roztěr ?



Krevní roztěr – metoda tenké (A) a tlusté (B) kapky



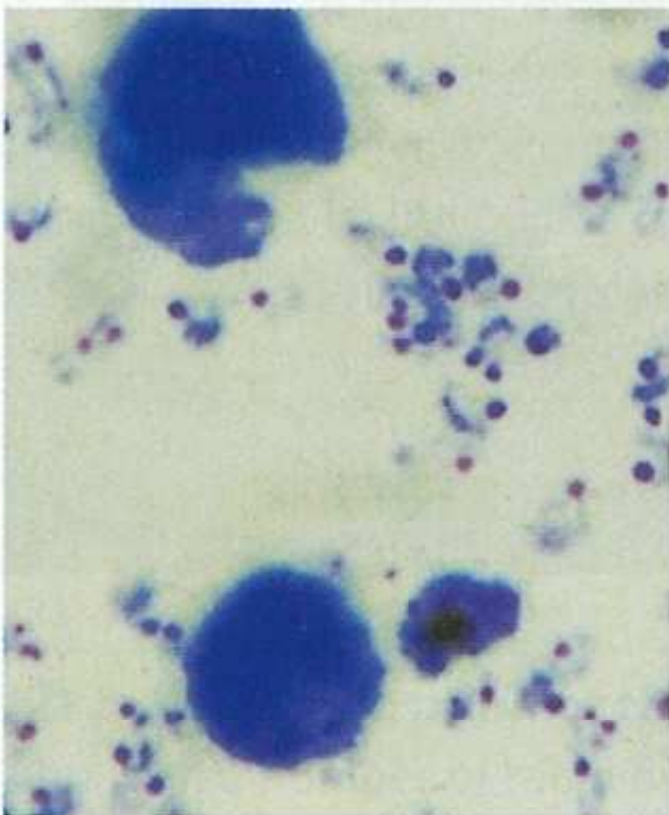
Životní cyklus krevních stádií *Plasmodium falciparum* – tenká kapka



184–189 Life cycle of the blood stages (thin films)

The host erythrocytes are usually of a normal size. Young rings (184) strongly resemble the young ring stages of *P. falciparum*. Band forms (185) similar to those of *P. malariae* are commonly seen, as well as more rounded young trophozoites (186), in which dark pigment granules are prominent, often forming a halo around the periphery of the parasites. The host erythrocyte may contain light stippling and be coloured a light mauve with Romanowsky stains. Some older trophozoites are in rather ovoid, fimbriated erythrocytes in which the cytoplasm has a granular, mauvish colour with Romanowsky staining, somewhat resembling *P. ovale*. (This is seen also in *P. knowlesi* infections in Rhesus monkeys.) Maturing and mature schizonts (187) commonly contain up to 12 or 16 merozoites and the pigment forms a large more or less central clump as in those of *P. malariae*. In erythrocytes containing macro- (188) or microgametocytes (189), the cytoplasm stains a distinctly mauve colour and the edges are often lightly fimbriated. Macro- and especially microgametocytes are smaller than the host cells, the former containing a heavily staining, solid nucleus and small number of large, dark pigment granules and the latter, larger numbers of smaller granules and a more diffuse nucleus. (*Giemsa* $\times 1500$) (Blood films provided courtesy of Professor Balbir Singh and Dr David LK Sung. Photography by Dr David LK Sung, J Williams, LB Stewart and W Peters.)

Krevní roztěr – tlustá kapka



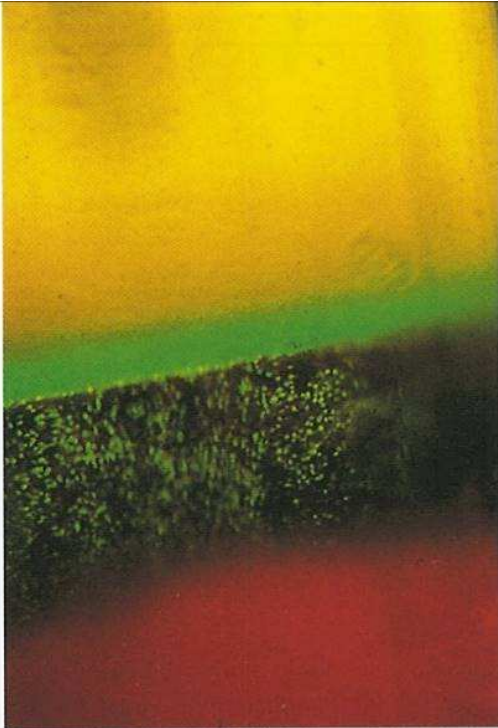
130



131

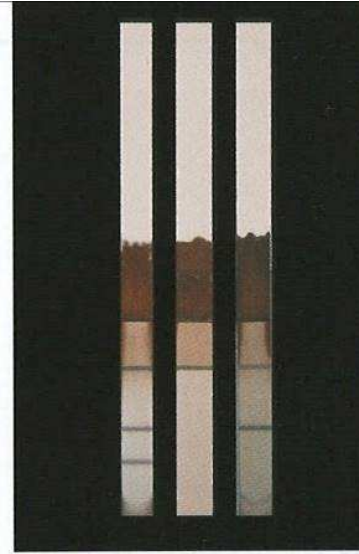
Při silné akutní infekci jsou patrné především „ranné kroužky“ a masivní hemolytická anémie (130). Gametocyty se v krvi objevují cca o týden později (131).

Diagnostika malárie



123 Diagnostic test based on fluorescent staining of centrifuged blood

In this technique, a fluorescent stain (green in this case) is used to stain malaria parasites in blood containing anticoagulant, which is centrifuged in a special capillary tube containing a float. With ultraviolet epi-illumination, the parasites can readily be seen just beneath the buffy coat and in a thinned-out layer of red cells. The procedure can also be used to detect other parasites such as trypanosomes (see also 223) and microfilariae. (Figure of QBC Test[®] courtesy of Becton Dickinson, Tropical Diseases Diagnostics, Sparks, MD.) (× 40)



124 Immunochromatographic assay for *P. falciparum* and *P. vivax*

To aid the rapid diagnosis of falciparum and other species of malaria in individual patients and for ease and speed of diagnosis as an alternative to microscopy in field surveys, a number of simple immunochromatographic assays have been devised based on the use of monoclonal antibodies to detect parasite histidine-rich protein (HRP-2) or parasite-specific lactate dehydrogenase (pLDH). The paper-like dipstick shown here, based on the recognition of pLDH, is impregnated with antibodies and dye-containing microcapsules and is reported to detect as few as 100–200 parasites/ μl of blood, i.e. a parasitaemia of 0.002%. In this figure the left-hand strip shows a positive reaction for *P. falciparum* and the right-hand strip for *P. vivax*, *P. ovale* or *P. malariae*. The centre strip is a negative control. Such rapid diagnostic tests (RDAs) should be used with caution for self-diagnosis by, for example, travellers as false-negative results may occur. (Figure of OptiMAL[®] Rapid Malaria Test courtesy of Dr D Bashforth DiaMed, Cressier, Switzerland.)

Rychlé testy na malárii



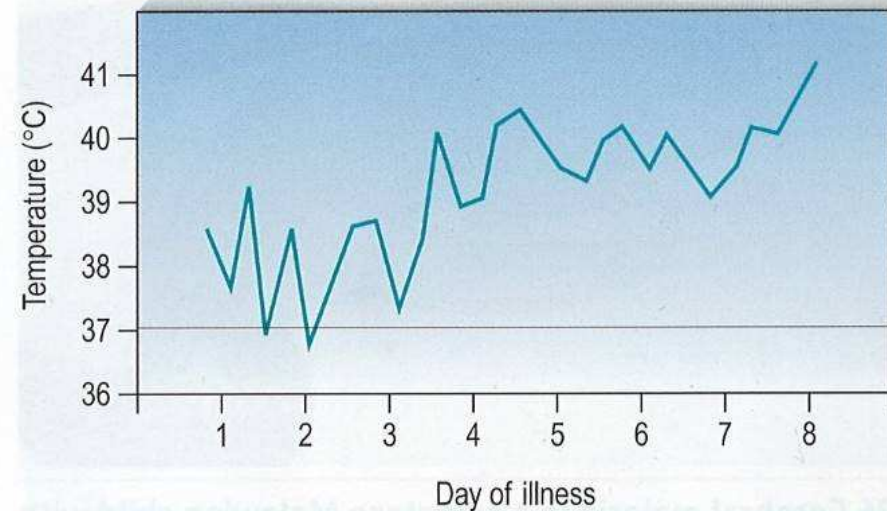
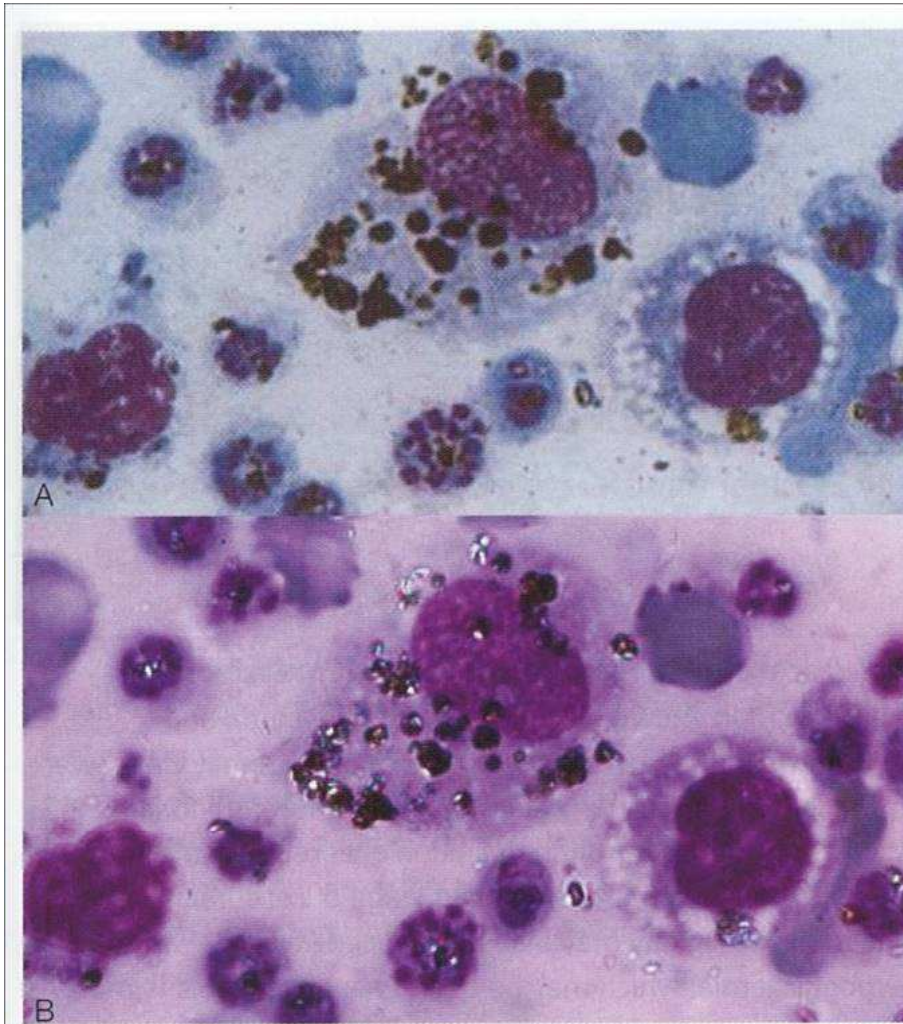
Jak malárie škodí lidskému zdraví ?
Proč je patogenní ?

Patologie a klinika

Plasmodium vivax, *P. ovale* a *P. malariae* mají podobné příznaky onemocnění: **horečky, křeče, bolesti hlavy, nevolnost, anorexie**. Může vzniknout i anémie a **Játra a slezina bývají obvykle zvětšeny**. Anémie mohou být zvětšeny. Všechny příznaky mohou být druhově nespecifické.

Plasmodium falciparum může být příčinou těžkého průběhu malárie, jehož klinická kritéria mohou být definována následovně: **cerebrální malárie, těžká anemie, plicní edém, respirační syndrom u dospělých, selhání ledvin, hypoglykemie, oběhový kolaps, zažívací problémy, makroskopická haemoglobinurie**.

Záznam teplot při *Plasmodium falciparum*



134 Temperature chart in falciparum malaria

In first infections, the fever is usually irregular rather than tertian. Thrombocytopenia is commonly found. Relapses do not occur after adequate treatment with blood schizontocides since there are no hypnozoites and hence no secondary tissue schizogony (cf *P. vivax* and *P. ovale*). Recrudescences, as opposed to relapses, occur when treatment is inadequate and asexual parasites are not cleared from the blood.

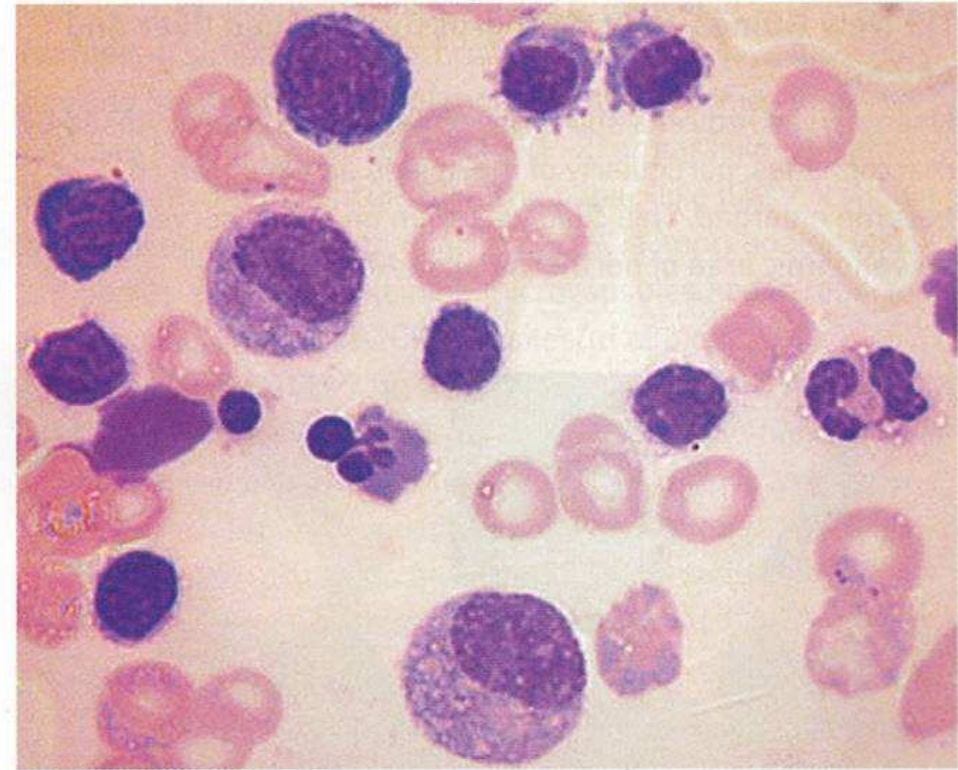
Krevní obraz při masivní akutní infekci. Napadené erythrocyty jsou z periferního oběhu eliminovány makrofágy v retikuloendotelovém systému. Zrna jsou hemozoin/pigment z rozpadlých ER. (A) – monocyty/ makrofágy, (B) Hemozoin

Malarická anémie



117 Malarial anaemia

The pathogenesis of malarial anaemia is multifactorial, involving destruction of parasitised cells, haemolysis of uninfected cells, dyserythropoiesis and iron sequestration. In parts of Africa, malarial anaemia is an important cause of death in children under 2 years of age. This young Kenyan boy with *P. falciparum* parasitaemia had profound anaemia with a haemoglobin of 12 g/l. (See also **1208**.) (© D A Warrell)



118 Spleen smear showing association of dyserythropoiesis with malaria

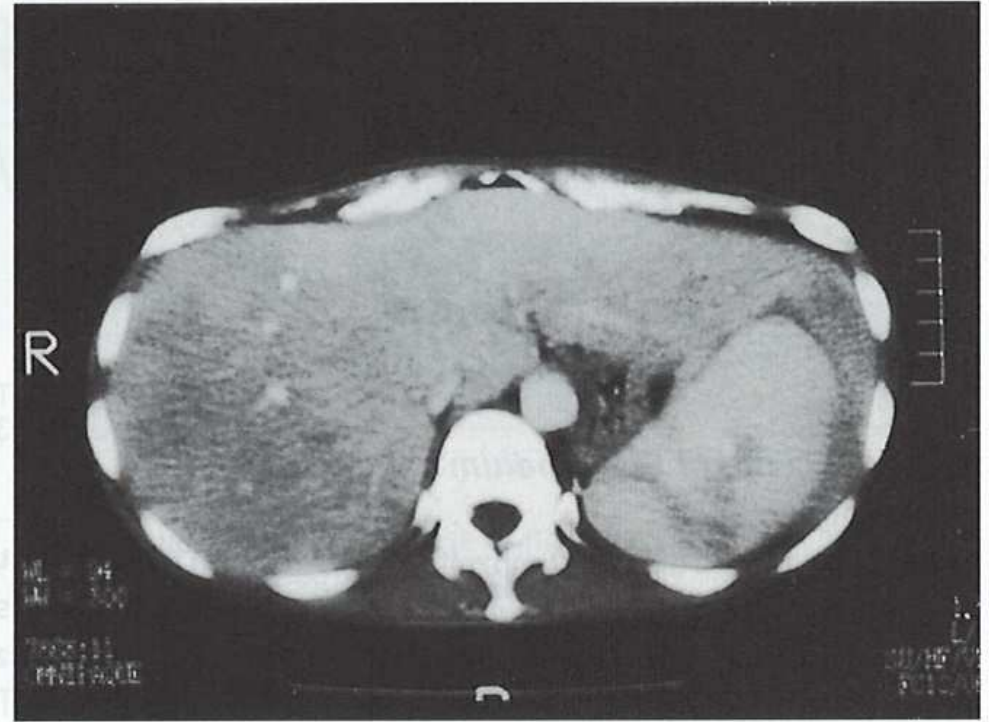
Although erythropoiesis is usually normoblastic in individuals with acute or chronic malaria, the examination of bone marrow frequently shows changes reflecting dyserythropoiesis such as the irregular nuclei and cytoplasmic bridges in erythroblasts seen in this figure. Two young rings of *P. falciparum* can be seen in an erythrocyte. (*Giemsa stain* $\times 900$). (Courtesy of Dr Saad H Abdalla).

Masivní hepatosplenomegalie



119 New Guinea child with grossly enlarged liver and spleen

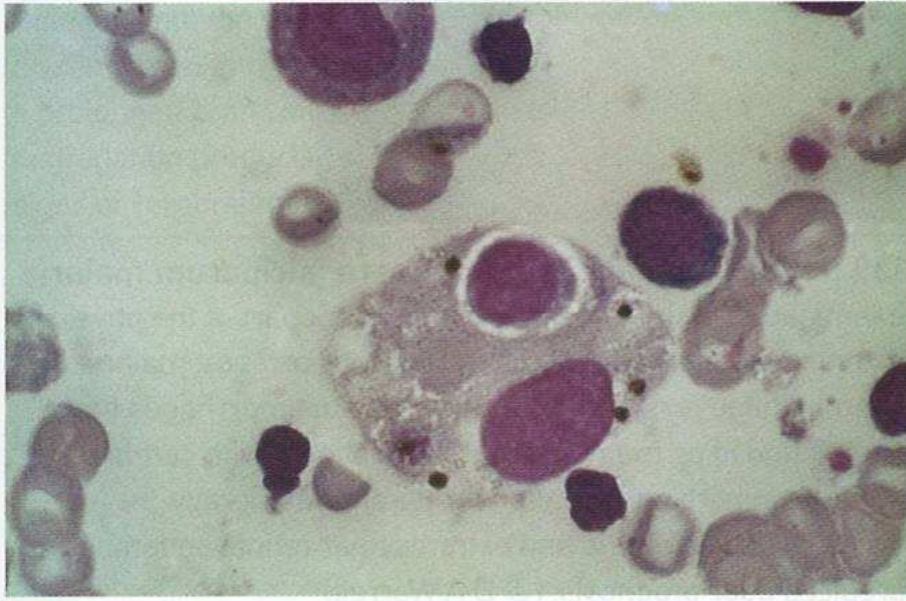
Haemolysed red cells and parasite debris are phagocytosed by macrophages, particularly of the spleen and liver, which become enlarged. This child was seen on a field survey in a holoendemic area of northern Papua New Guinea.



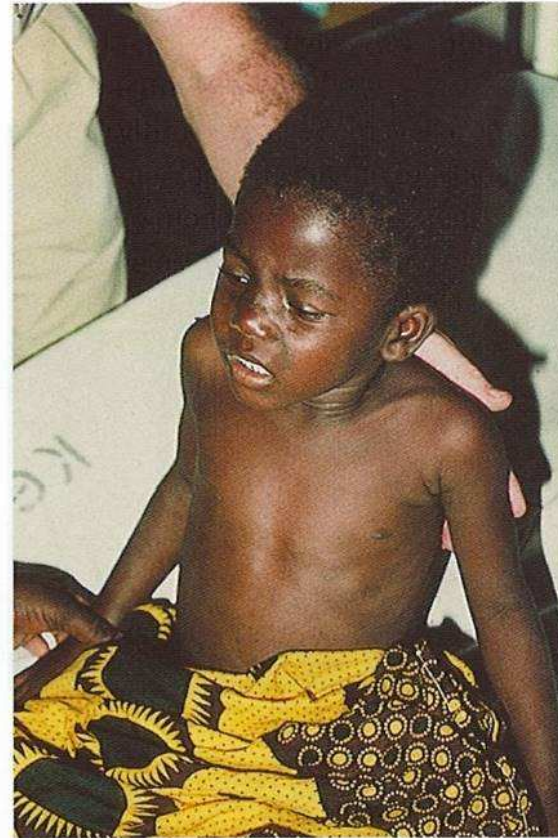
120 Massive hepatosplenomegaly in a patient with severe malarial anaemia

Computed tomography scan of the abdomen of a traveller from west Africa who presented with a haemoglobin less than 50 g/l. The scan shows a massively enlarged liver, the left lobe of which is encircling an enlarged spleen.

Prostrace při malárii *P. falciparum*



Při akutní silné infekci se aktivují makrofágy z kostní dřeně. Zde makrofág obsahuje nenapadenou krvinku, schizonta a shluky hemozoinu a lymfocyt.



135 Prostration in malaria

A common manifestation of severe malaria in children is the inability to sit up and take fluid by mouth. Here a child with falciparum malaria, while fully conscious, is being supported to take water.

Při manifestaci **silné malárie dochází u dětí k neschopnosti sedět a neschopnosti přijímat ústy tekutiny**. Zde dítě s *P. falciparum* s pomocí sedí, aby se mohlo napít.

Koma při cerebrální formě malárie



136 Cerebral malaria in a comatose Malawian child with opisthotonus

In holoendemic areas of Africa, cerebral malaria commonly occurs in children between 6 months and 3 years of age – often older than those with severe malarial anaemia. Cerebrospinal fluid opening pressures are often raised in children when measured at lumbar puncture. About 10% of children who survive cerebral malaria have neurological sequelae. These include hemiparesis, cerebellar ataxia, cortical blindness, severe hypotonia, mental retardation, generalised spasticity and aphasia.



137 Decerebrate rigidity in cerebral malaria

The Thai man shown here had unrousable coma and peripheral parasitaemia. Other causes of encephalopathy were excluded, mainly on clinical grounds. He therefore fulfilled the World Health Organization definition of cerebral malaria. (See also **135** showing a less advanced stage of cerebral malaria.) Decerebrate rigidity may also be associated with hypoglycaemia, which may be quinine-induced. This is more common in pregnant women, in whom the warning signs are fits, abnormal behaviour and a change in the level of consciousness.

Poškození oka při těžké formě cerebrální malárie – *Plasmodium falciparum*



138 Severe malarial jaundice

Deep jaundice, which is clearly seen in this Vietnamese man who had severe falciparum malaria, is much commoner in adults than in children. Liver failure, however, occurs only in individuals in whom a concurrent viral hepatitis is present. (© D A Warrell)



139 Retinal haemorrhage in severe falciparum malaria

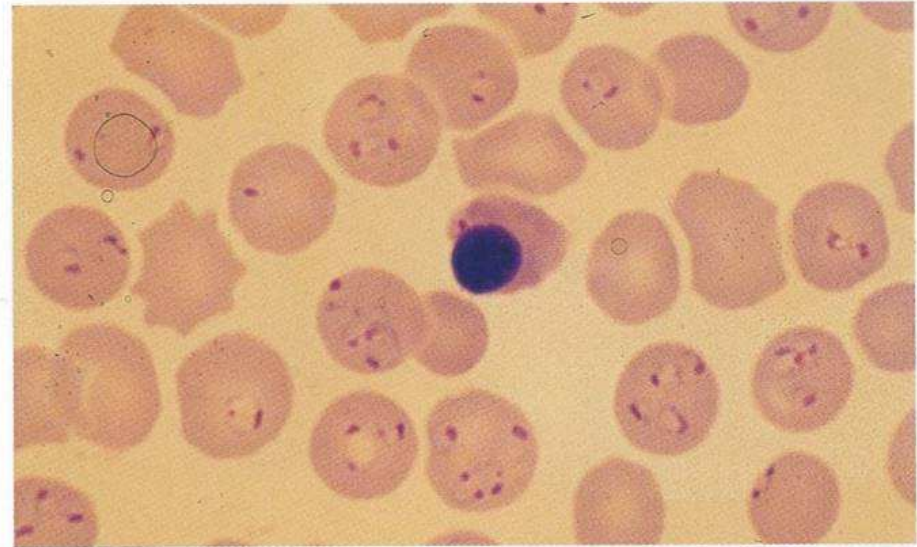
Examination of the fundus is an important part of the physical examination of a patient. In this Thai with cerebral malaria, the haemorrhage is near the macula. Such haemorrhages have been found in as many as 18–30% of patients with cerebral malaria and are an indication for parenteral therapy. In children, papilloedema and extramacular retinal oedema predict a poor prognosis. (© D A Warrell)

Multiorgánové selhání při *Plasmodium falciparum*



140 Multiorgan failure in severe falciparum malaria

Patients with severe malaria should be cared for at the highest level of clinical care, in this case in an intensive therapy unit. This patient presented with renal failure and is being haemodiafiltered. In addition he developed Gram-negative septicaemia with hypotension and metabolic acidosis ('algid malaria'). These complications developed in the absence of cerebral malaria.



141 Blood film from a patient with hyperparasitaemia in acute falciparum malaria

This patient presented with jaundice and was initially mistakenly thought to have hepatitis. The blood films show 80% parasitaemia. Included is a late erythroblast, which has emerged from the bone marrow and is also interestingly infected with a ring form of *P. falciparum*. Within half an hour of this blood film being made the patient died. (Leishman $\times 900$)

Akutní edém plic a intravaskulární diseminace u *P. falciparum*



142 Disseminated intravascular coagulation in *falciparum* malaria

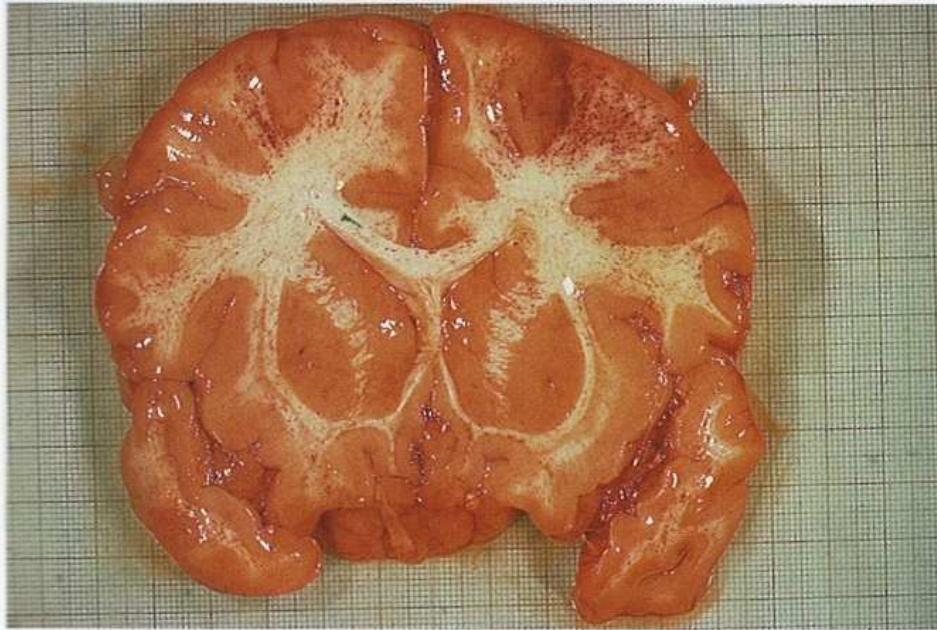
Bleeding into the skin seen in a patient who demonstrated disseminated intravascular coagulation with thrombocytopenia, a prolonged prothrombin time, increased fibrinogen degradation products and hypofibrinogenaemia. He had no signs of cerebral malaria.



143 Acute pulmonary oedema

Two types of pulmonary oedema occur in severe *falciparum* malaria. The first, due to overhydration, is preventable with good patient management of the patient. The second, acute respiratory distress syndrome (ARDS) occurs during the fourth or fifth day of the illness when the patient appears to be improving; its causation is not clearly understood. This Vietnamese woman, in addition, had cerebral malaria complicated by hypoglycaemia. (© D A Warrell)

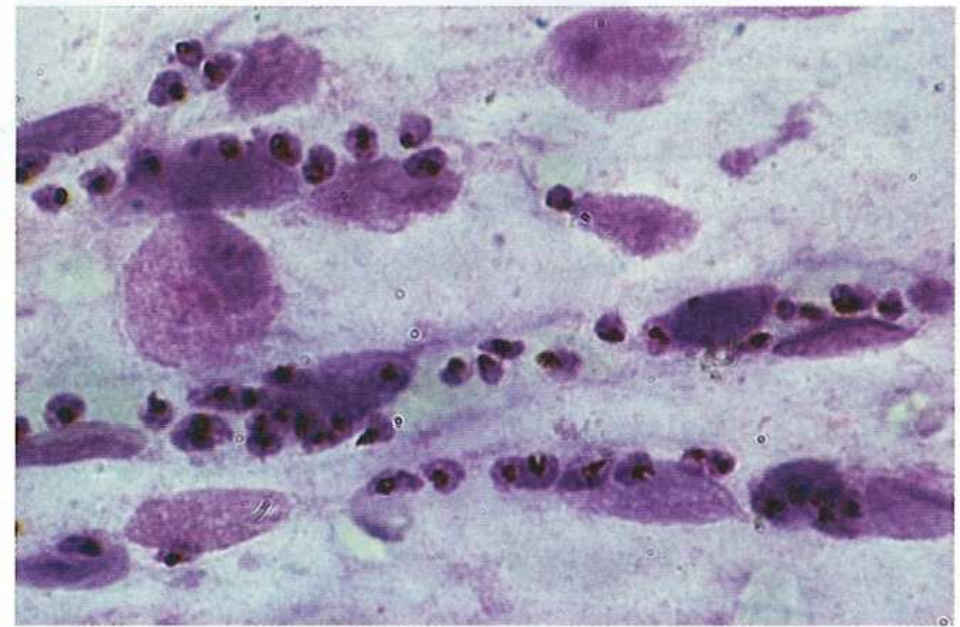
Řez mozkiem při cerebrální formě malárie



146 Gross section of brain in cerebral malaria

Cerebral malaria results when cerebral capillaries are blocked by erythrocytes containing developing falciparum schizonts (see also 147). The blockages lead to petechial haemorrhages round many of the capillaries, as seen in this section. Cerebral malaria is a medical emergency that demands immediate treatment by intravenous administration of suitable antimalarials. Rehydration is also often required but careful attention must be paid to avoiding overhydration, which may result in pulmonary oedema. It is now recognised that other factors, such as the over-production of certain cytokines (e.g. tumour necrosis factor, TNF), are involved in the pathogenesis of cerebral malaria.

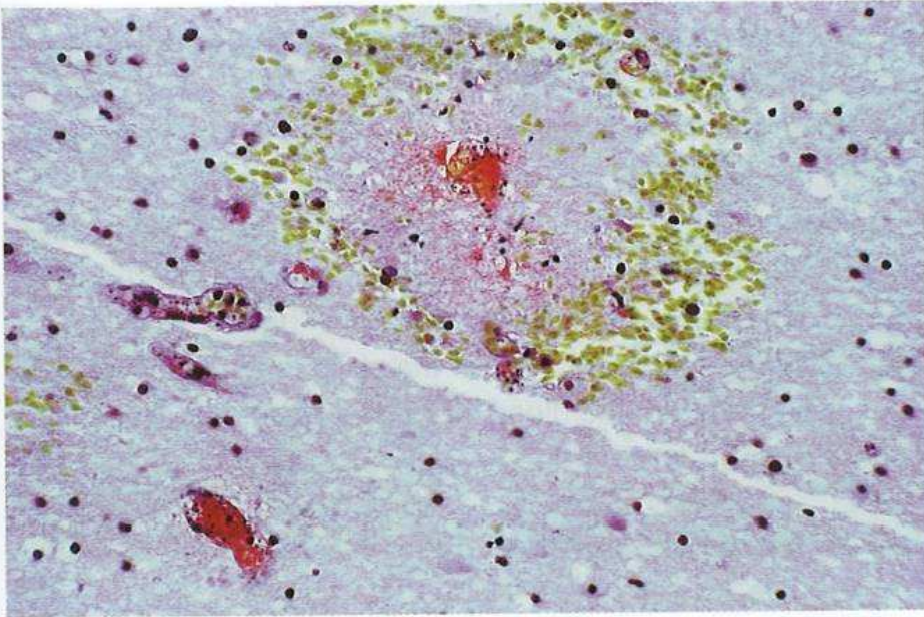
as the parasite develops and the infected red cell becomes more spherical in shape. Moreover it develops tiny but regularly arrayed knobs on its surface, which are the sites at which schizont-infected red cells bind to endothelial surfaces in the deep tissues in organs such as the brain, liver, heart and spleen. There is loss of red cell deformity, which appears to be correlated with the clinical outcome. ($\times 11\ 000$)



147 Brain smear from a fatal case of cerebral malaria

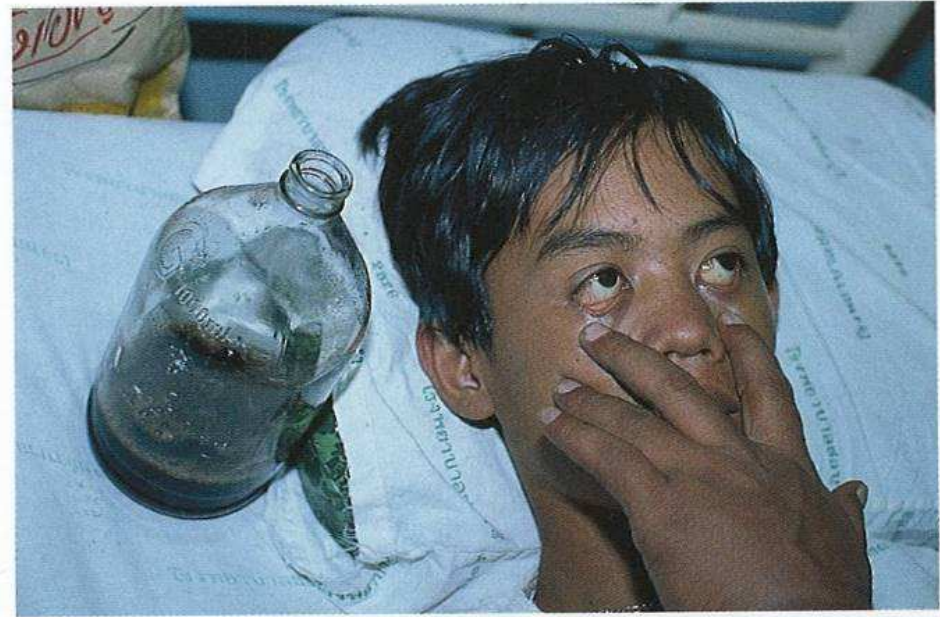
The capillaries are seen to be full of erythrocytes containing maturing trophozoites and schizonts of *P. falciparum*. (Giemsa $\times 350$)

Mikrohemorhagie v blízkosti poškozené mozkové kapiláry a hemoglobinuria



148 Microhaemorrhage around a disrupted cerebral capillary

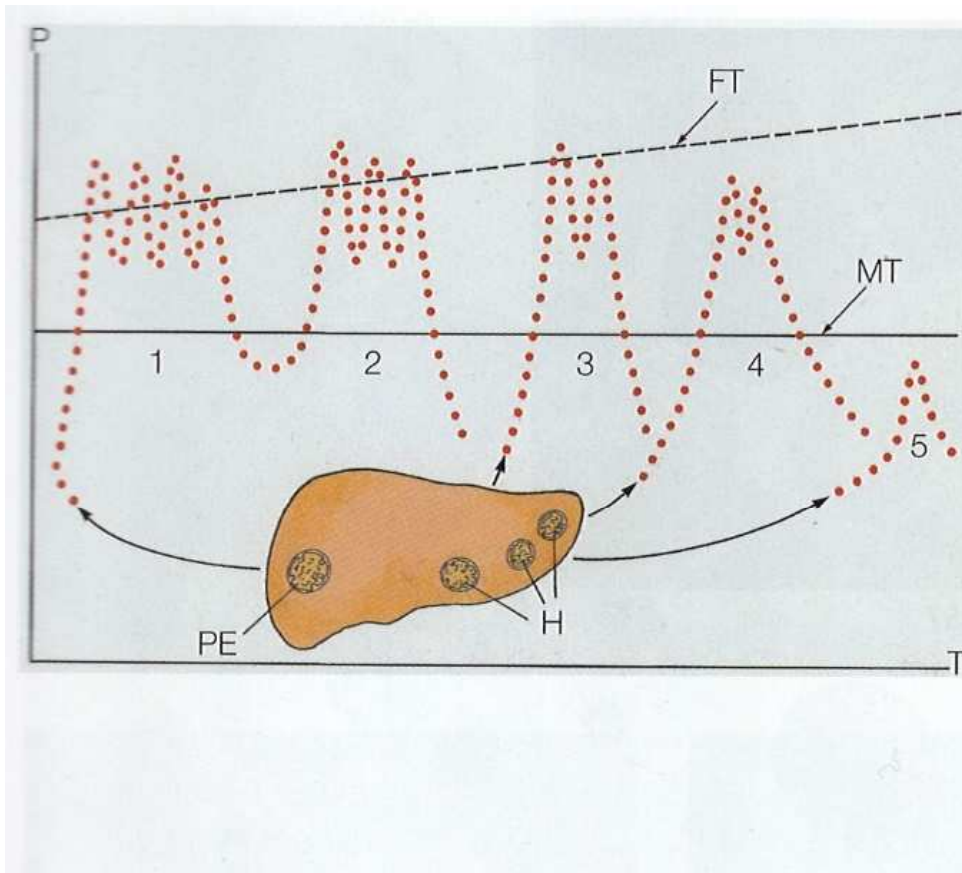
A clear ring of erythrocytes forms a halo, at the centre of which can be seen a disrupted cerebral capillary. Other capillaries contain mature schizonts of *P. falciparum*. Dürck's granulomas are probably the sequelae of what, at the time of acute malaria, would appear as such microhaemorrhages (H&E $\times 125$)



149 Malarial haemoglobinuria, 'blackwater fever'

This condition may be due to severe intravascular haemolysis and is mainly seen in semi-immune patients. More commonly, however, haemoglobinuria is due to haemolysis developing in patients deficient in the enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD), in response to oxidant antimalarials, e.g. primaquine, quinine or other drugs. Note the small quantity of very dark urine passed by this Thai patient and the pale conjunctivae. (© D A Warrell)

Diagram opakovaného napadení jater při *Plasmodium vivax*

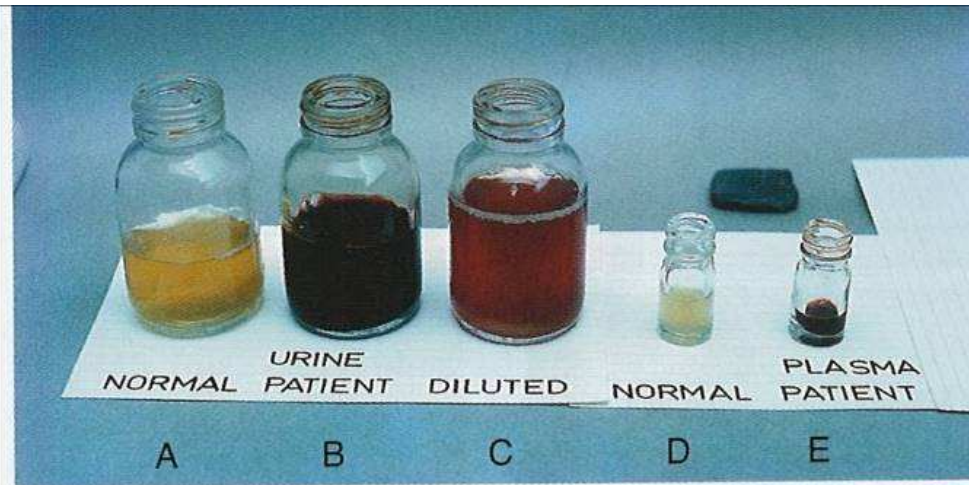


162 Diagram of relapse patterns in vivax malaria

Variations in parasitaemia (P) over time (T) after inoculation are shown. The primary attack (1) arises from the first generation of schizonts in the hepatocytes (PE schizogony). One or more recrudescences (2) arise when subpatent intraerythrocytic asexual parasites escape the host immunity. True relapses (3, 4, 5, etc.), as opposed to recrudescences, occur when new generations of merozoites are later released from previously dormant hypnozoites (H) that undergo secondary schizogony in hepatocytes. In tropical areas, the first relapses may arise within 3–4 months of a primary attack but, in subtropical areas, usually only after 9 months or more. The fever threshold (FT) rises with increasing immunity, i.e. the host tolerates the parasitaemia. Also, with increasing immunity, smaller numbers of merozoites survive in the erythrocytes and the infection may become subpatent (i.e. below the microscopic threshold – MT), although still present. Most *P. vivax* infections will die out within 1–2 years, even if not treated.

PE – schizogonie, P – parasitemie, T – běh času, H – hypnozoiti,
1 – první napadení, 2 – opakované napadení, FT - práh horečky

Chronické poškození jater (akumulace pigmentu – hemozoinu)



150 Urine and serum in blackwater fever

The figure shows normal urine (A) compared with a specimen of urine from a patient with blackwater fever undiluted (B) and diluted (C). Also shown are a normal serum sample (D) compared with that from a patient with blackwater fever (E).



151 Liver in chronic malaria

In chronic infection, accumulation of malaria pigment (haemozoin) in the macrophages produces a dark brown coloration of liver and spleen.

Plasmodium knowlesi

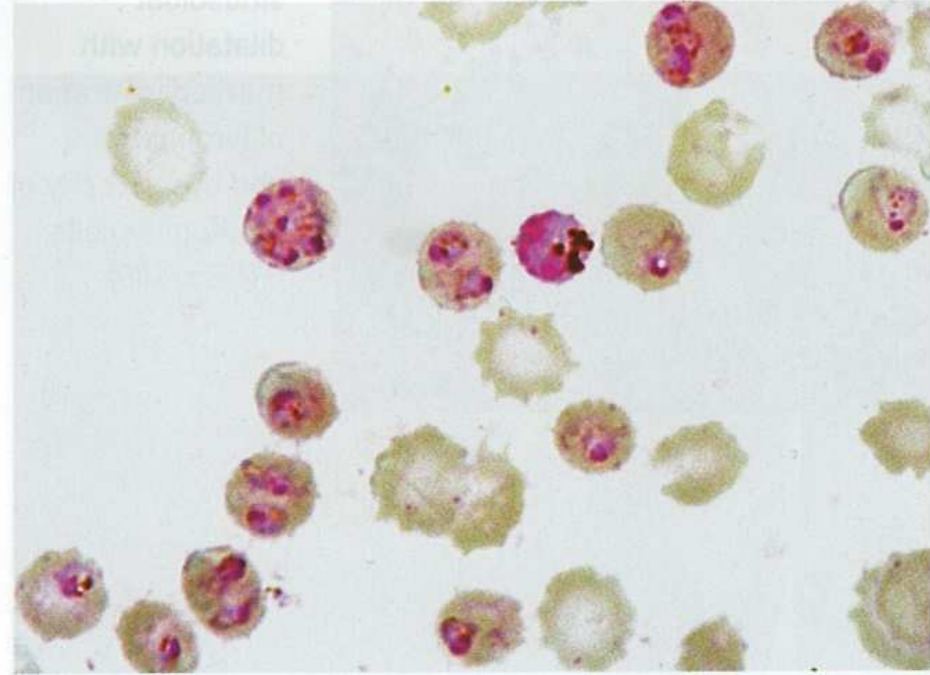
Plasmodium knowlesi je parazit běžně se vyskytující v Jihovýchodní Asii, který způsobuje malárii u makaků, především u druhů makak jávský a makak vepří. Vyskytují se ale i případy nakažení lidí, kteří pracují či žijí v oblastech, kde se tyto hostitelské druhy makaků vyskytují. Jeho **stavba těla je podobná *Plasmodium falciparum*** a jeho propuknutí trvá jen 24 hodin.



Normální hostitel *Plasmodium knowlesi* *Macaca fascicularis*

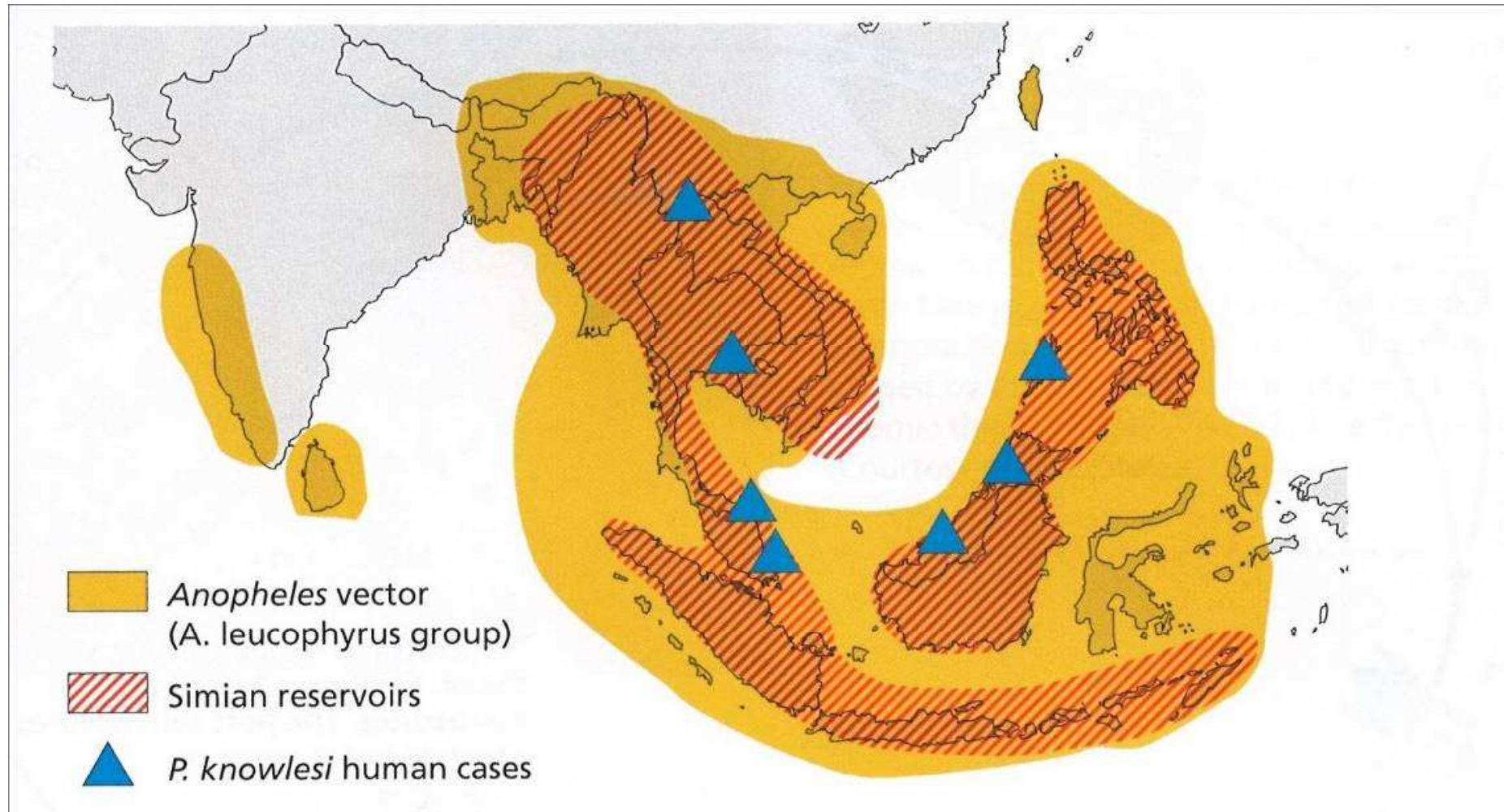


182 *Macaca fascicularis*, the normal host of *P. knowlesi*
This long-tailed, crab-eating macaque is common over a wide range of south-east Asia from south-east Myanmar to Timor. (Photograph by Dr Anthony Sebastian)

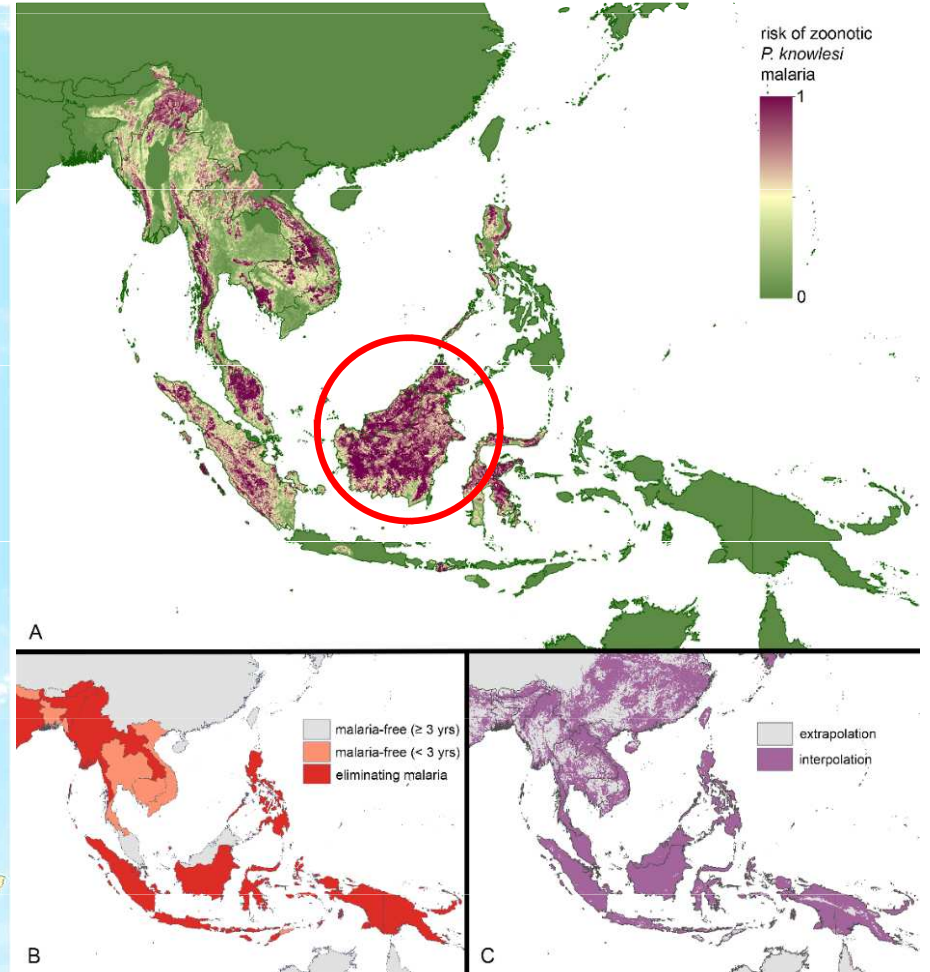
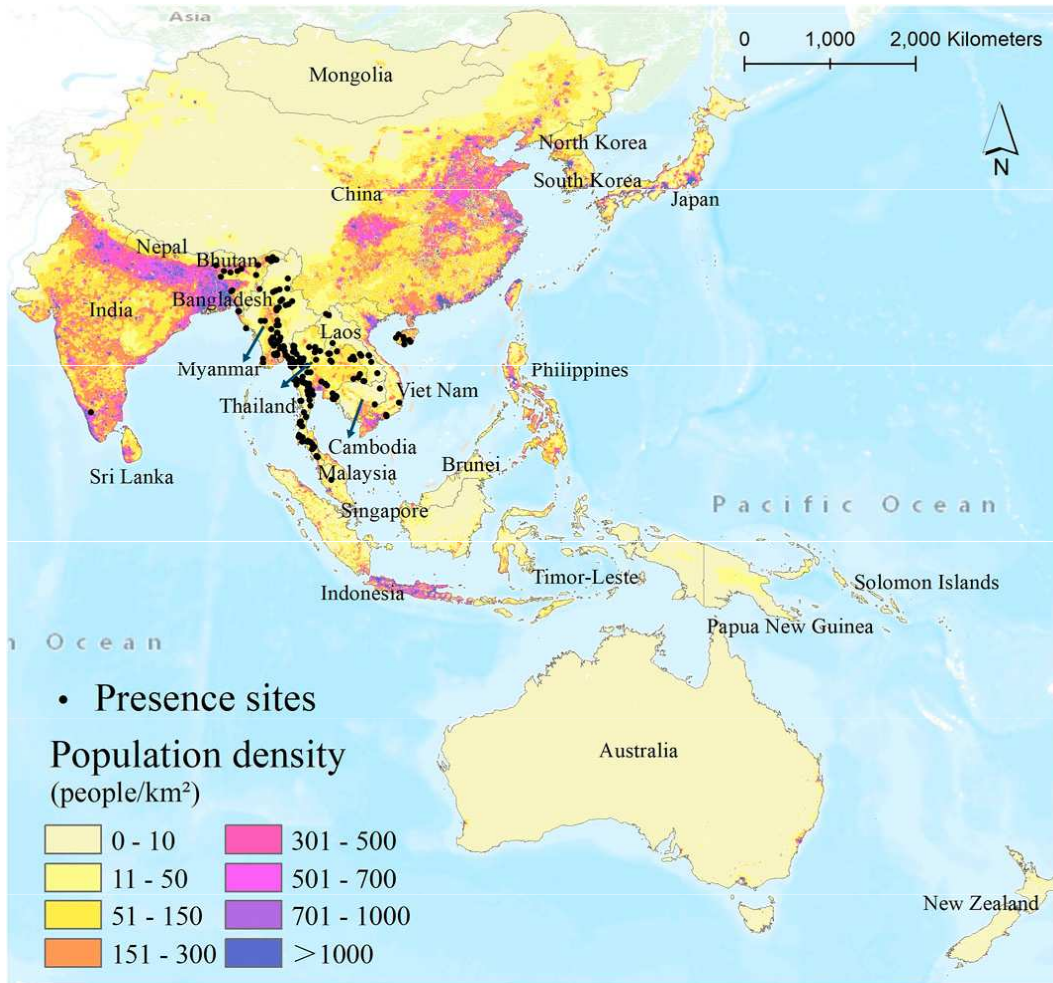


183 General view of a heavy infection with *P. knowlesi*
The peripheral blood often contains all stages of asexual parasites as well as gametocytes. The heavy infection in this thin blood film from a patient in Sarawak shows a typically asynchronous infection containing most of the asexual stages and a macrogametocyte. (*Giemsa* $\times 850$). (Courtesy of Dr David LK Sung.)

Plasmodium knowlesi

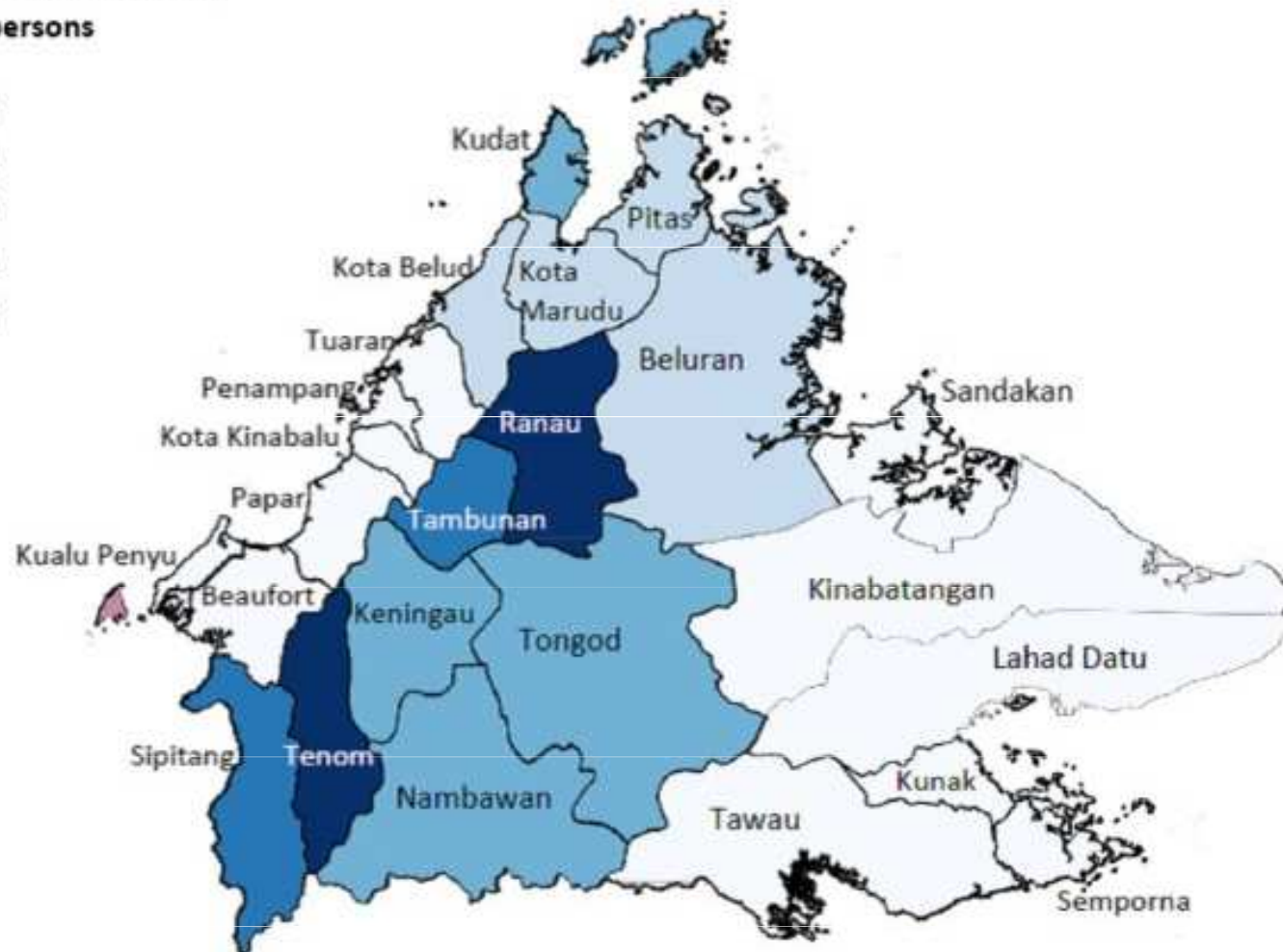
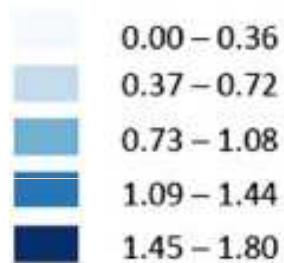


Plasmodium knowlesi

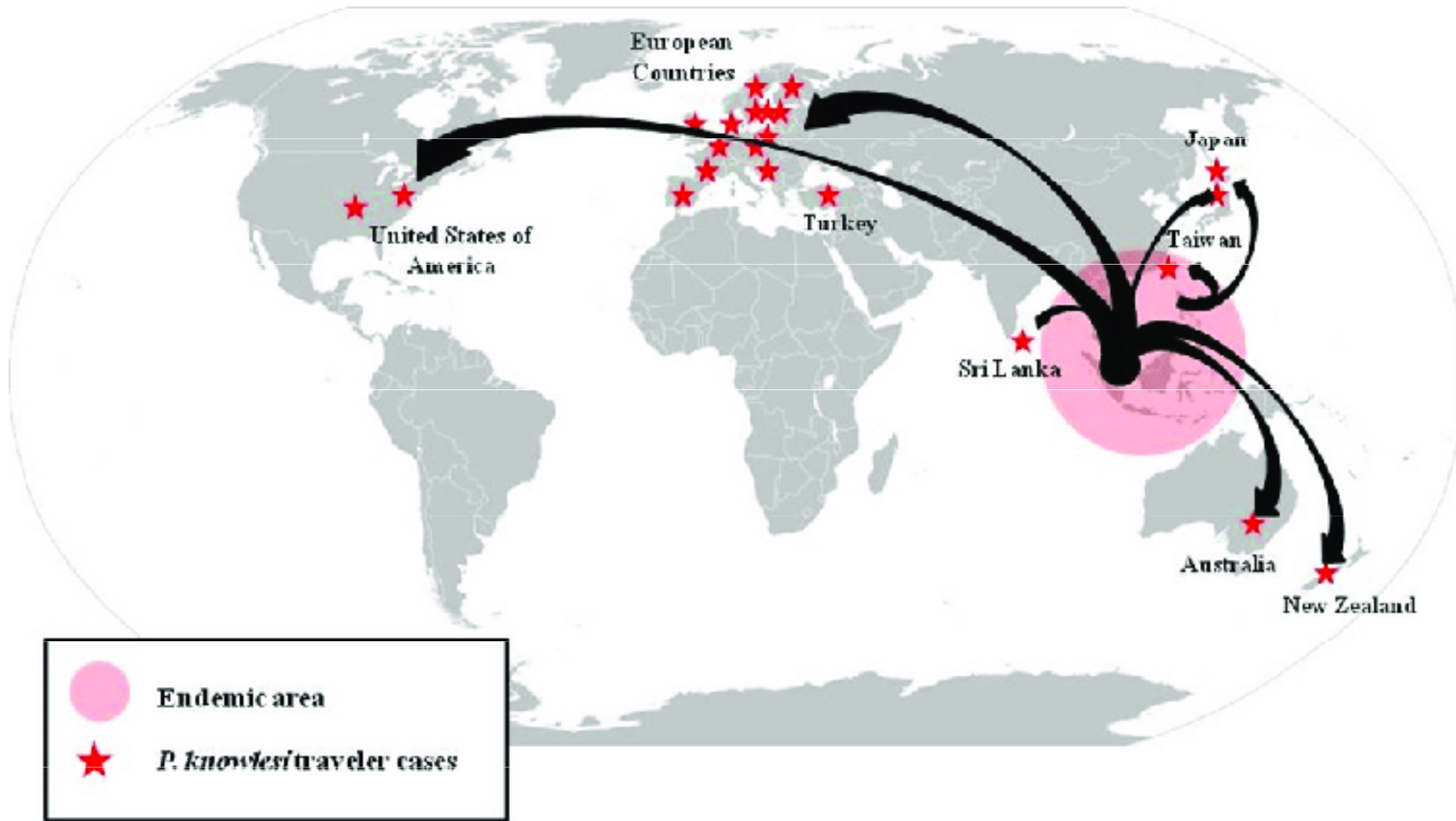


Incidence *P. knowlesi* v provincii Sabah v Malajsi

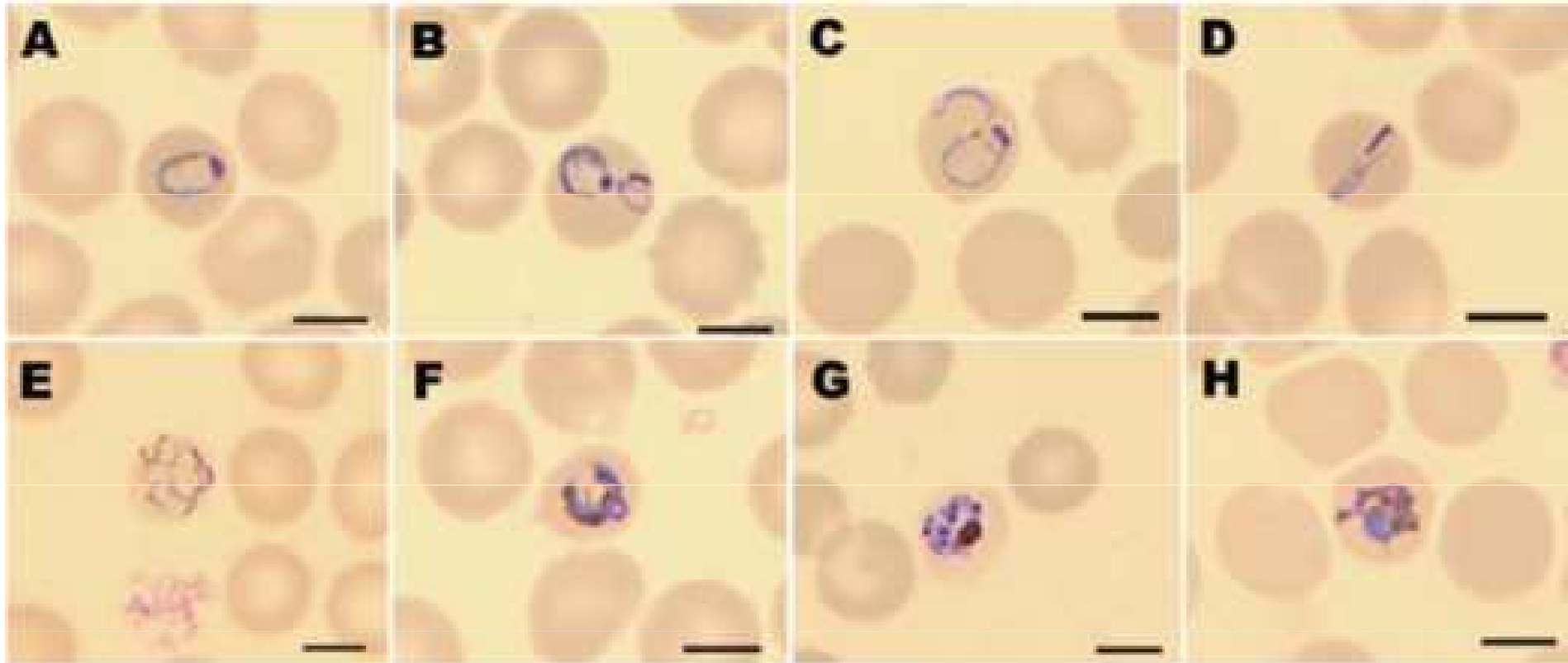
Plasmodium knowlesi incidence by district, per 1000 persons



Plasmodium knowlesi na export

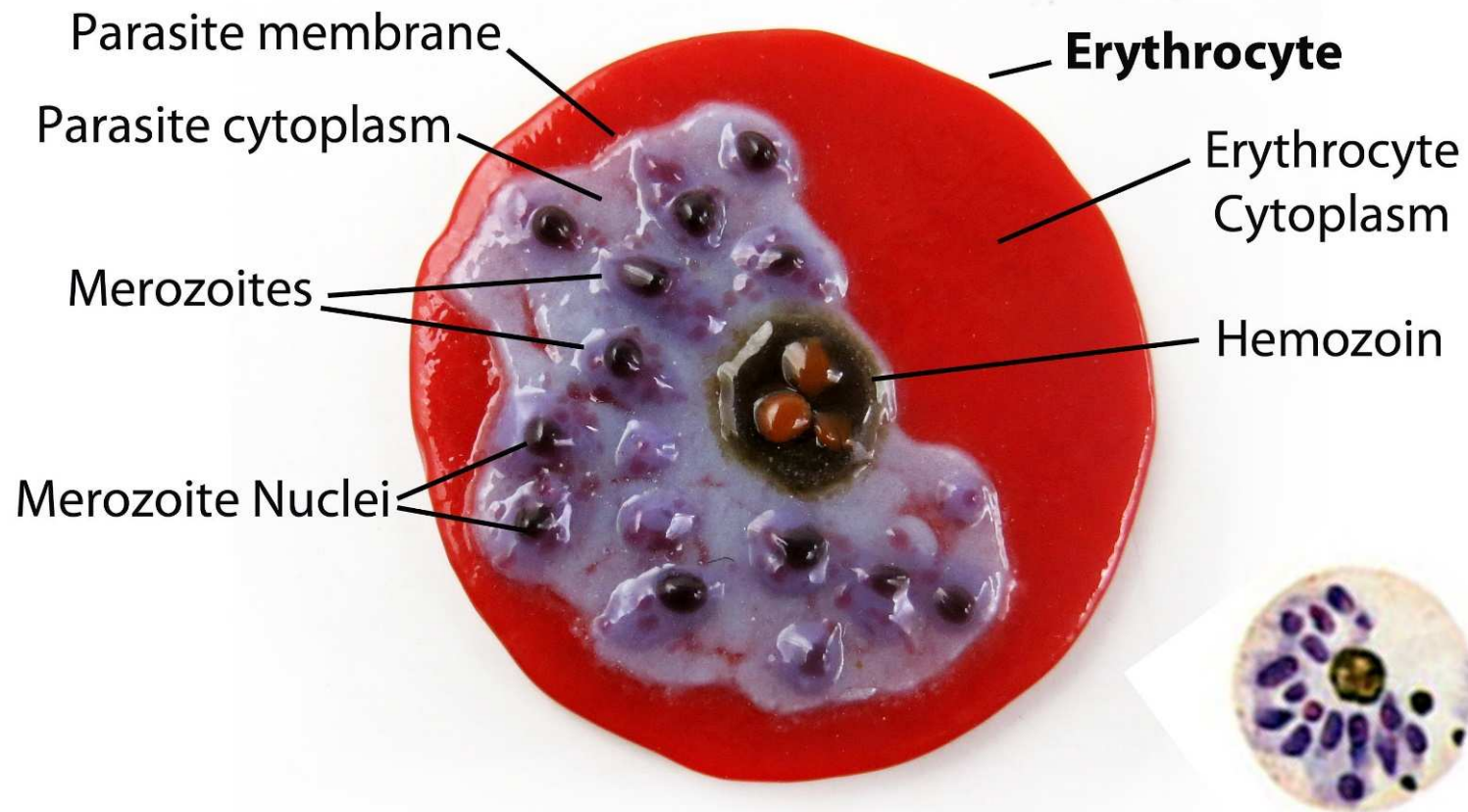


Plasmodium knowlesi

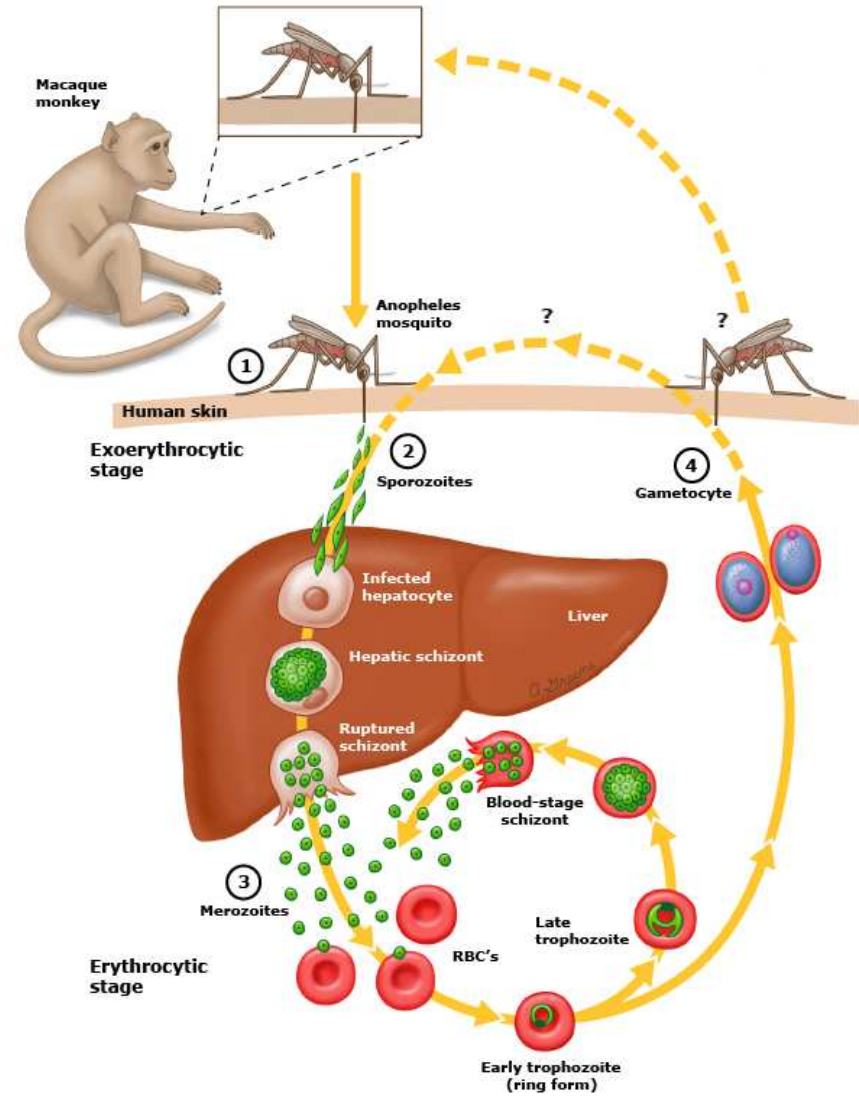
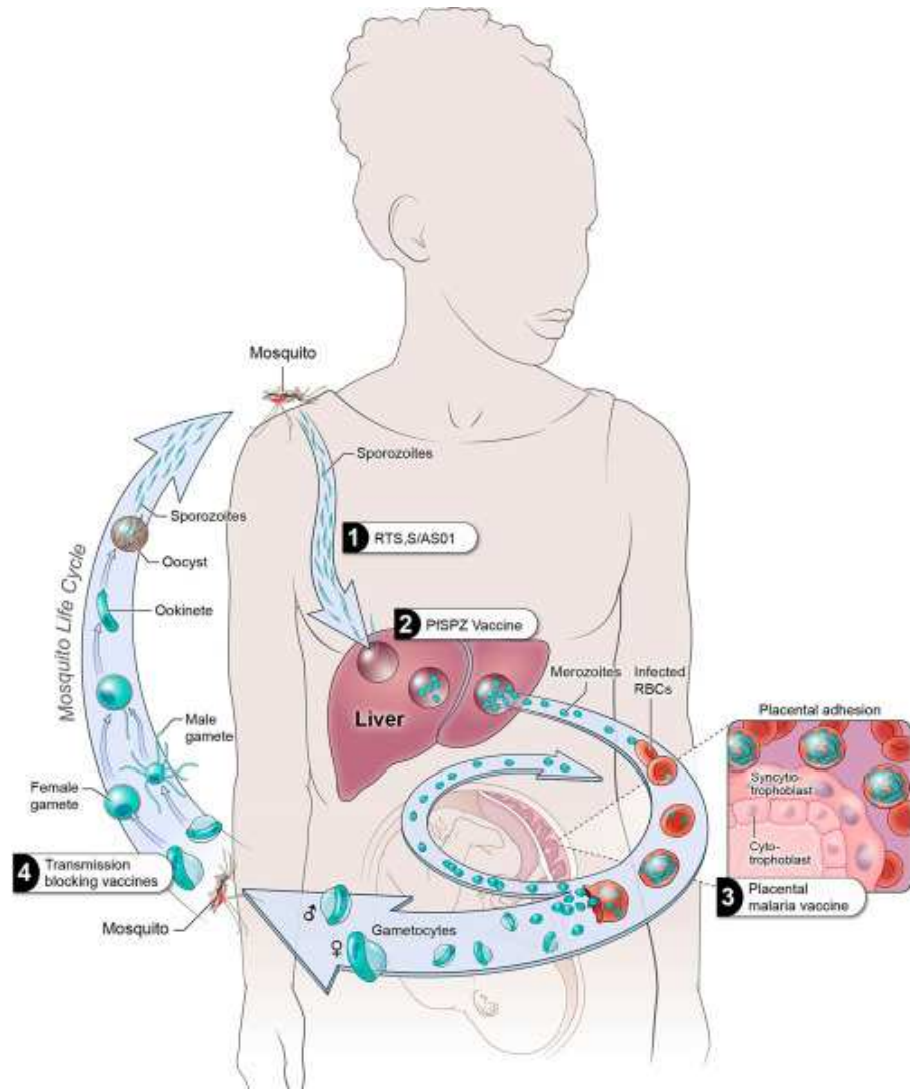


Plasmodium knowlesi

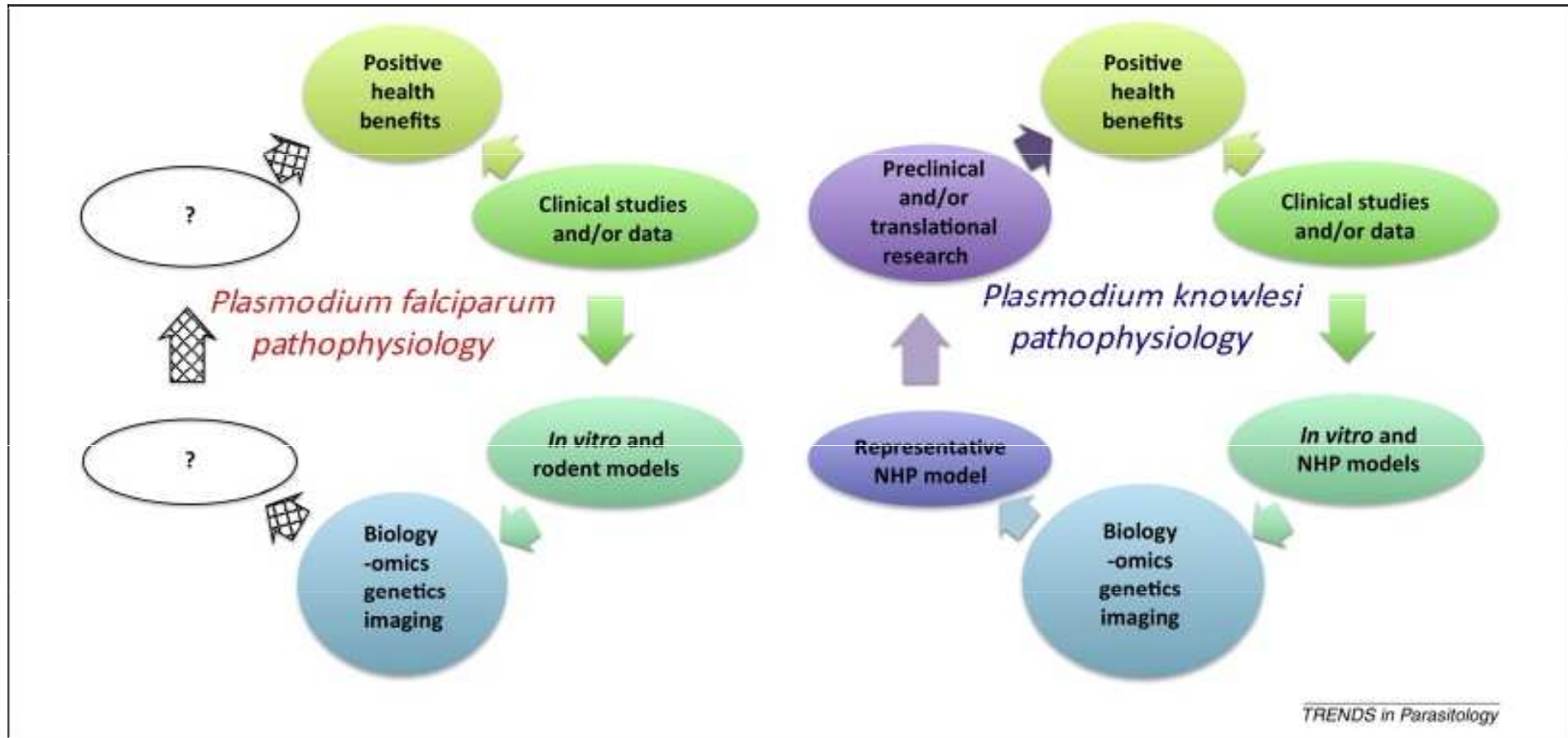
Plasmodium knowlesi, Schizont 1



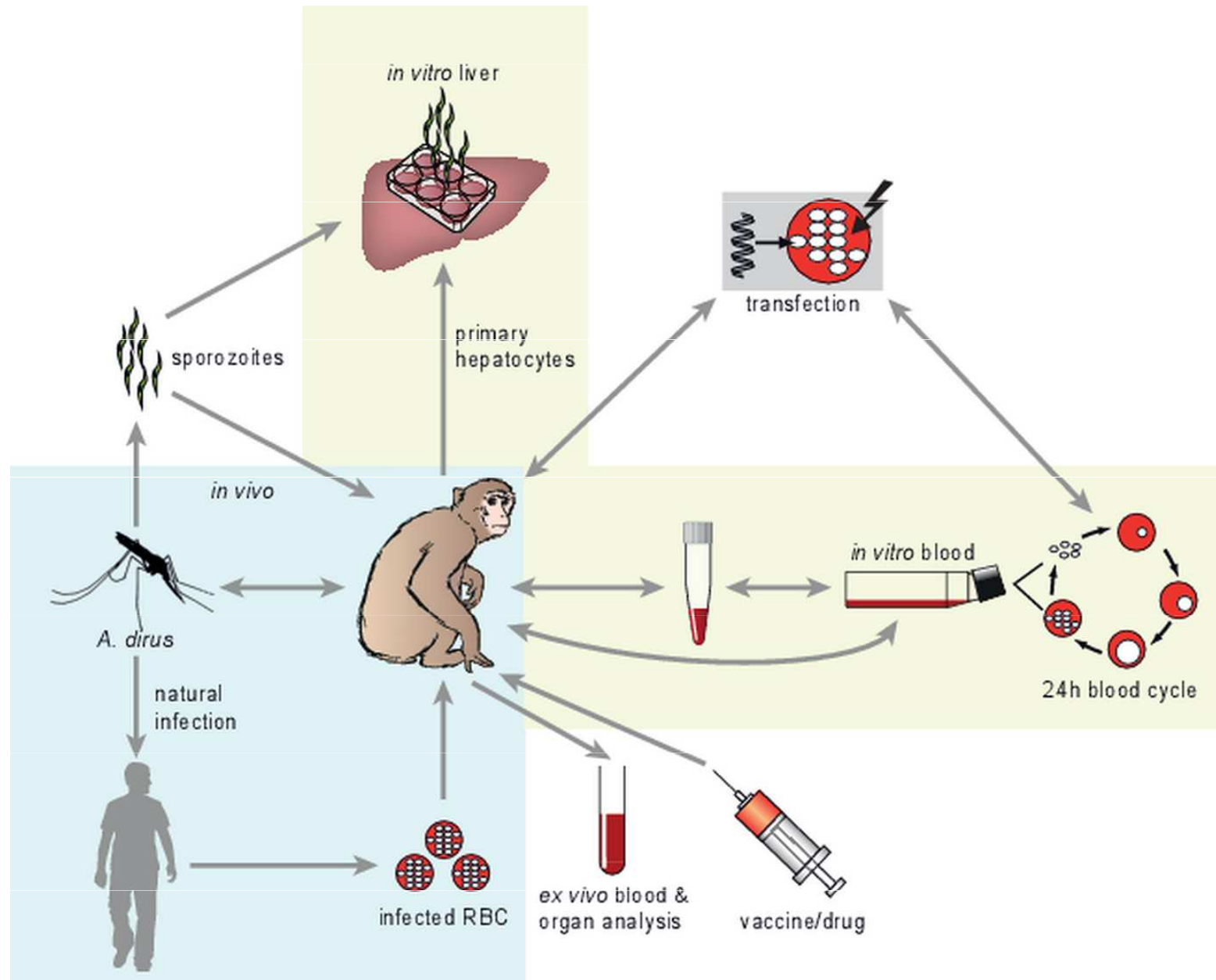
Plasmodium knowlesi



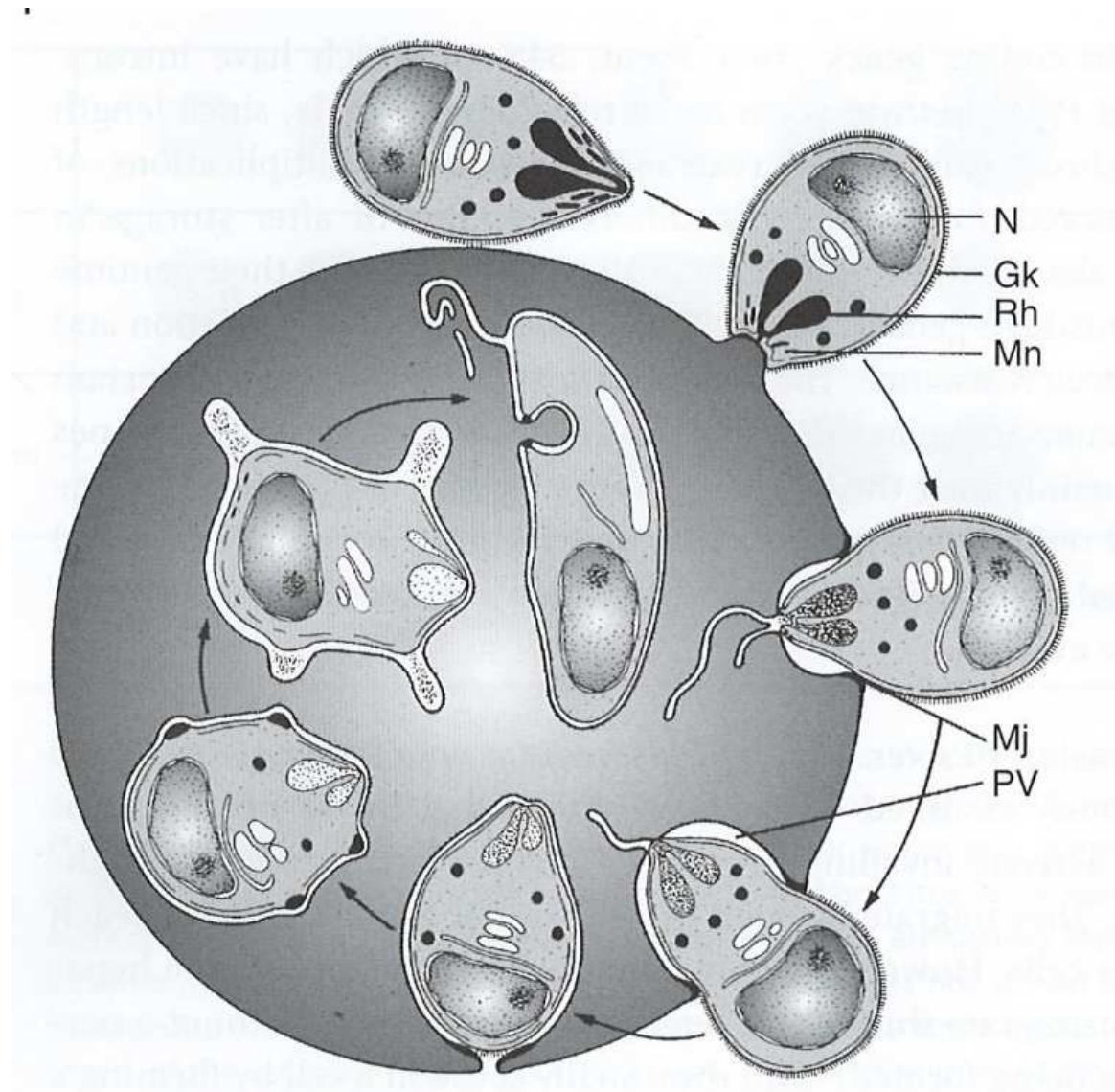
Plasmodium knowlesi



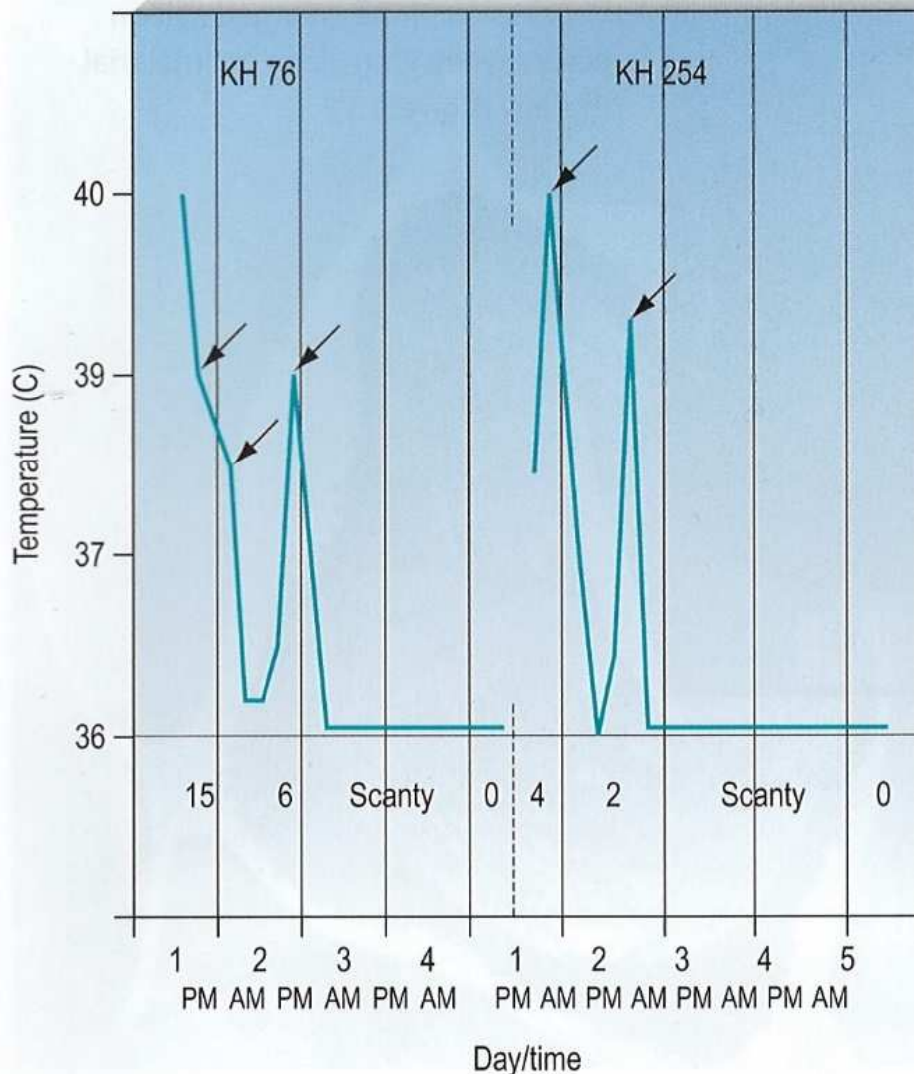
Plasmodium knowlesi



Proces prúniku *Plasmodium knowlesi* erythrocytu



Záznam průběhu teploty při *Plasmodium knowlesi*



181 Temperature charts showing quotidian fever in infection with *Plasmodium knowlesi*

Genetic examination that detects characteristic DNA and RNA markers using specific PCR primers has revealed that human infection with this simian parasite is common in parts of the island of Borneo and isolated cases have been recorded in Thailand and peninsular Malaysia. It is the only malaria species that produces quotidian fever as shown in these extracts of the temperature charts from two patients in Sarawak where, in 1999, it represented about 20% of all malaria cases in some areas. Left, female aged 47; right female aged 16 years. The lower numbers indicate the parasites/μml of blood in a thin blood film. Arrows indicate dosage with paracetamol. The youngest blood stages bear a striking similarity to those of *P. falciparum* and the later stages and gametocytes to those of *P. malariae*. Infections usually respond rapidly to treatment with any standard antimalarial (Adapted from originals provided courtesy of Professor Balbir Singh and Dr David LK Sung.).

Malárie jako onemocnění

Příznaky a trvání nemoci

Table 15.5 Disease severity and duration

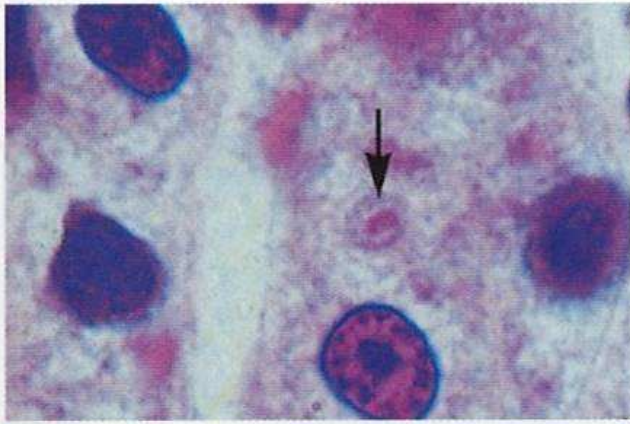
	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>
Severity of initial paroxysms	Moderate to severe	Mild	Mild to moderate	Severe
Average parasitemia (per mm ³)	20 000	9 000	6 000	50 000–500 000
Maximum parasitemia (per mm ³)	50 000	30 000	20 000	2 500 000
Symptom duration (untreated)	3–8+ weeks	2–3 weeks	3–24 weeks	2–3 weeks
Maximum infection duration (untreated)	5–8 years*	12–20 months*	20–50+ years	6–17 months
Anemia	++	+	++	++++
Other complications			Renal	Cerebral

* Includes relapses from the hypnozoite stage.

Léčba malárie

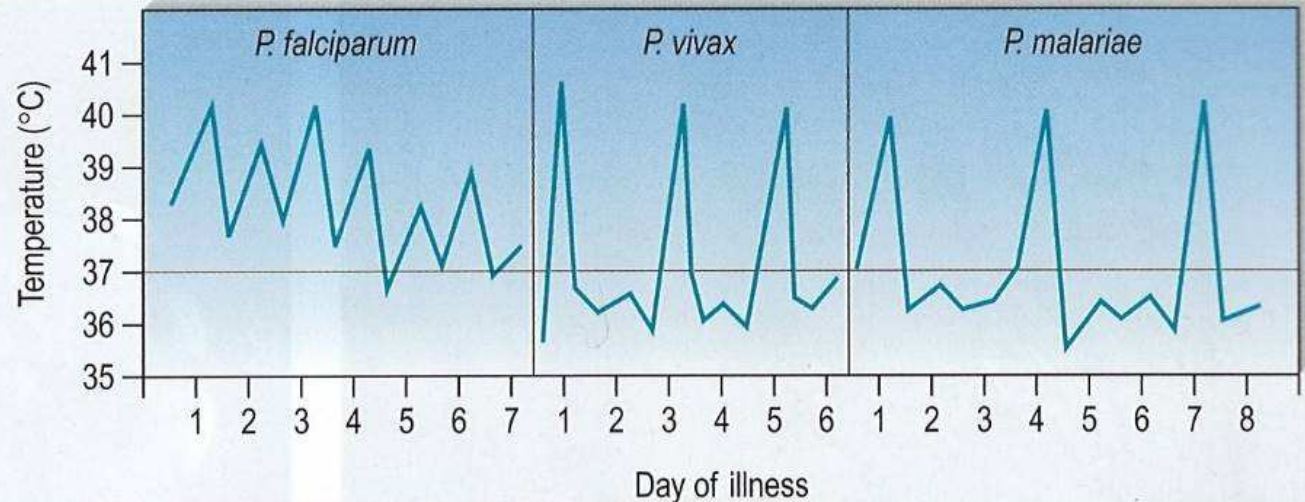
- Nejefektivnější léčbou malárie je **artemisinová kombinovaná terapie (ACT)**. Léky ACT jsou jen mírně toxické, mají málo vedlejších účinků a proti parazitovi účinkují velice rychle. Na mnoha místech, kde Lékaři bez hranic působí, jsou ale léky ACT jen obtížně dostupné.
- **Moskytiéry postříkané** dlouhodobě účinkujícími insekticidy jsou důležitým **způsobem kontroly malárie**. V oblastech, kde je nemoc endemická, distribuují Lékaři bez hranic moskytiéry těhotným ženám a dětem do pěti let, které jsou nejnáchylnější k těžké malárii.

Terciana a kvartana – typ horečky



115 Hypnozoite of *Plasmodium cynomolgi*

Enlarged view of a single hypnozoite. (Giemsa – colophonium technique $\times 2000$).



116 Tertian and quartan fever patterns

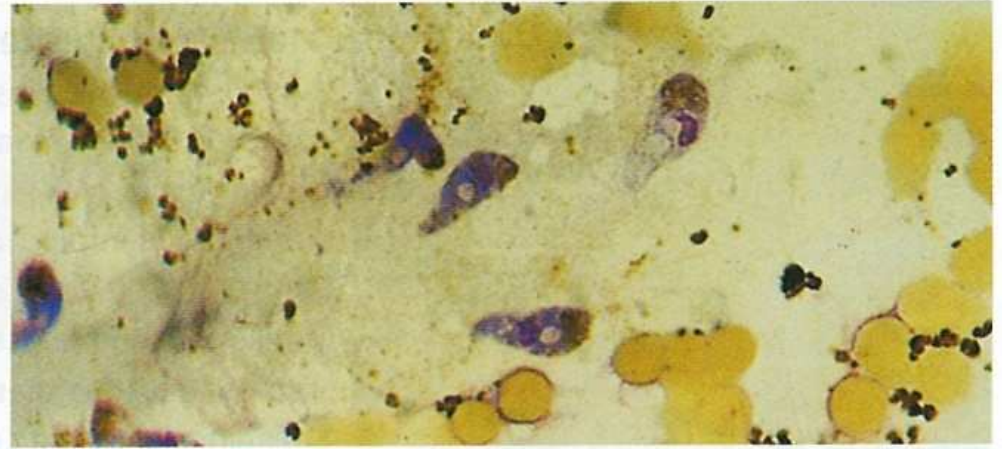
The asexual blood stages of *P. falciparum*, *P. vivax* and *P. ovale* require 48 hours to complete their schizogony. Fever is produced when the schizonts mature, i.e. at 48-hour intervals. This gives the classical tertian periodicity, which is, however, uncommon in a primary attack of *P. falciparum* malaria. *P. malariae* requires 72 hours and is associated with quartan fever, i.e. 72 hours between paroxysms.

Vývoj samčích gamet, ookinety ve střevě



109 Development of male gametes

Male gametes develop by a process of flagellar extrusion, known as exflagellation, from microgametocytes contained in the bloodmeal in the midgut of the female anopheline. ($\times 950$)



110 Ookinetes in midgut

Male and female gametes fuse to produce motile ookinetes, which enter midgut epithelial cells. ($\times 950$)

Co víme o epidemiologii malárie ?

Epidemiologie malárie

Plasmodium falciparum, Afrika, 1929-2004, 12 epidemií
110 milionů lidí v riziku, umírá 110 000 ročně.

- Zpravidla v oblastech na pokraji malarických oblastí, kde je přenos malárie nestabilní. Narušená věkově závislá imunizace- Obyvatelstvo nemá imunitu.
- Klimaticky vyvolané epidemie: periodičita: 2-7 let
- Doba epidemie: norm.: 12 týdnů ale i 15-36 měsíců
- Incidence 3,8-62,8 případů na 10 000 obyvatel a den
- Úmrtnost: 1-5,2 úmrtí na 10 000 obyvatel a den.
- 5% případů akutní symptomy – fatality rate 25-50%
- Největší epidemie: 1958 Etiopie: 150 000 mrtvých
- 2000-2001 Burundi: 3 500 000 případů

The Hihgland Malaria Project (2001): Východní Afrika:
monitorování, předpovědi, varování na základě
matematických modelů.

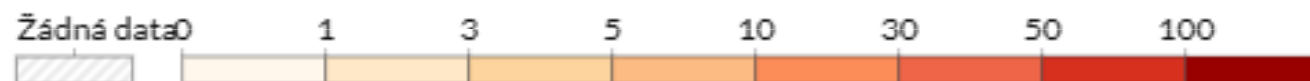
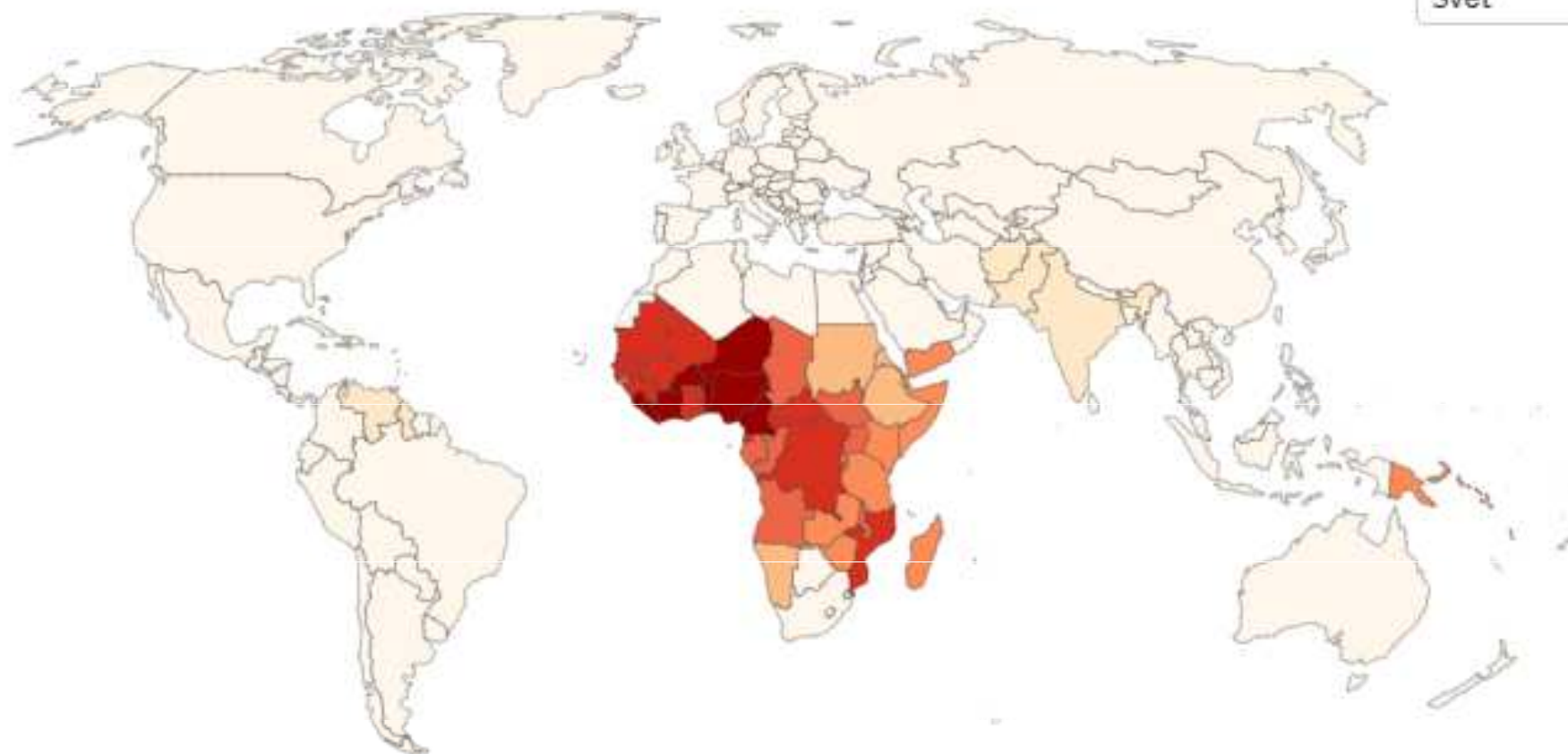
Zdroje: Meteorologická data - abnormální srážky a teploty.
Epidemie v určitých nadmořských výškách. Entomologická
data. Porovnání s daty o incidenci malárie.

Úmrtnost na malárii, 2019

Počet úmrtí na malárii na 100 000 lidí.

Our World
in Data

Svět



Zdroj: IHME, Globální zátěž nemocí (2019)

OurWorldInData.org/malaria • CC BY

Poznámka: Aby bylo možné porovnávat jednotlivé země a v průběhu času, je tato metrika věkově standardizovaná.

Epidemiologie

Vznik onemocnění - faktory: 1. **Malarická plasmodia**

různá virulence, podle lokálního kmene,

P. vivax v těle komárů 3 měsíce

P. malariae a *P. falciparum* 4 měsíce

2. **Člověk**

jediný vedlejší hostitel; *Anopheles* - hlavní hostitel

význam latentních nosičů a chronických malariků

sociální faktory - venkov

mléčná dieta - kojení dětí do 2-3 let = slabá parasitémie

3. **Komáři rodu *Anopheles***

jediní přenašeči a definitivní hostitelé, z 200 známých

druhů, 50 přenáší malárii; 15 druhů - hlavní vektor

Anopheles elutus - úplně domestikován (*P. malariae*)

Anopheles superpictus - teplomilný, rychle tráví a víc saje

Anopheles atroparvus a *A. labranchiae* - blízkost člověka

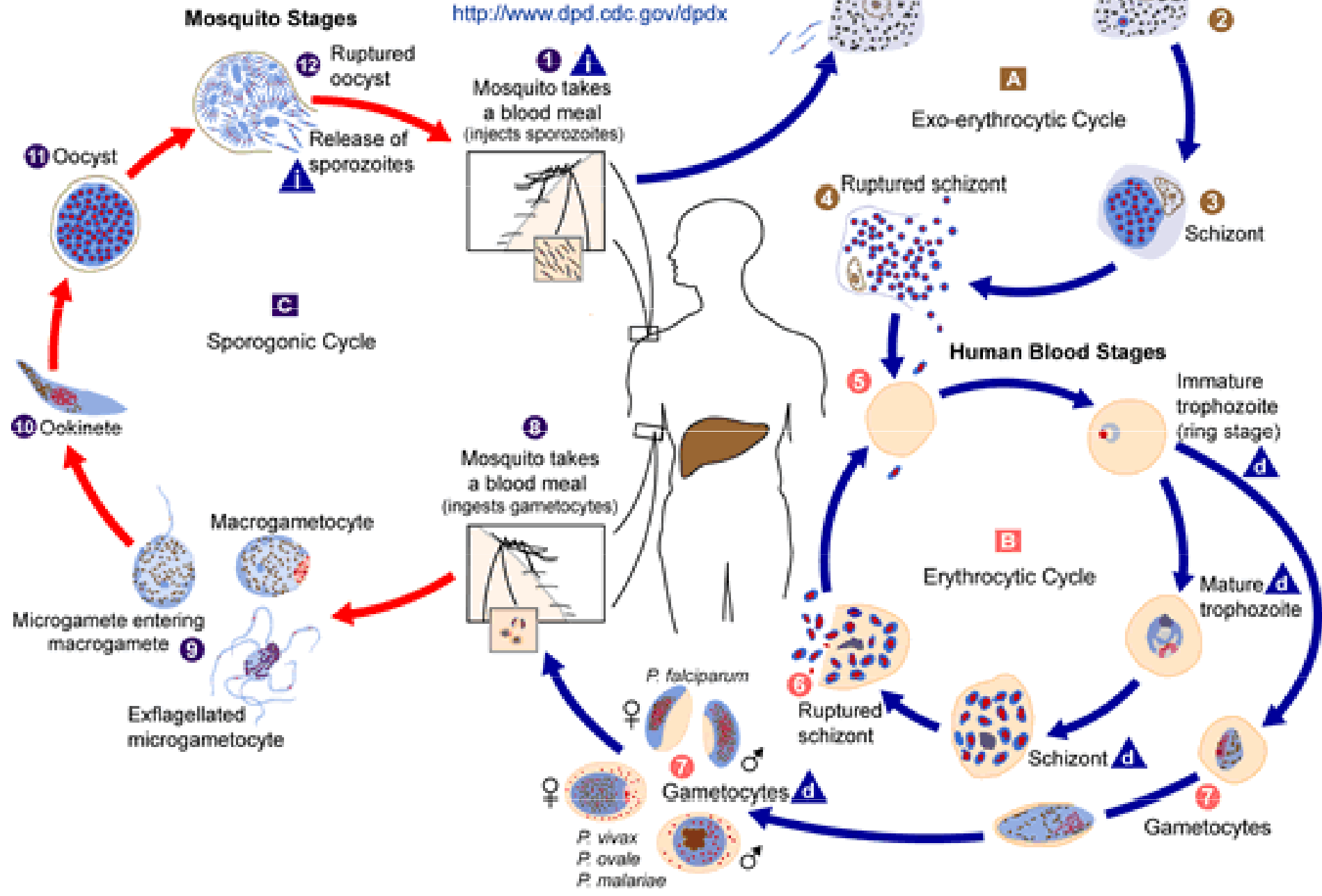
4. **Faktory klimatické a terénní**

v tropech anofelové aktivní po celý rok, v mírném pásmu hibernují, letní izoterma 16°C

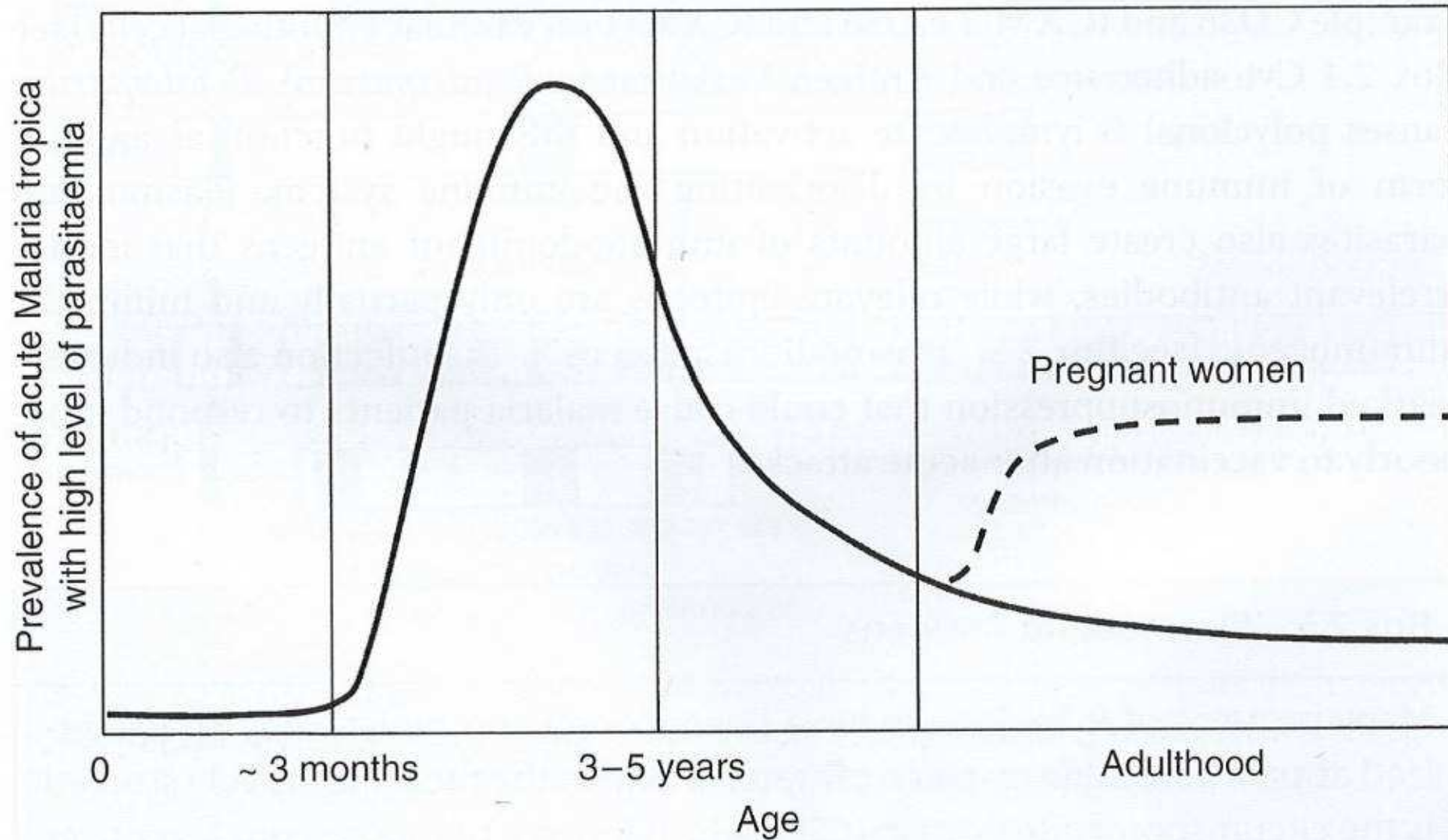
i = Infective Stage
d = Diagnostic Stage



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™
<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>



Prevalence malárie v různých věkových skupinách

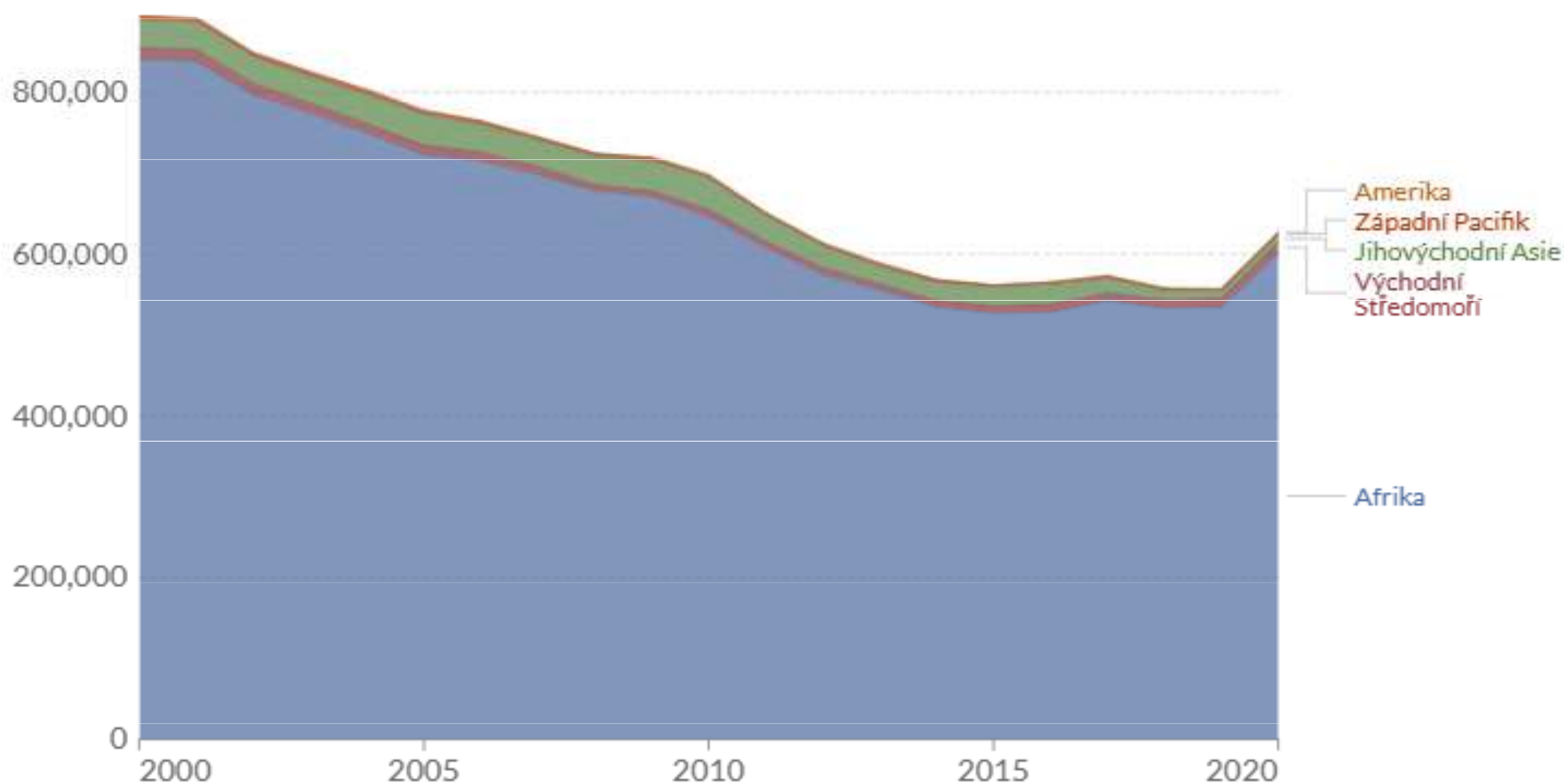


Úmrtí na malárii podle světových regionů

Roční počet úmrtí na malárii napříč všemi věkovými kategoriemi a oběma pohlavími.

Our World
in Data

□ Relativní



Zdroj: Globální program malárie, Světová zdravotnická organizace

OurWorldInData.org/malaria • CC BY



Odhady úmrtí na malárii od WHO

Od počátku 21. století zveřejňuje WHO globální odhady počtu lidí, kteří zemřou na malárii. Mezi lety 2000 a 2015 klesl celosvětový počet obětí o téměř 40 %: z 896 000 úmrtí v roce 2000 na 562 000 v roce 2015. Od té doby se pokrok zpomalil. Počet úmrtí se v roce 2020 ve skutečnosti zvýšil v důsledku narušení v důsledku pandemie koronaviru.²

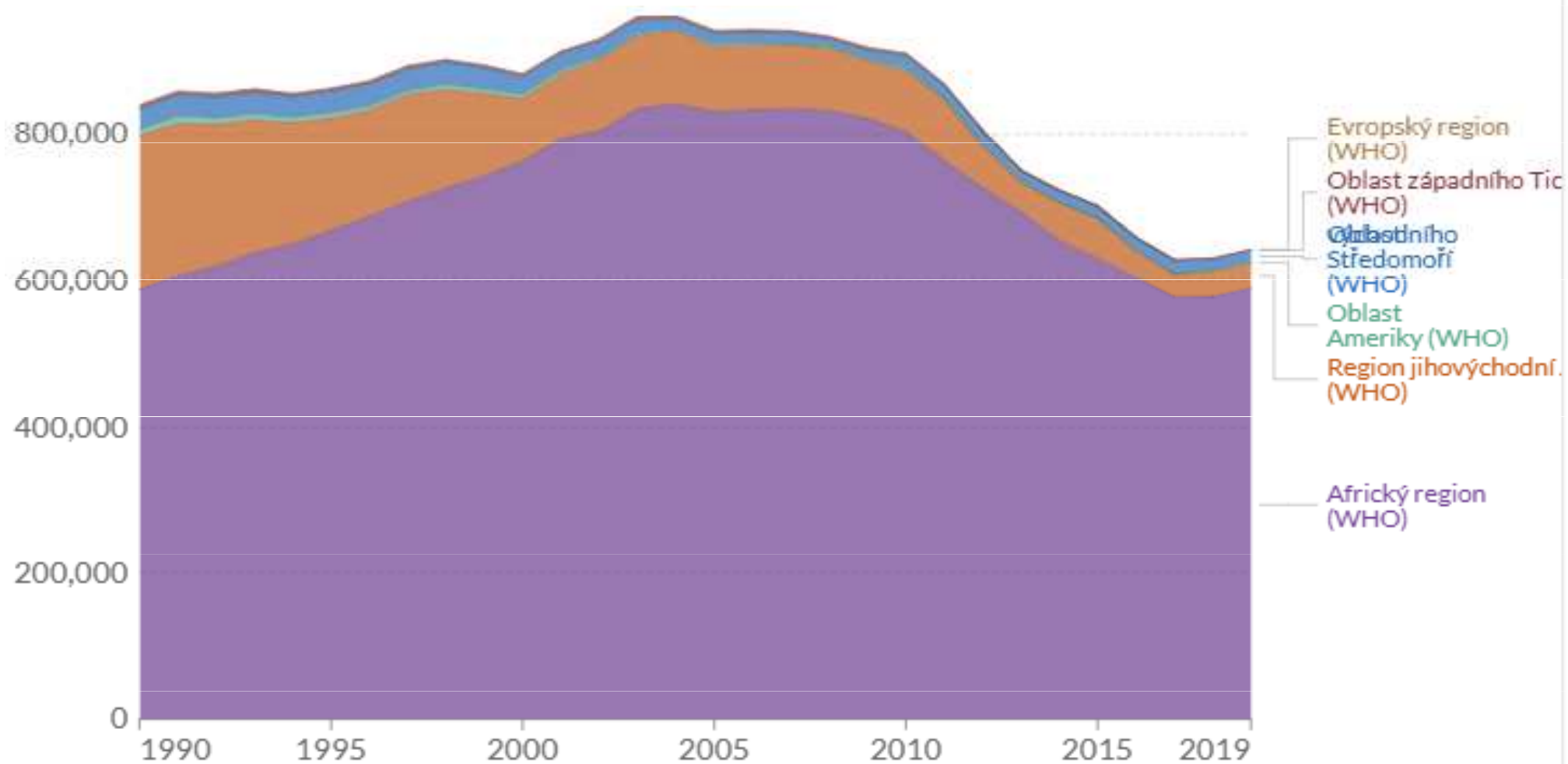
Afrika je světovým regionem, který je nejvíce postižen malárií: v roce 2019 došlo k 96% celosvětových úmrtí na malárii na africkém kontinentu. Afrika je však také světovým regionem, který dosáhl největšího pokroku: od roku 2000 počet úmrtí výrazně poklesl.

Úmrtí na malárii podle světových regionů, 1990 až 2019

Roční počet úmrtí na malárii napříč všemi věkovými kategoriemi a oběma pohlavími.

Our World
in Data

Přidat zemi Relativní



Zdroj: IHME, Globální zátěž nemocí (2019)

OurWorldInData.org/malaria/ • CC BY

Odhady úmrtí na malárii z IHME

Institut zdravotních metrik a hodnocení (IHME) poskytuje odhady úmrtí na malárii od roku 1990.

Během tohoto období vidíme jasný trend vzestupu-vrcholu-pádu, který se zvyšuje z přibližně 850 000 úmrtí v roce 1990; vrchol kolem 965 000 v roce 2004; a poté klesl (i když různým tempem) na přibližně 650 000 v roce 2019.

Tyto odhady jsou výrazně vyšší než odhady WHO. Ačkoli se liší v celkovém počtu úmrtí na malárii, IHME i WHO odhadují, že více než 90 procent (9 z každých 10 úmrtí) pochází z afrického regionu.

Líhniště vytvořená uměle člověkem



(a)



(b)

a) Konteinery na vody –
plantáže v JV Asii

b) Barely se stojící vodu
na zahradě v jižní Anglii

c) Larvy komárů s dobře
patrným dýchacím sifem.



Bromélie v amazonských pralesích



108 A bromeliad in the Amazonian rain forest

Bromeliads provide breeding sites for *Anopheles (Kerteszia) bellator* and *Anopheles (Kerteszia) cruzi*. These species are found from the Caribbean islands south to Brazil. The females feed mainly before or just after dusk, in shaded woody areas or in houses, but they are generally exophagic. Up to 1% of *A. bellator* have been found to be naturally infected with sporozoites in the hills above Rio de Janeiro, Brazil, where this species is considered to be a secondary vector. Some South American vectors of this subgenus breed in the axils of bromeliads, the destruction of which is only possible on a very limited scale in most endemic areas. The adults bite outdoors rather than inside houses. Consequently, the control of these vectors by insecticides is often extremely difficult.



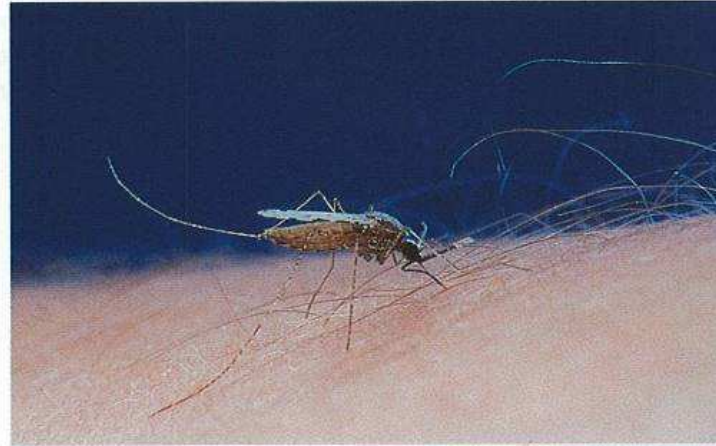
105 Breeding site of *Anopheles gambiae* in west Africa

A. gambiae and closely related species are the most dangerous malaria vectors in tropical Africa. *A. gambiae* breeds in small temporary collections of fresh surface water exposed to sunlight and in such sites as residual pools in drying river beds. The majority of important vectors in other parts of the world are also surface-water breeders. Malaria control operations since the early 1950s were based mainly on the destruction of house-haunting anopheline vectors by DDT or other insecticides sprayed on the interior walls where mosquitoes usually rest before and/or after feeding; larviciding played a relatively minor role (see 190, 191).



106 Female *Anopheles stephensi* emerging from pupa

This is a peridomestic mosquito that is responsible for the transmission of malaria in urban areas over a wide geographical range from the east of the Arabian peninsula, through central Asia to Pakistan and India and as far east as Burma. It breeds mainly in water cisterns, domestic water tanks, wells and other collections of fresh water. In rural areas it breeds in fresh, clean water in ground pools but will also tolerate brackish water. *A. stephensi* is largely endophilic in western India but less so in such areas as Calcutta in the east. Although zoophilic by choice, *A. stephensi* is a very efficient malaria vector, particularly in urban areas. (× 4)



107 *Anopheles gambiae* probing

Malaria is transmitted by numerous species of female *Anopheles* mosquito (see Table 6). Most species bite indoors at night but some are outdoor-feeding. The adults are distinguished from culicine mosquitoes by the structures of the antennae and palps. (See also 5 and 7.) (× 4)

Cestovatelská malárie

Celosvětově 30 000 případů ročně. Riziko narůstá s dobou pobytu.

OCHRANA:

Minimalizovat pobyt venku v době aktivity komárů,

- **moskytiéry, pokud možno impregnované repelenty**
- **insekticidy na oblečení a moskytiéry,**
- **repelenty: nejlepší DEET (N,N-diethyl-m-toluamidin), příp. picaridin nebo eukalyptový olej**
- **CHEMOPROFYLAXE: 75-95% ochrana. Kompliance. Léky: Chloroquine, Proguanil, Doxycyklin, Atovaquone-Proguanil (Malarone®), Primaquine- výběr dle oblasti (resistence) a vedlejších účinků.**
- **STAND-BY EMERGENCY TREATMENT-samoléčba po vypuknutí příznaků – rizika!**
- **Kontrola po návratu-upozornit na pobyt v cizině.**

Letištní malárie

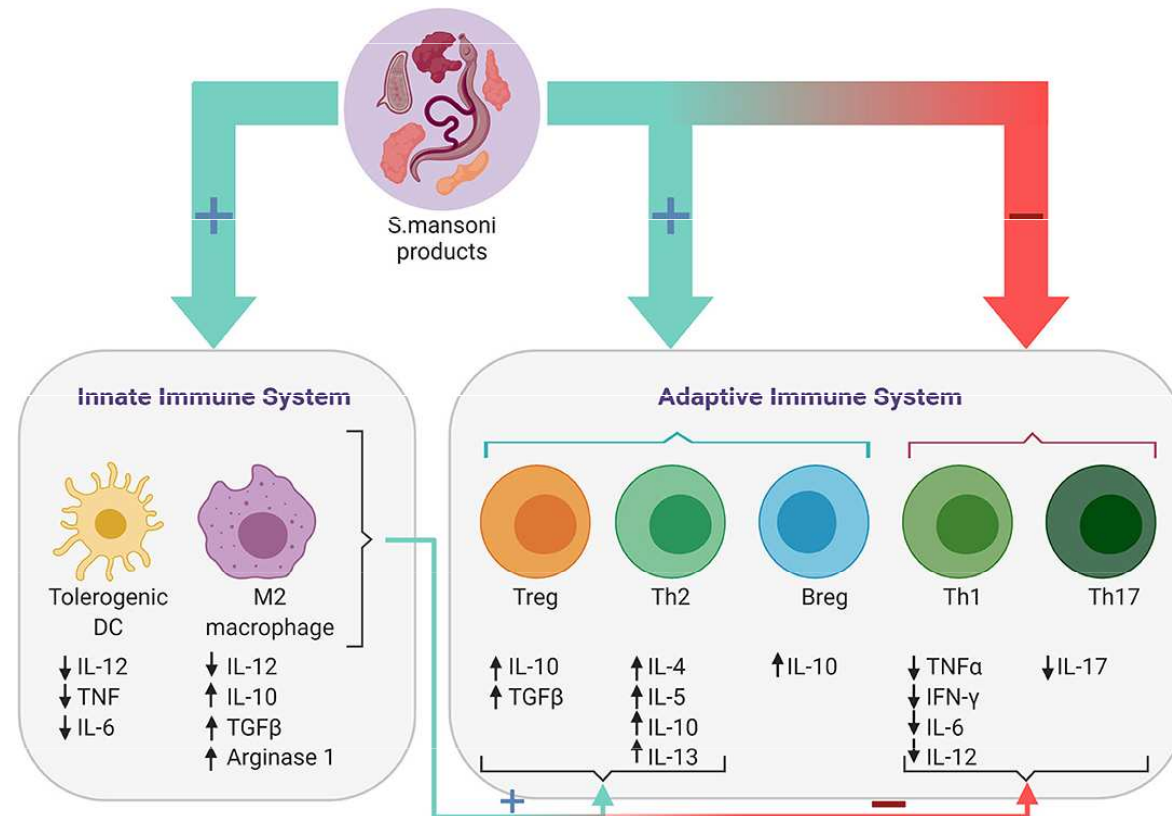
Rezistence

- Novorozenci: hemoglobin F
- 2-3 roky. Antitoxická imunita
- Crisis form factor (Súdán, Kolumbie)
- **MHC I:** HLA B53 – proti anemii a cerebrální malárii
žádná souvislost s morbiditou
- **MHC II:** kombinace HLA DRB*1302-DQ*0501 chrání před závažnou anemií
HLA-B53 umožňuje vazbu antigenu jaterních stadií (nonamerického fragmentu LSA-1-“protektivní antigen“) na cytotoxické buňky resistentních jedinců
- **Srpková anemie** (hemoglobin S) -Afrika
- **α thalassemia** (porucha tvorby α -globinového řetězce, je poškozena tvorba fetálního i dospělého hemoglobinu-předčasná destrukce erytrocytu→anemie) na Nové Guineji v nížinách 90%, v horách 5% prevalence. Chrání proti těžké malárii, běžné je ale prodělání lehké nekomplikované malárie (*P. vivax*).
- Jihoasijská ovalocytóza: (SAO: erythrocyte band-3 deletion) – v malarických oblastech. Nechrání příliš proti malarické infekci, ale skýtá kompletní ochranu proti mozkové malárii.
souvislost s morbiditou

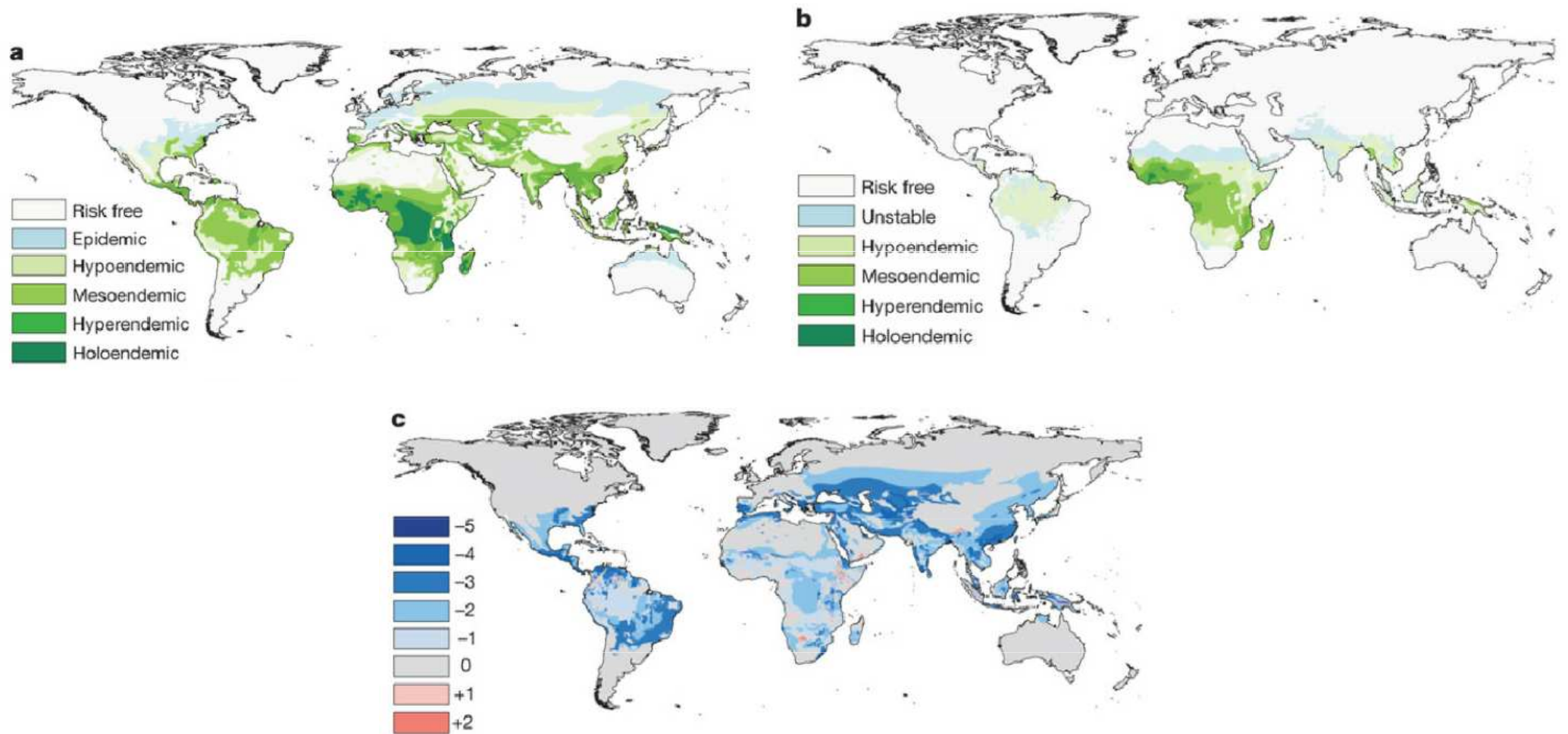
Imunita proti malárii

- **Imunní jsou novorozenci a kojenci – nízká parazitémie, žádné nebo mírné příznaky. Imunita vrozená (hemoglobin F atp.), pasivně přenesená od matky.**
- **Děti starší 1-2 let: velmi vnímavé k malárii, těžký průběh. Prodělají celou řadu ataků, až si postupně vytvoří protektivní imunitu (nejkratší čas v hyperimunní oblasti: 1 rok)**
- **Imunita: IgG proti variant surface antigens (VSA)-antigeny exprimované na povrchu infikovaného erythrocytu.**

Využití antigenu *Plasmpdium mansoni* jako imunoterapie

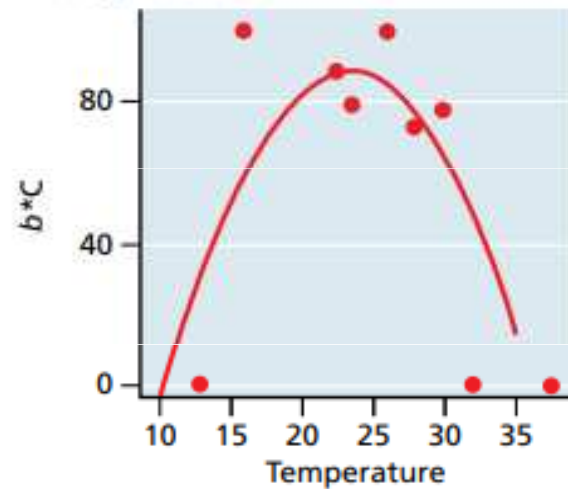


Vztah mezi rozšířením malárie a oteplením klimatu v letech 1900(a) – 2007(b) a rozdíly mezi oběma uvedenými obdobími 1900 – 2007(c)

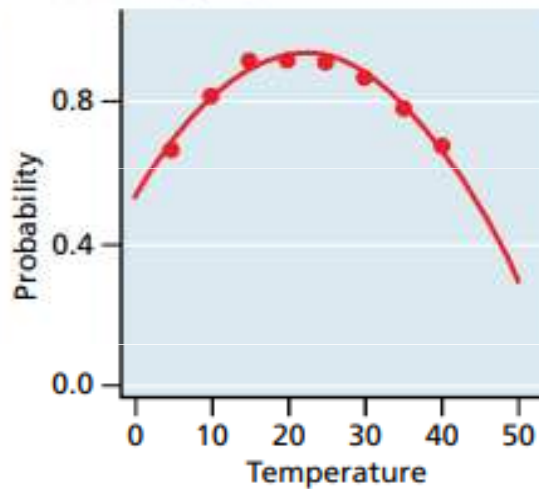


Vliv stoupající teploty na malárii

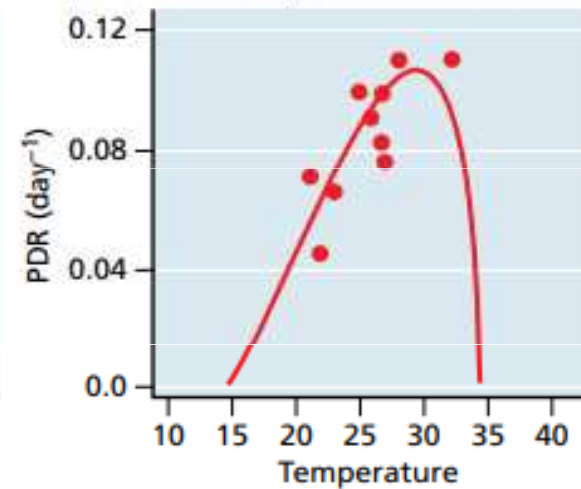
A Competence of vector to carry malaria



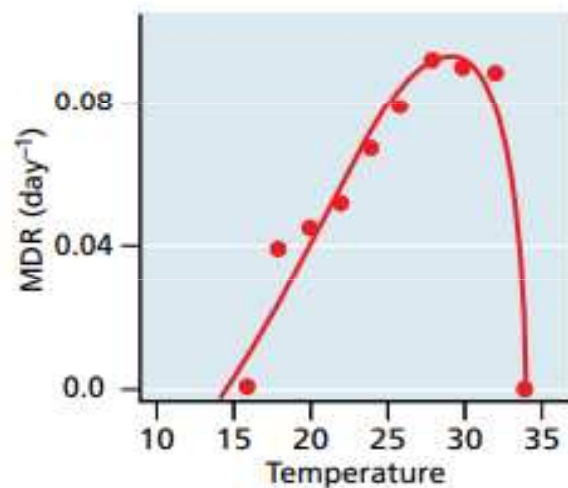
B Daily survival probability of adult mosquito



C Development rate of malaria parasite in mosquito



D Mosquito development rate



E Egg to adult survivorship for mosquitoes

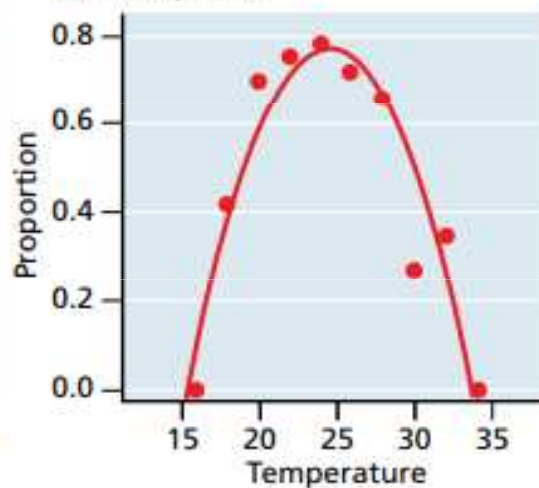
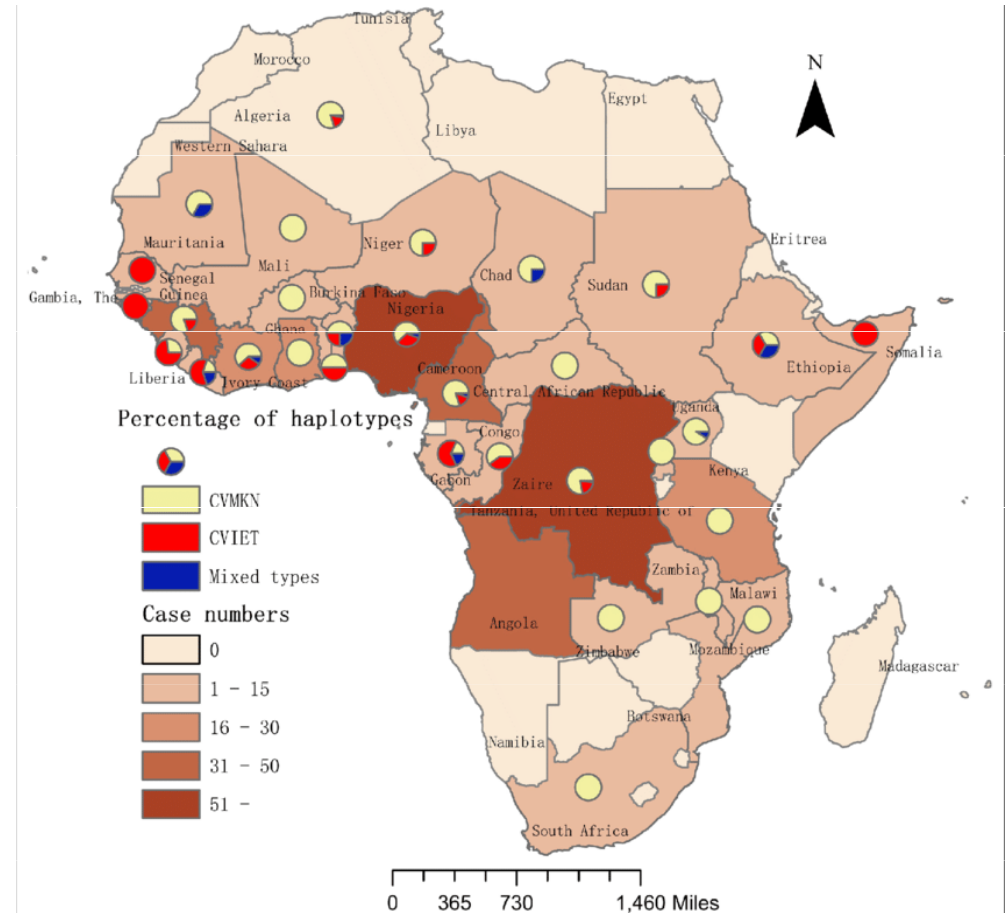
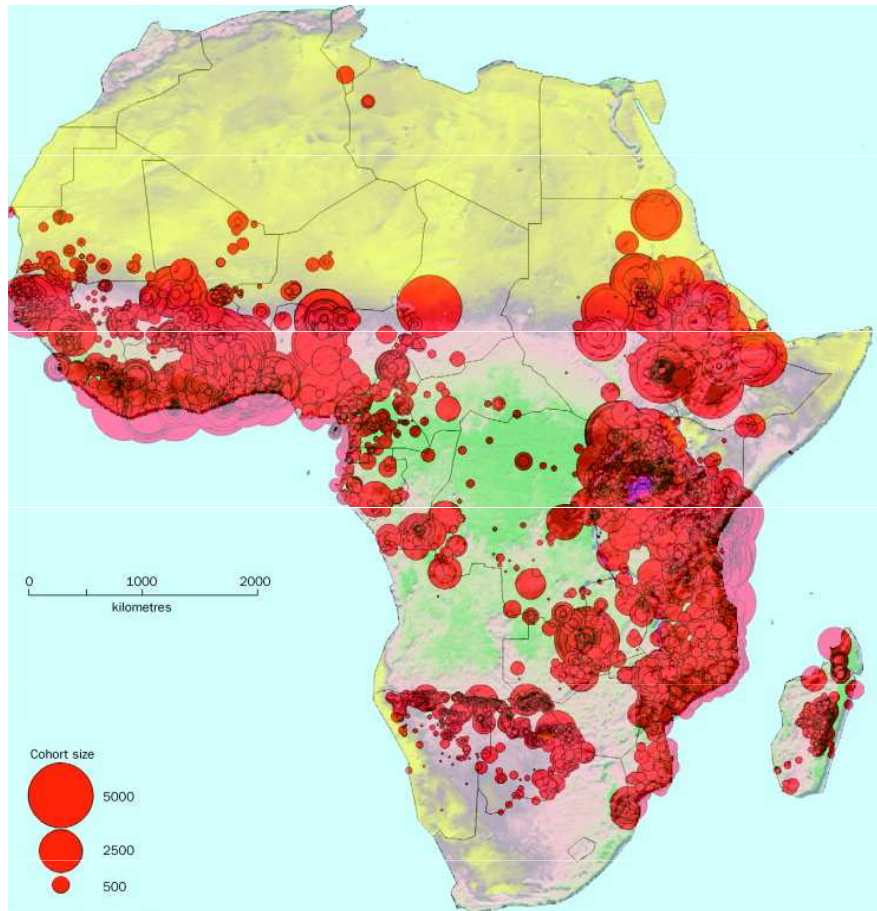


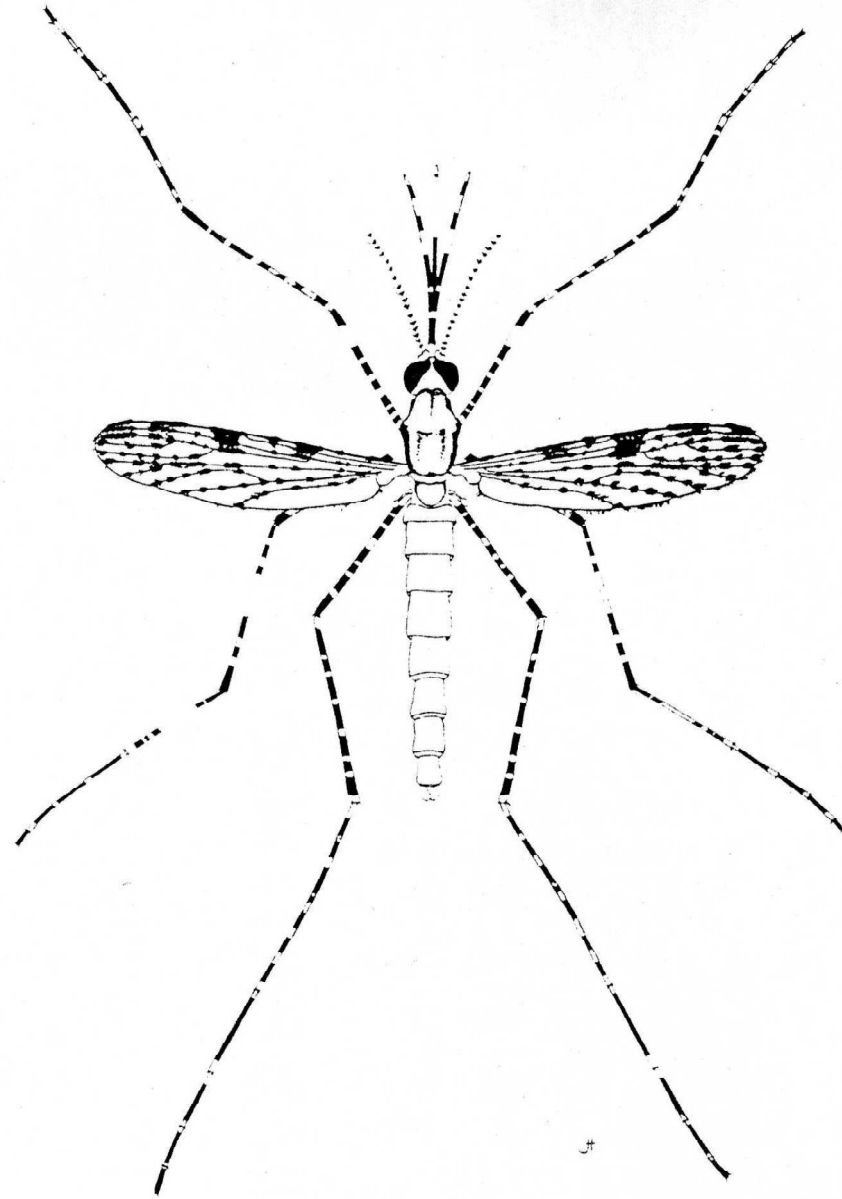
Figure 10.5 Thermal preference curves for several mosquito and malaria parasite life-history traits that influence the value of R_0 for malaria. Note that values for many of these parameters do not simply continue to rise in a linear fashion with increasing temperature, but fall sharply at higher temperatures. PDR, Parasite Development Rate; MDR, Mosquito Development Rate; $b * C$, vector competence. (From Mordecai EA et al [2013] *Ecol Lett* 16:22–30. With permission from John Wiley and Sons.)

Potenciální efekt oteplení na šíření malárie v Africe a počet importovaných případů *Plasmodium falciparum* z tohoto kontinentu



Proč je komár tak důležitý?

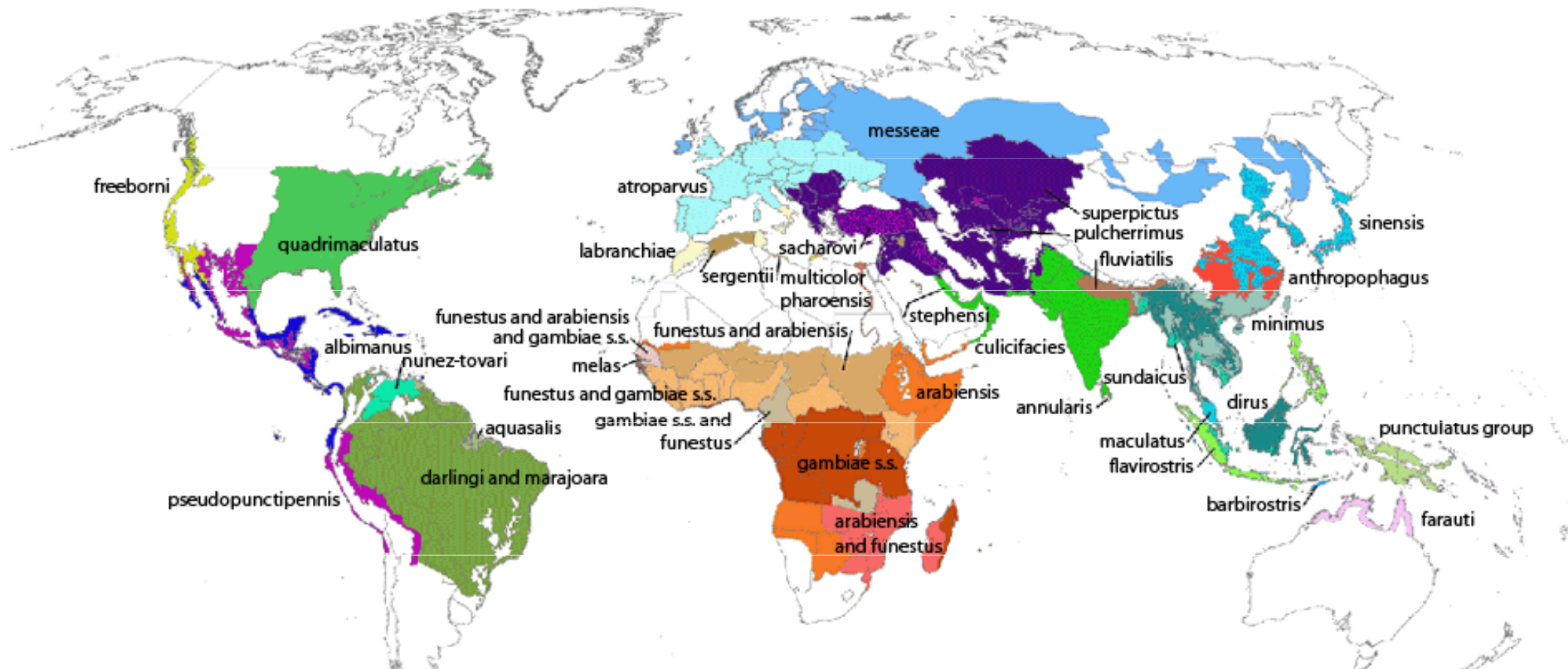
Vektor- biologie



Vektoři malárie – komáři rodu Anopheles

400 druhů anophelinů, 85 přenáší lidská plasmodia, 35 je vektorem malárie. **Jen málo komárů je antropofilních, endofilních, endotrofních** (sají raději na lidech, vstupují do lidských obydlí, tam i sají). Vývoj ve vodních nádržích uvnitř lidských osad. Přitahuje je lidský pach.

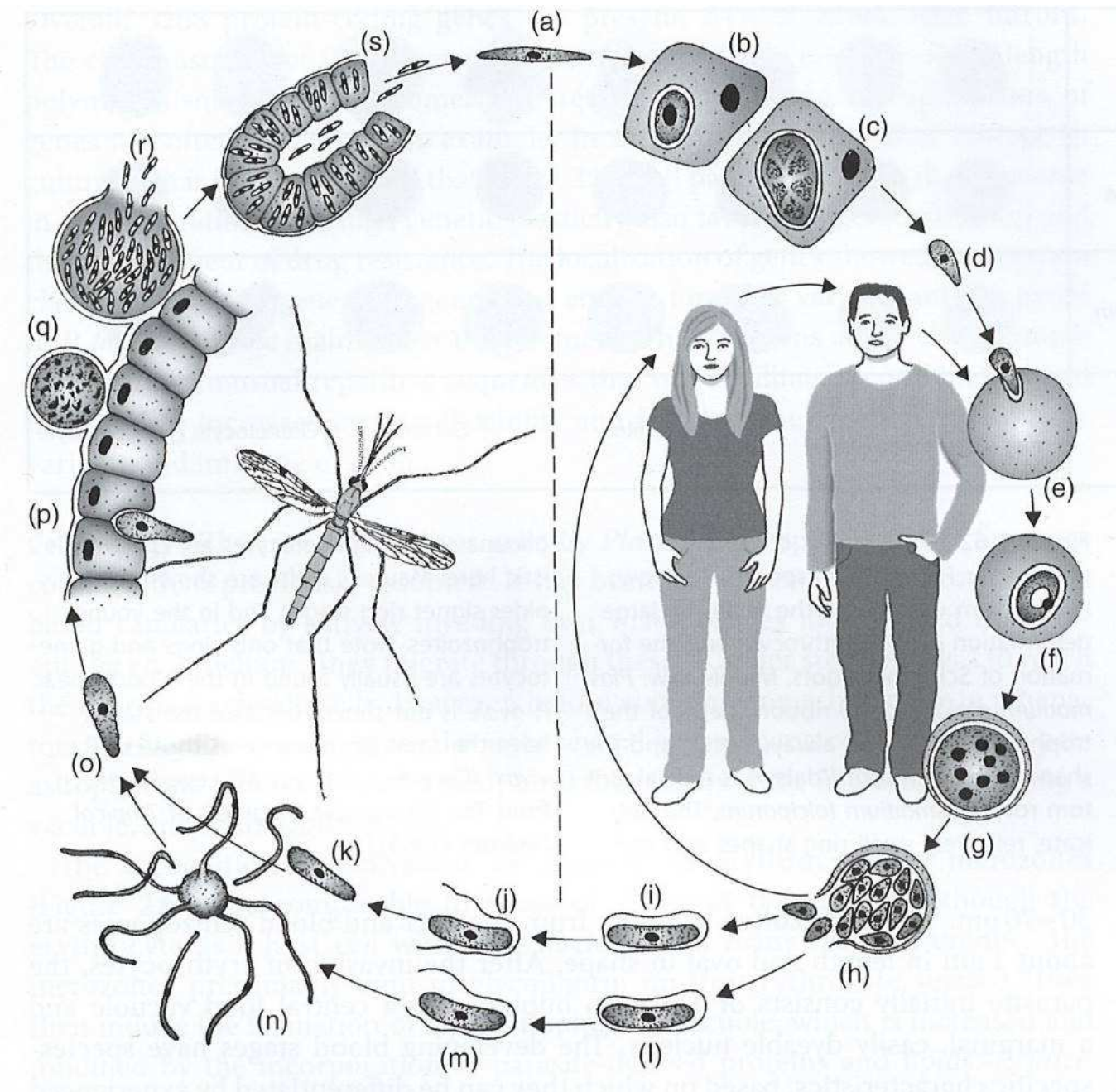
- Dolet. max 3 km; větrem do 19-23 km
- Cirkadiální rytmy, vrchol sání – půlnoc, nebo ráno; příp. druhý vrchol dopoledne
- Atraktans: Temné barvy, CO₂, kys. Mléčná
- Cyklus: kladení vajec: 48 h. po sání (*A. gambiae* dvojí sání) vajec 50-200. Inkubace: 2-6 dní, larva 2 týdny, kukla 3 dny; celkem 3-4 týdny
- Diapausa (šťávy)
- Aestivace



Anopheles

- | | | | |
|---------------------------|---|----------------------|-------------------|
| ○ No vector | ● funestus and arabiensis | ● melas | ● pulcherrimus |
| ● albimanus | ● funestus, arabiensis and gambiae s.s. | ● messeae | ● quadrifasciatus |
| ● annularis | ● funestus and gambiae s.s. | ● minimus | ● sacharovi |
| ● anthropophagus | ● gambiae s.s. | ● multicolor | ● sergentii |
| ● arabiensis | ● gambiae s.s. and funestus | ● nunez-tovari | ● sinensis |
| ● arabiensis and funestus | ● labranchiae | ● punctulatus group | ● stephensi |
| ● aquasalis | ● maculatus | ● pharoahensis | ● sudaicus |
| ● atroparvus | ● freeborni | ● pseudopunctipennis | ● superpictus |
| | ● darlingi and marajoara | | |

Životní cyklus *Plasmodium falciparum*



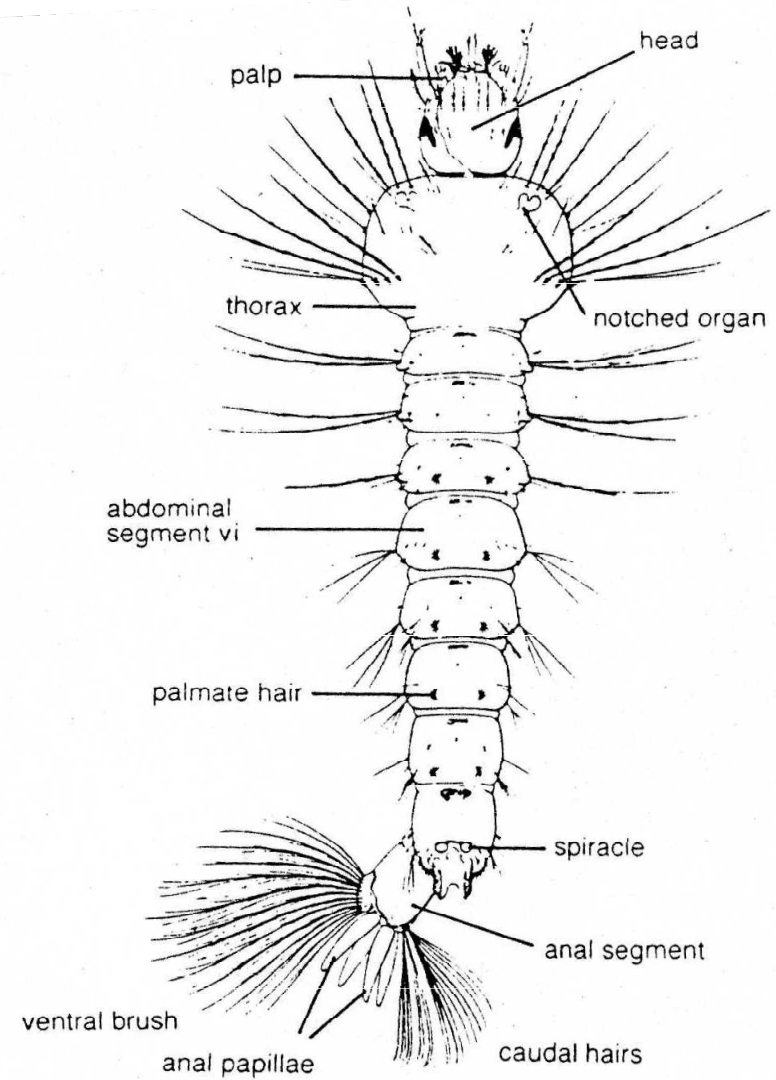
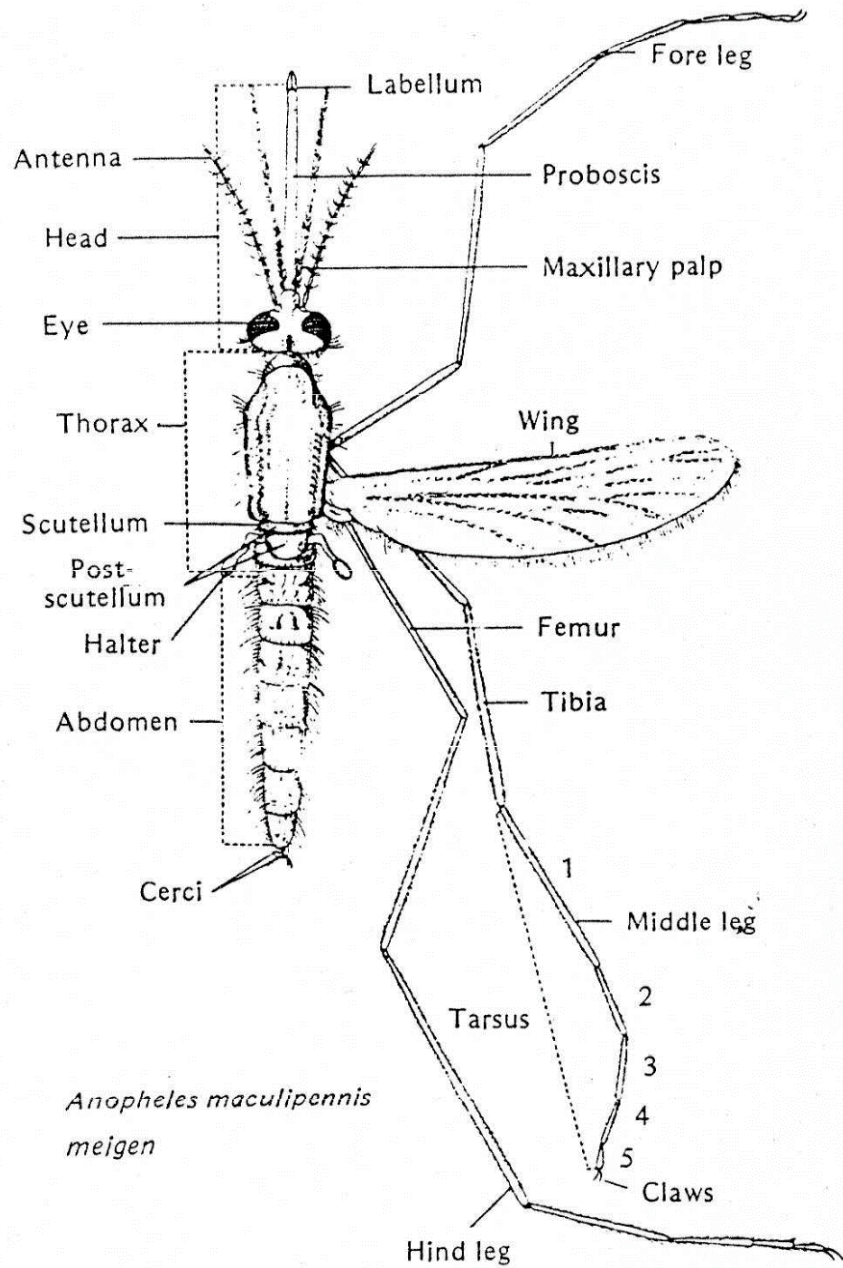
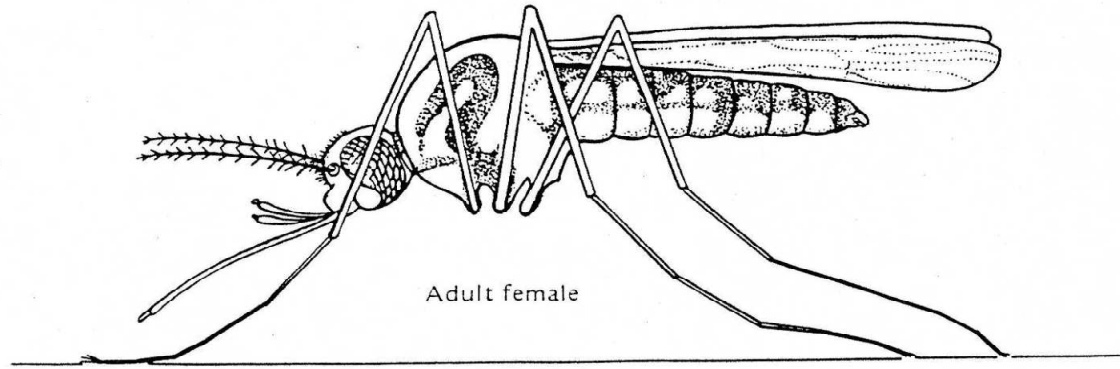
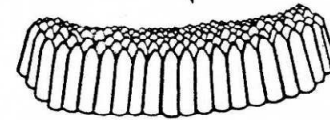


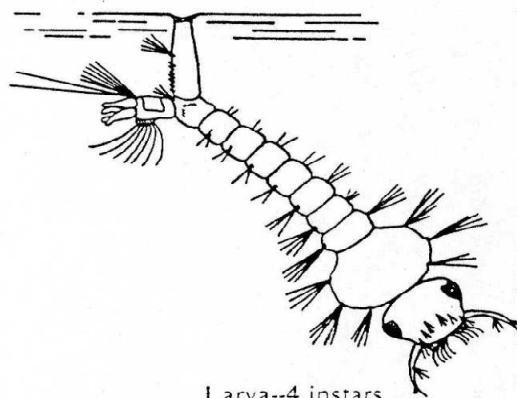
FIGURE 47.2 A diagram of a female anopheline mosquito, *Anopheles maculipennis*, to show major anatomical features.



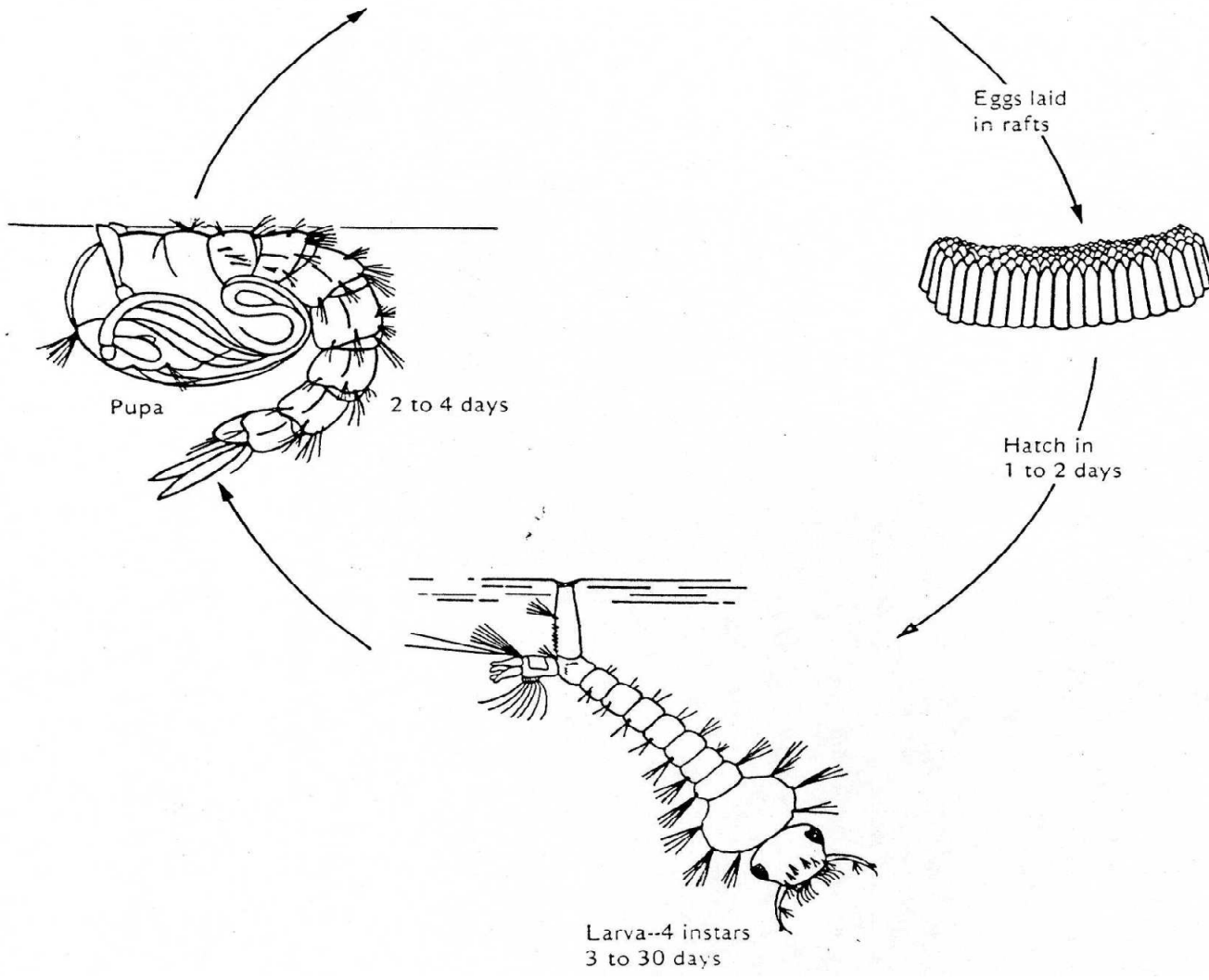
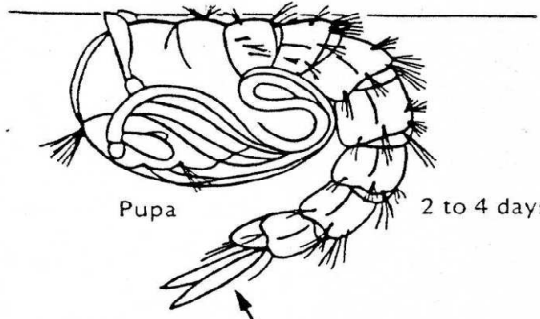
Eggs laid
in rafts

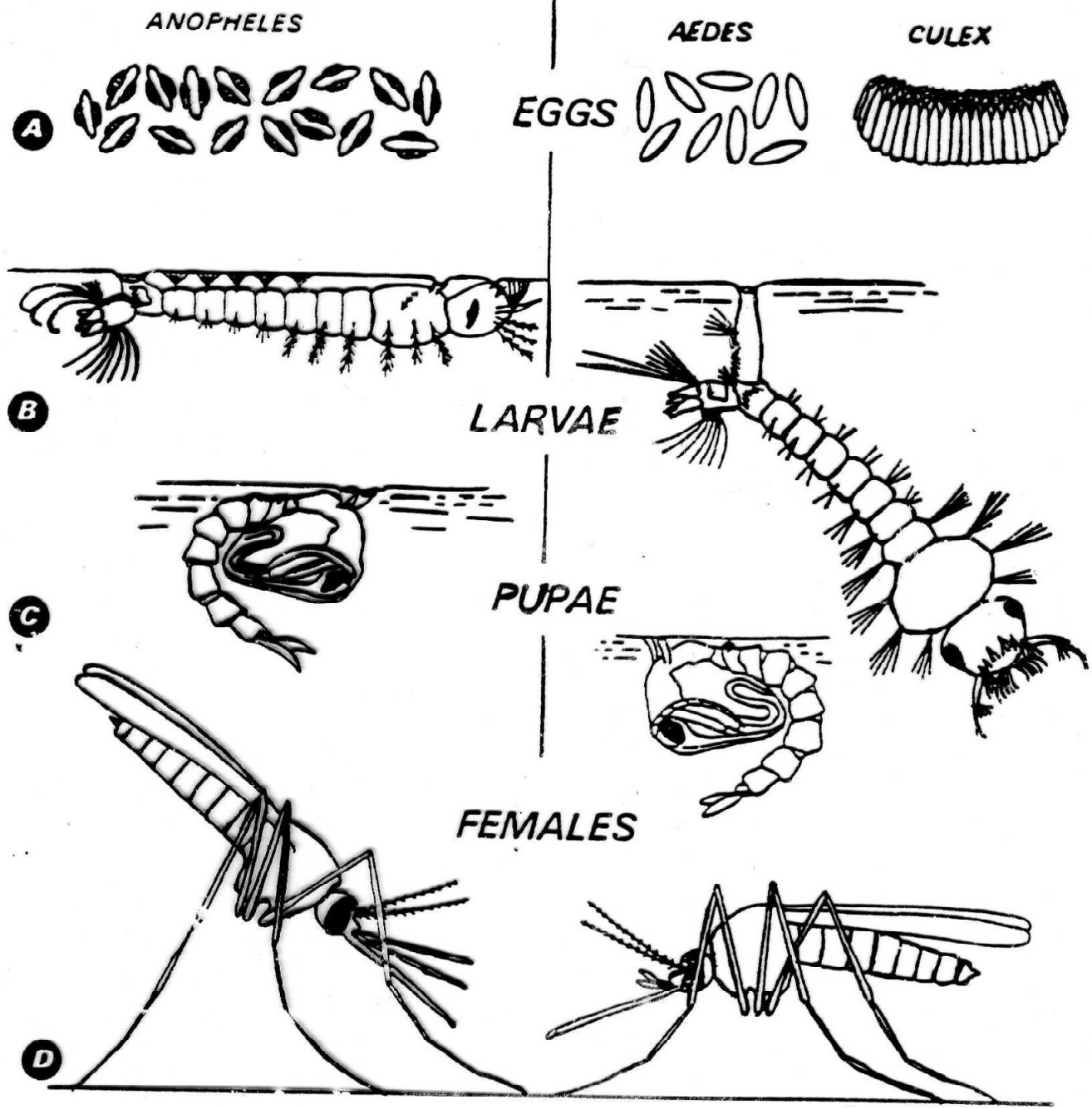


Hatch in
1 to 2 days



Pupa
2 to 4 days





Přenos malárie – součást životního cyklu parazita

INFEKCE KOMÁRA - gametocyty. Ty v krvi v malých počtech, nejvíce 30 dní po infekci, obvykle maximálně 1 rok, především u dětí, asymptomatických.

Přenos malárie

$$R_0 = \frac{\alpha^2 \cdot b \cdot c \cdot m \cdot p^n}{r - (\log_e p)}$$

Kde α je denní míra/poměr, při kterém komáři sají na lidech; b je koeficient přenosu *Plasmodium spp.* mezi infikovanými a neinfikovanými komáři; c je koeficient přenosu *Plasmodium spp.* mezi infikovanými komáři a neinfikovanými lidmi; m je hustota komárů ve vztahu k lidem; p je denní pravděpodobnost přežití komárů; n je čas potřebný k dokončení vývoje parazita v komárech a r je míra uzdravování lidí po prodělání malárie.

Vnímavost komárů k malarickým plasmodiím

- Liší se druhově, kmenově. V Evropě nepřenášel *P. falciparum* *A. maculipenis*, ale *A. labranchiae*
- Zygota, oocysty a sporozoity se vyvíjejí při teplotě 15-35 °C
- Komár infikovaný *P. vivax* je infekční při teplotě 32°C za 8 dní (*P. falciparum* za 10 dní), při 15°C za 18 dní
- Denně zahyne 50% komárů; doby infekčnosti se dožije méně než 1% komárů. Max. život: 4-5 měsíců (hibernace). V tropech kolem 40 dnů. V chladných oblastech nutný delší život komárů
- Délku života komárů zkracuje vysoká intenzita infekce plasmodii a také např. insekticidy – snižují přenos

Infikovanost komárů

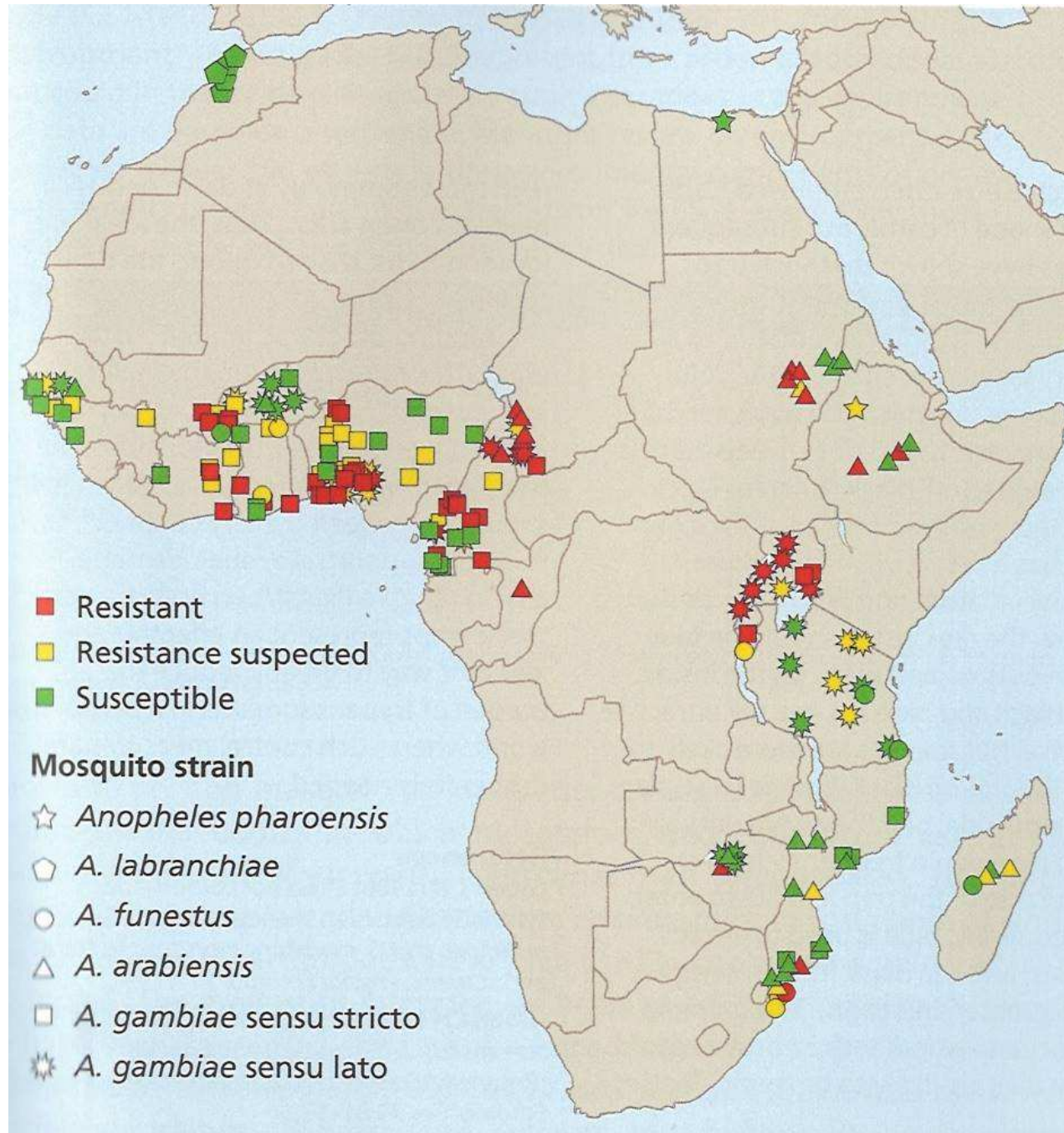
- **Nízká. Při 50% parazitémii lidí infikována max.1-2 % komárů; mnohde méně než 1 promile.**
- **Entomological inoculation rate (EIR):** počet kousnutí infikovaným komárem na osobu a časovou jednotku (6-400 osoba/rok)-nejvíce Mombassa, Kongo...
- **Sporozoite index (s)** zastoupení koémárů, kteří mají sporozoity plasmodií ve slinných žlázách (0,1-7,25%)

Anofelismus bez malárie

- **Málo vektorů**
 - **Málo infikovaných lidí**
 - **Nevhodné klima**

 - **Nedostatečný kontakt člověka s komárem**
 - **Vysoká imunita lidí**
-

Rezistence komárů vůči pyretroidům



Tribus: **Anophelini**

Patří sem rody *Chagasia* a *Anopheles*. K významným zástupcům na území střední a severní Evropy náleží tyto druhy: *A. maculipennis*, *A. messae*, *A. atroparvus* a *A. labranchiae*.

Komplex druhů *Anopheles maculipennis* tvoří morfologicky velmi příbuzné druhy. Při sezení svírá osa jejich těla s podkladem ostrý úhel, konec zadečku larev je bez dýchacího siphonu a jejich tělo leží rovnoběžně s hladinou.

Anopheles maculipennis

Saje na ptácích a savcích včetně člověka. Vektor malárie a viru Čalovo.

Anopheles messae

Náš nejhojnější zástupce tohoto rodu., Za rok má 3 generace, zimují oplodněné smičky, vektor malárie.

Anopheles atroparvus

Vektor malárie, 2-3 generace za rok.

Anopheles labranchiae

U nás ojedinělý, vektor malárie

Potírání komárů

**The Innovative Vector Control Consortium – 5letý
plán financovaný nadací Billa A Melindy**

Gatesových:

- **Postřik insekticidy (dříve: DDT) -nové insekticidy-
alternativy pyrethroidů – dlouhodobě účinné; kombinace
insekticidů; hledání vhodné forma aplikace v terénu.**
- **Vývoj 1 insekticidu stojí 70 milionů \$, celý trh insekticidů v
rozvojových zemích: 150 mil.\$.**
 - **zjistit treshold level a další parametry, které je
třeba znát pro potírání populací vektora-analytické
modely**
 - **sledovat vznik resistance, monitorování změn genů
rezistence**

Potírání malárie a jejich vektorů

Vypouštění sterilních samců (ELIMINACE *Cochliomyia homionivorax* na jihu USA, v Mexiku a ve Střední Americe, *Culex* spp- Francie, Florida Indie: problém: migrace gravidních samic-nezdar)

- Vypouštění transgenních komárů -geneticky modifikovaní komáři nepodporující vývoj patogena nebo vnášející sterilitu do divokých populací

Účinnost opatření proti malaárii i vektorům

- Oblasti po postřiku DDT-dominance *Plasmodium vivax* (jaterní stadia >1 rok, rychlejší vývoj v komárovi)
- Resistence na antimalarika podporuje šíření *Plasmodium falciparum*.
- Moskytiéry impregnované insekticidy: výrazný účinek na populaci komárů i na incidenciu a prevalenci malárie u dětí.

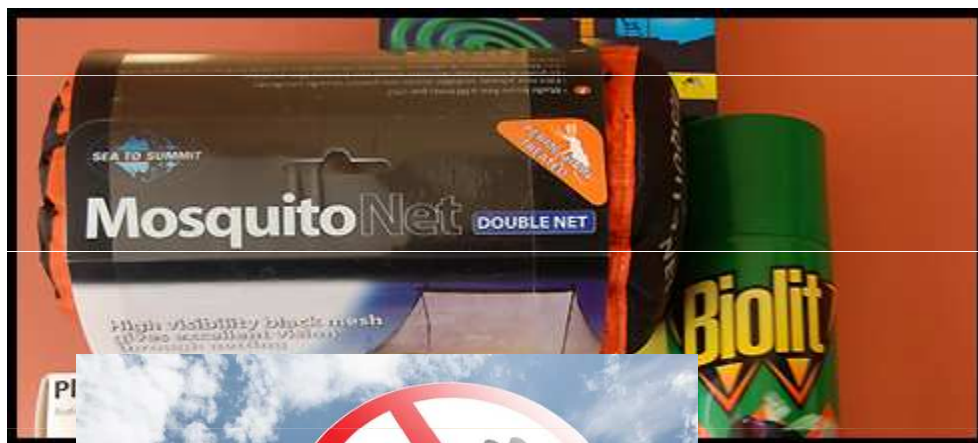
Potíže s potíráním Plasmodium vivax

- Jaterní hypnozoiti – přečkají, po létech relaps – nový zdroj infekce
- Vývoj sporozoitů je rychlejší (11 dní) než u P. vivax – komár je dříve infekční a je větší pravděpodobnost, že nezahyne předtím, než infikuje člověka

Prevence

Prevence malárie

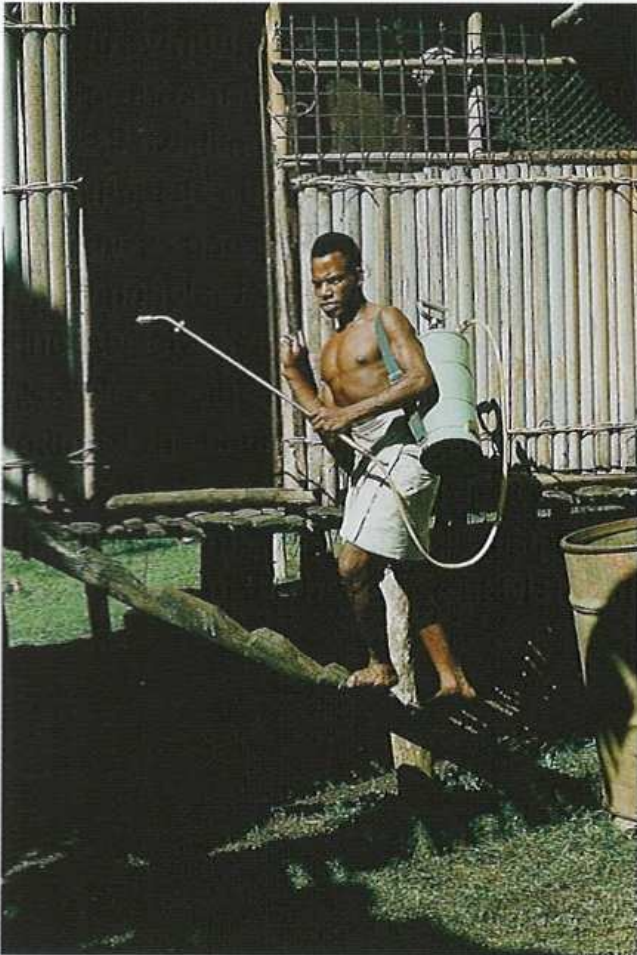
V rámci prevence je potřeba omezit množení komárů. K tomu dochází ve vodě, a proto je jedním z vhodných opatření vysoušení stojaté vody. Regulovat množení komárů lze také pomocí postřiků určených proti hmyzu, tzv. insekticidů. Protože komáři útočí na člověka především v noci, tak dalším efektivním opatřením je spaní pod sítěmi na postel.



Prevence a kontrola

- Chemoprolaxa – doporučené prostředky lékařem (před a nebo po cestě do endemické oblasti)
- Kontrola výskytu vektorů
 - Aplikace insekticidů (postřiky)
 - Moskytiéry (postele)
 - Repelenty (individuální ochrana)
- Hubení larev komárů
 - biologický boj

Aplikace venkovního postřiku



190 Indoor house spraying in malaria control

The ambitious global programme that started in the 1950s to eradicate malaria by spraying the inside of all dwellings in endemic areas with long-lasting insecticides such as DDT failed to meet its objective in all but a few areas. Residual spraying still retains a place, however, as one of the effective means of controlling transmission in some areas, in spite of popular fears over the possible ecological hazards of deploying such organochlorines widely. Here a malaria worker is seen entering a village house in the north of Papua New Guinea to apply a DDT suspension to the inside walls. Although at the time that the photograph was taken house spraying radically reduced transmission in this holoendemic area, the project did not produce a lasting effect and the area remains highly endemic. Insecticide resistance has been, unfortunately, an all too frequent consequence of the mass use of DDT and other residual chemicals.

Prevence malárie

- **Boj s komáry:** nutná znalost jejich biologie

Komáři jsou holometabolní hmyz silně vázaný na vodu.

Délka vývoje od vajíčka po dospělé se pohybuje od 3-4 dnů po několik týdnů, podle podmínek prostředí. Dospělý komár žije asi 1 měsíc.

Samičky komárů musí sát krev obratlovců - gonotrofický cyklus.

Déle žijící samička může mít až 5 snůšek vajíček.

Experimentálně bylo prokázáno, že jeden komár může nakazit až 40 osob. Z dob korejské války je znám případ, kdy se 52 osob nakazilo jedním komárem.

- Omezování výskytu komárů:
1. Chemické prostředky
 2. Environmentální management
 3. Biologický boj

Hubení larev ve vodě a *Gambusia* a *Poecilia reticulata* –larvivorní ryby



191 Larviciding of anopheline breeding site near New Delhi

The management of larval breeding sites has been a traditional means of limiting malaria transmission and is still of value in specific circumstances. This figure illustrates the spraying with oil of a stream in which several species of anopheline vectors were breeding.



192 Larvivorous fish

Small freshwater fish such as species of *Gambusia* and *Poecilia reticulata* (seen here), which feed on mosquito larvae, still retain a minor but useful place in the control of vector breeding in peridomestic containers such as that harbouring the Indian malaria vector *Anopheles stephensi*.

Způsoby ochrany před malárií:

1. osobní ochrana
2. boj proti vektor
3. boj proti parazitům



- **Osobní ochrana** spočívá především v těchto způsobech:

1. pečlivá prohlídka vnitřku domů nebo spánek pod moskytiérymi
2. použití repelentních prostředků
3. Vyhnout se kontaktu s komáry v době, kdy jsou tyto početní (úsvit, soumrak)

Příprava moskytiéry



195 The mosquito net: an emerging method for malaria control!

In addition to the widespread problem of multiple drug resistance in *P. falciparum*, vector control has failed in many countries because of insecticide resistance or other factors, some of them socioeconomic. Protection of the populations of endemic countries remains an elusive target. These obstacles have necessitated a vigorous search for additional, sustainable ways of preventing malaria. Field trials of mosquito nets impregnated with synthetic pyrethroids have given promising results in terms of lowering the rate of infected bites in the community, but are still far from eliminating transmission in most places. The situation is especially challenging in tropical Africa where transmission is very intense.

Boj proti parazitům - léčení

- Přenos malárie při aplikaci drog injekcemi - případ onemocnění narkomanů ve 30. letech v New Yorku
- Přenos malárie při transfuzi - velmi ojedinělý
- Prenatální přenos malárie se může uskutečnit, je však velmi vzácný



Ochrana proti malárii

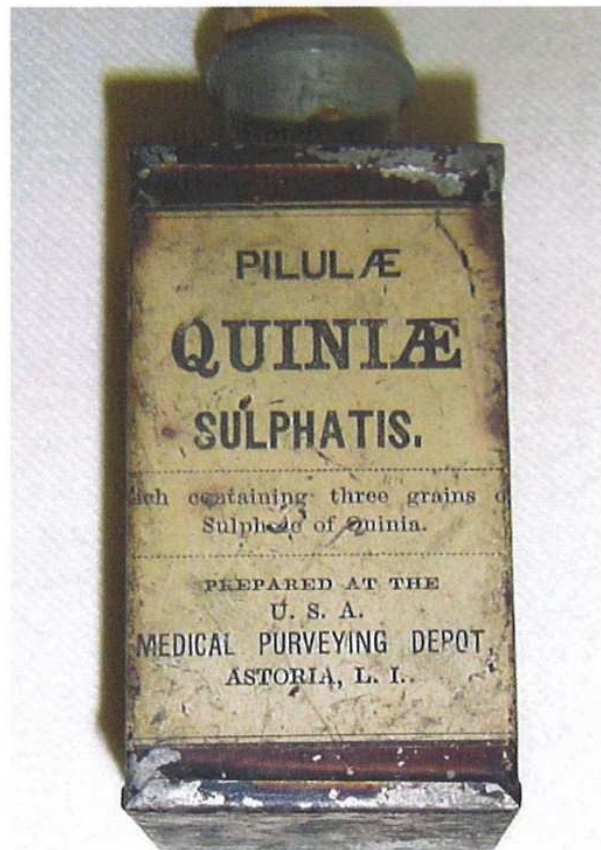
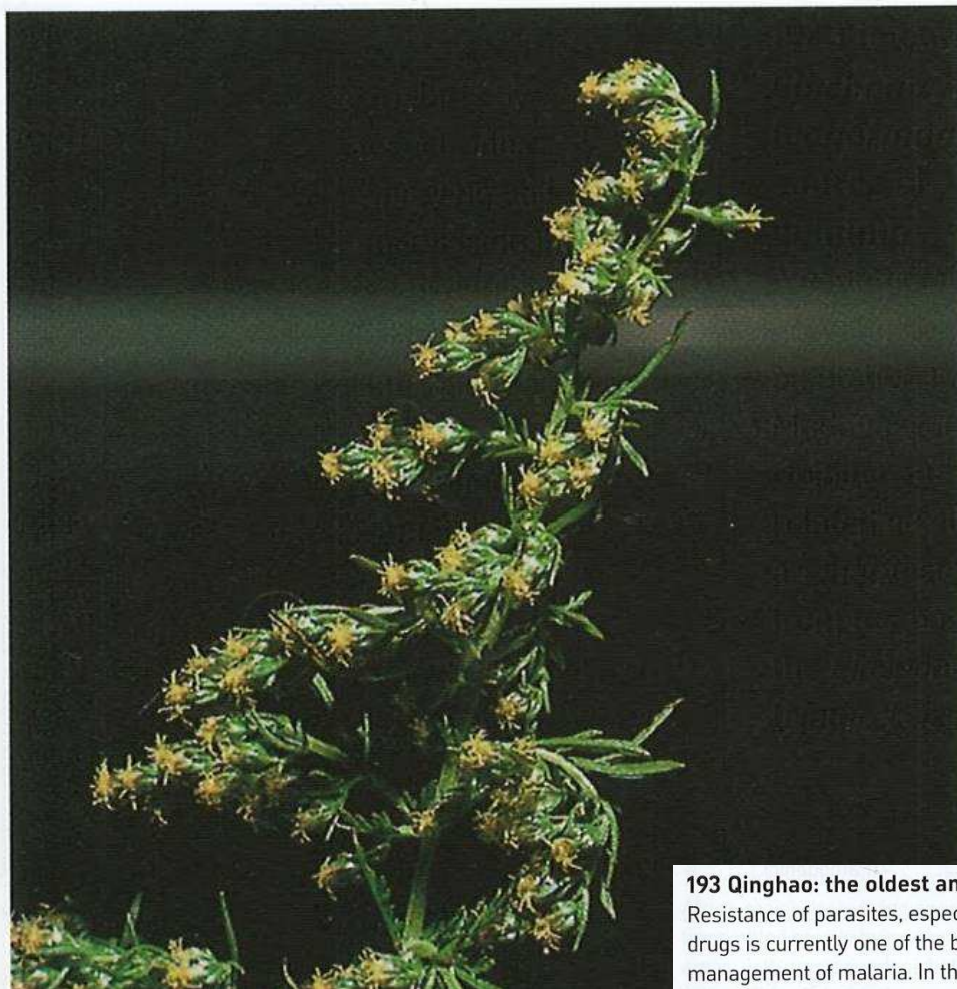


Figure 9.10 *Gambusia affinis*.

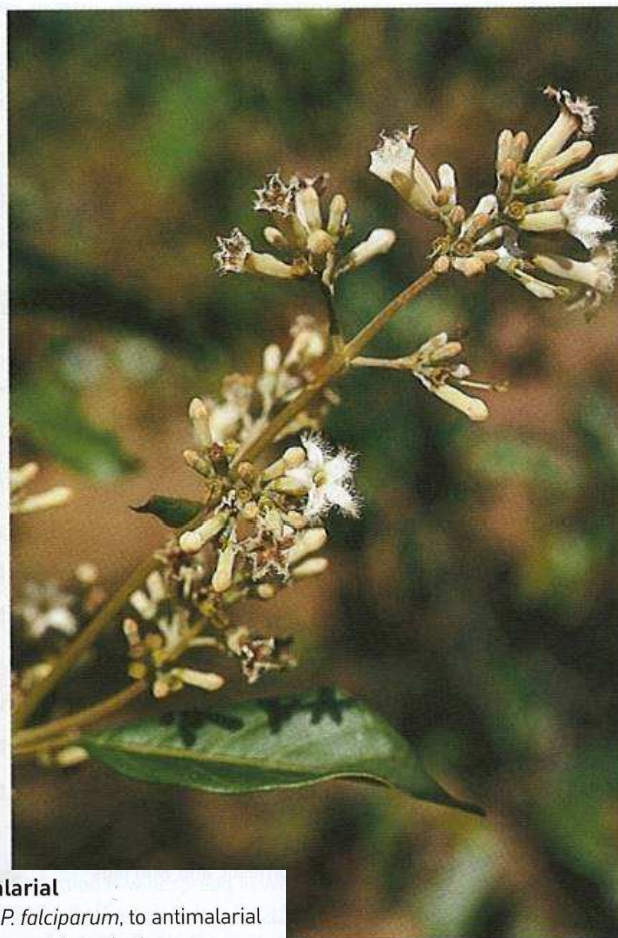
A monument to *G. affinis* erected at Sochi, a Russian town on the Black Sea. The fish is commemorated because of its pivotal role in the eradication of malaria from southern Russia in the mid-twentieth century.

Rostlina *Cinchona ledgeriana*



193 Qinghao: the oldest antimalarial

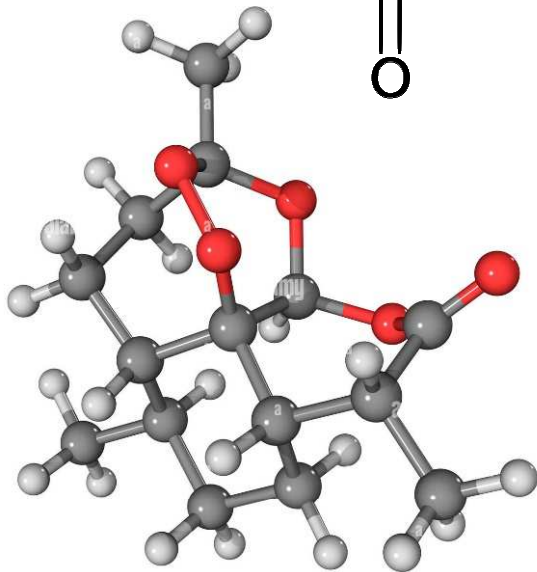
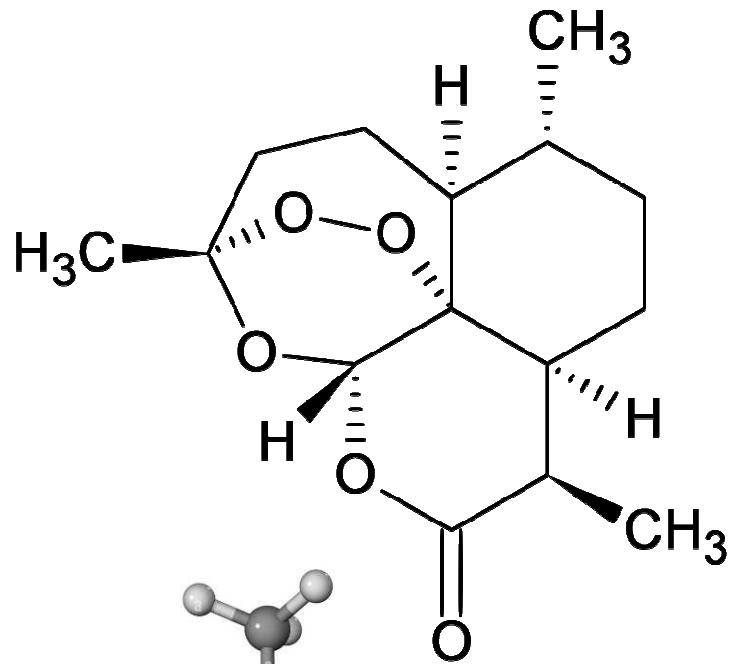
Resistance of parasites, especially *P. falciparum*, to antimalarial drugs is currently one of the biggest problems in the management of malaria. In the search for new drugs with which to combat drug-resistant malaria, attention has moved away from synthetic chemistry to a search for natural products, some of them used from time immemorial in traditional therapy. Among such remedies is qinghao (the Chinese wormwood, *Artemisia annua*), which has yielded one of the most potent compounds available currently: qinghaosu (artemisinin). Qinghao has been recorded as an anti-fever plant in traditional Chinese medicine for over 2000 years, considerably longer than the Peruvian plant that yields quinine (see 194), the beneficial effects of which were first recorded a mere 400 years ago. A number of semisynthetic derivatives and others based on the active pharmacore of artemisinin are now under development or clinical trial. (Natural size)



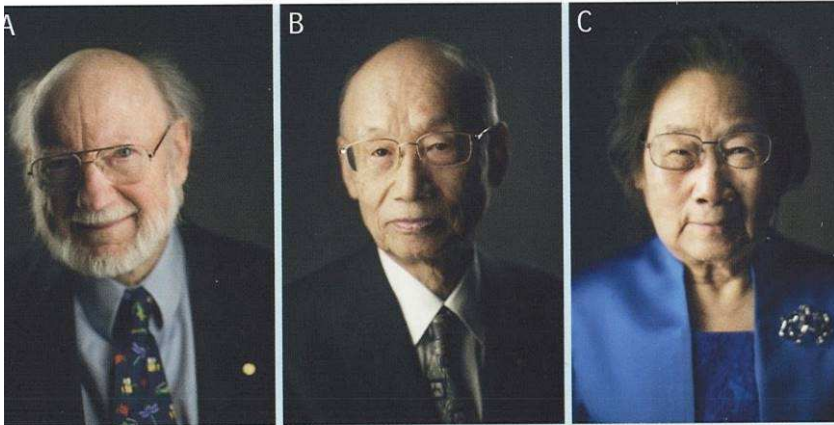
194 Flowers of *Cinchona ledgeriana*, the source of quinine

A young plant growing in a plantation in Madagascar. Quinine and related alkaloids are harvested from the bark of the *Cinchona* tree. (Natural size)

Artemisinin účinné antimalarikum (*Artemisia annua*)



Parazitologické nobelovky



Parazitologické „Nobelovky“

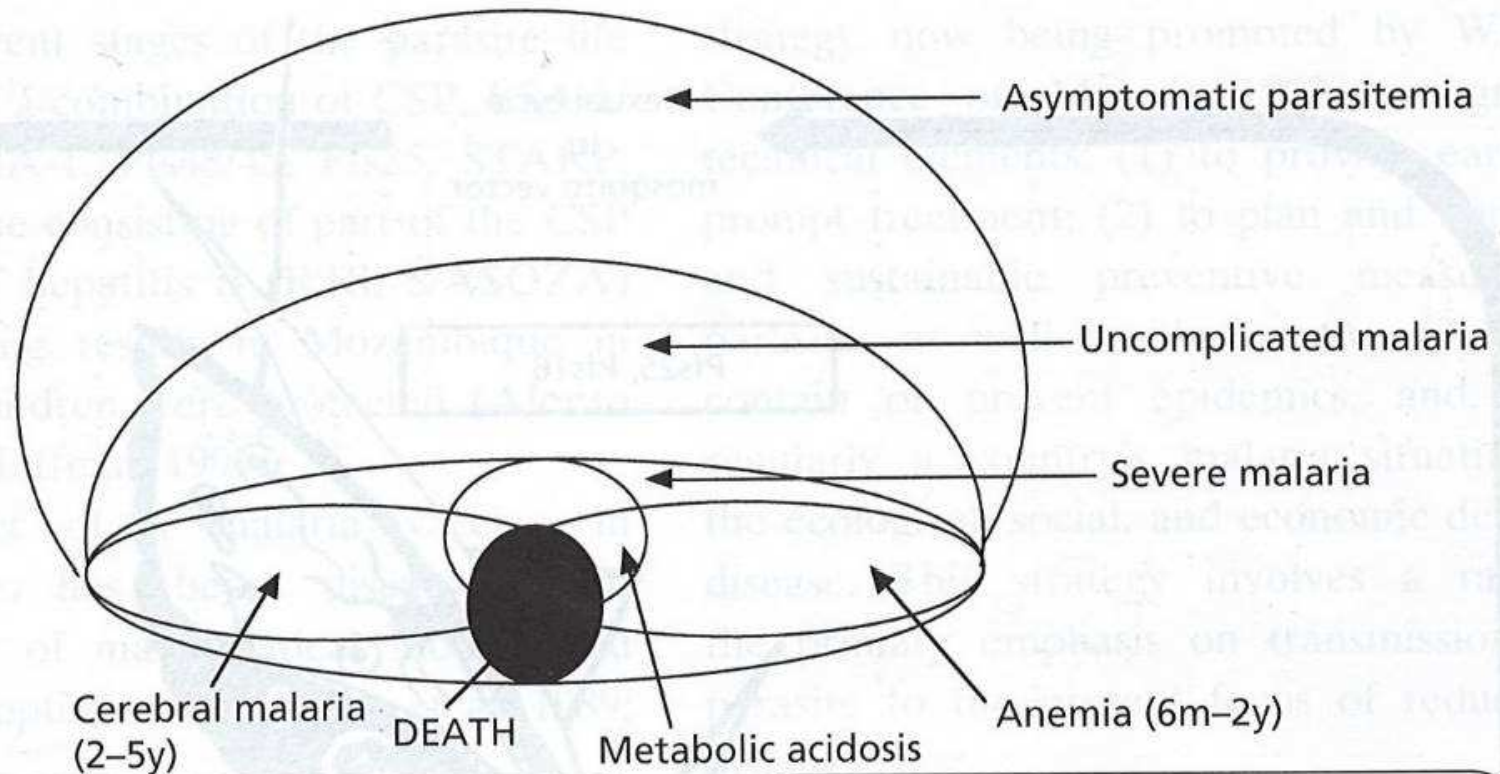
Nobelova cena! Nejvyšší meta, jaké může vědec dosáhnout. Parazitologové získávají toto ocenění nejčastěji v kategorii fyziologie a lékařství. Pro parazitology byl velmi významný rok 2015, kdy byla Nobelova cena udělena **Williamu C. Campbellovi** (A) a **Satoši Omurovi** (B) za lék proti parazitickým hlísticím a **Tchu Jou-jou** (C) za příspěvek k léčbě malárie. Ale nebylo to zdaleka poprvé, kdy parazitologové takto „zabodovali“. Nobelovy ceny se předávají od roku 1901 a hneč



Patrick Manson

Sir Patrick Manson (A), objevitel přenosu malárie přes komáry rodu *Anopheles* zobrazené zde na poštovních známkách (B), byl skotský lékař, který se narodil 3. října 1844 nedaleko Aberdeenu a zemřel 9. dubna 1922 v Londýně ve věku 77 let. (Zdroj: A, Wikipedia; B, archiv Jana Votýpky)

Konceptuální diagram epidemiologie malárie



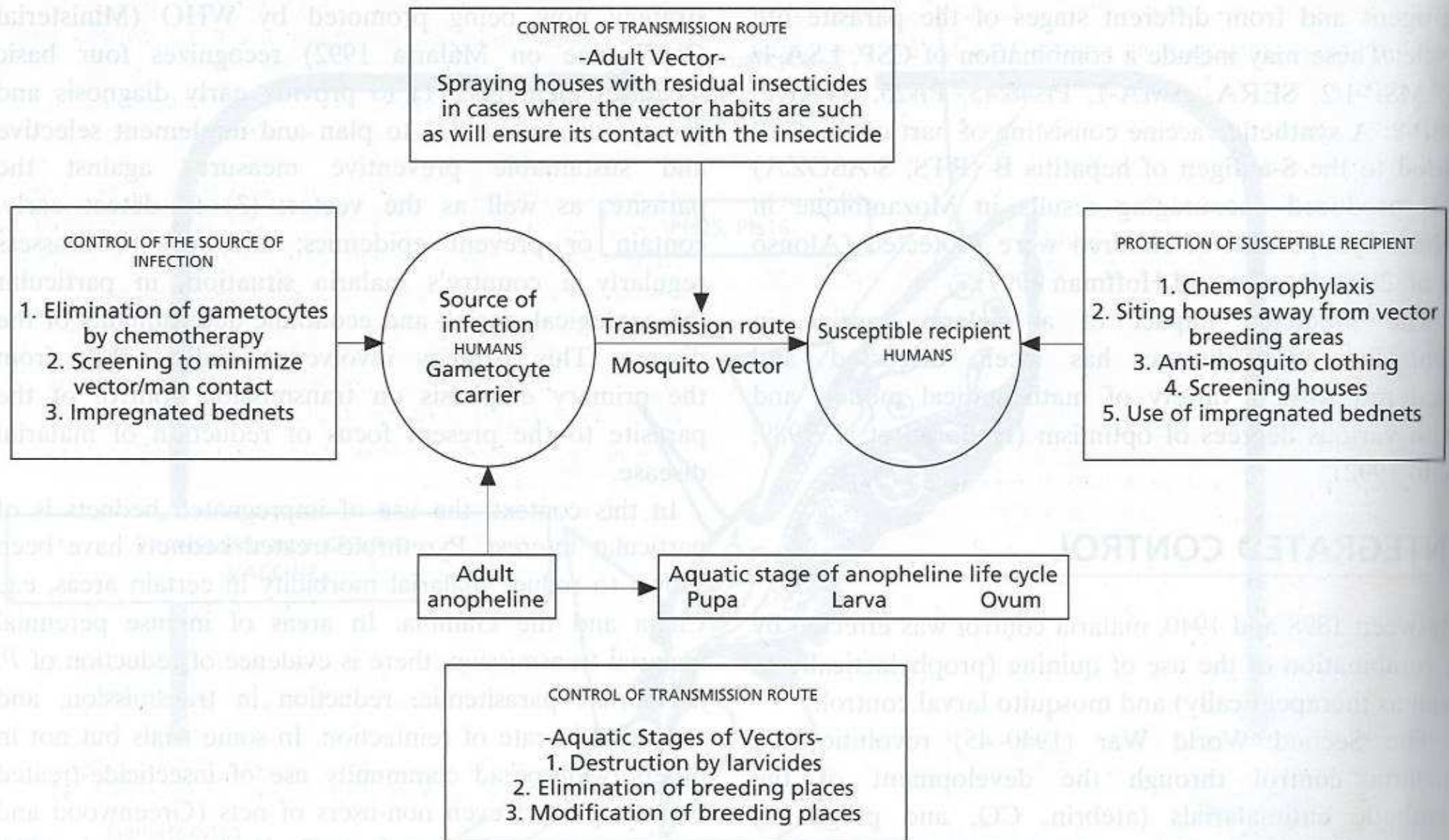
Factors that determine the relative sizes of each circle in the community:

1. Transmission pattern (stable/unstable)
2. Climatic (temperature, humidity, global warming)
3. Environmental (irrigation schemes)
4. Ecological (deforestation)

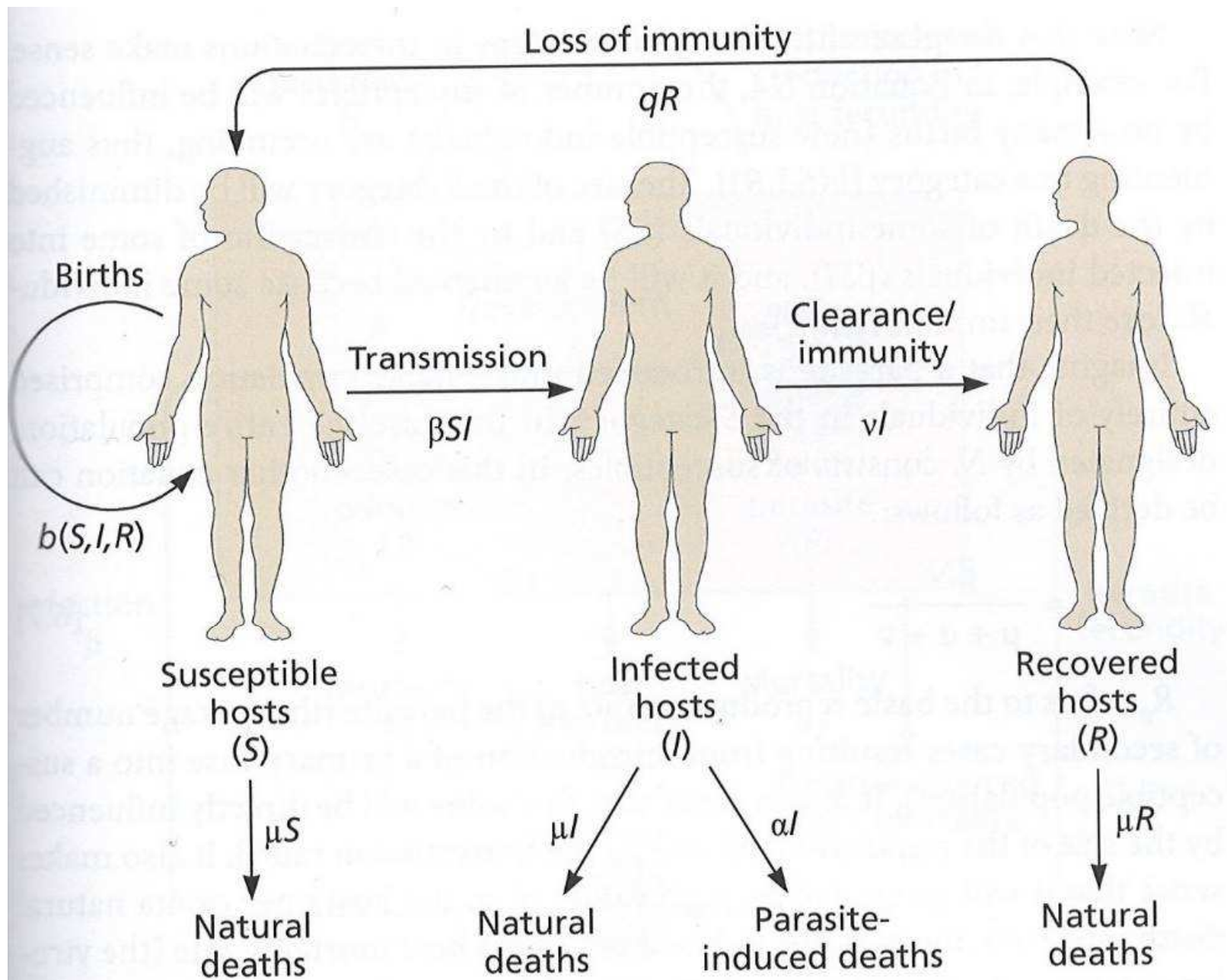
Factors that determine which circle an individual patient falls into:

1. Genetic (HbS, HLA, TNF gene allele)
2. Behavioral (gem miners, loggers)
3. Nutritional (iron, malnutrition)
4. Immunity
5. Parasite dose, virulence

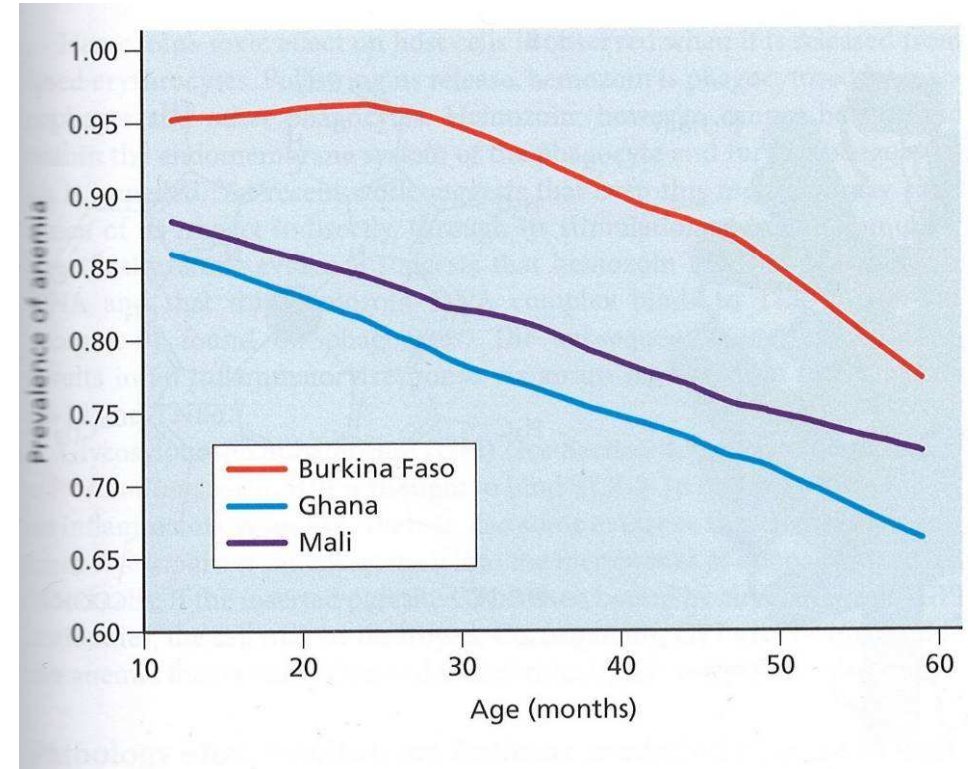
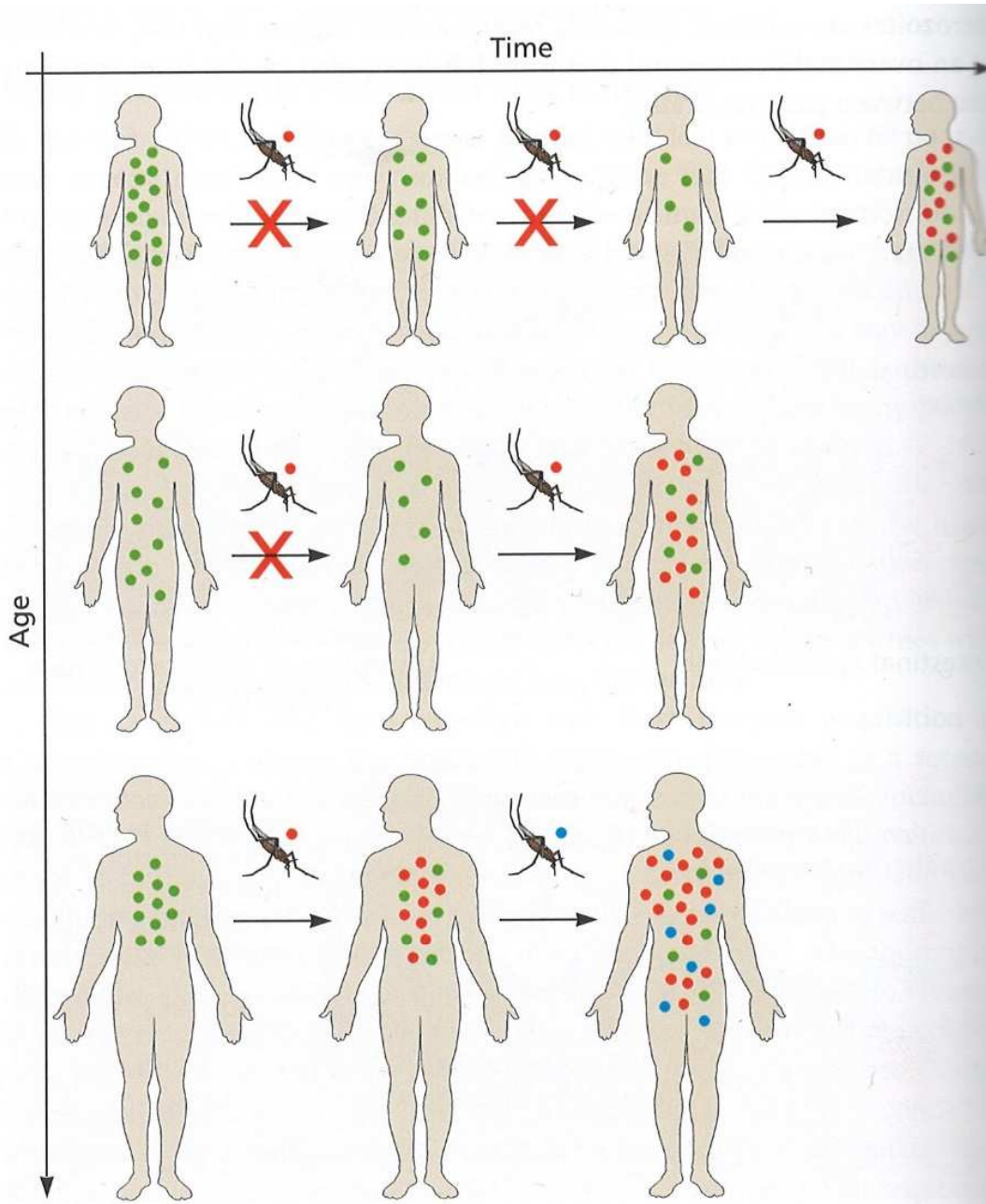
Strategie integrované kontroly malárie



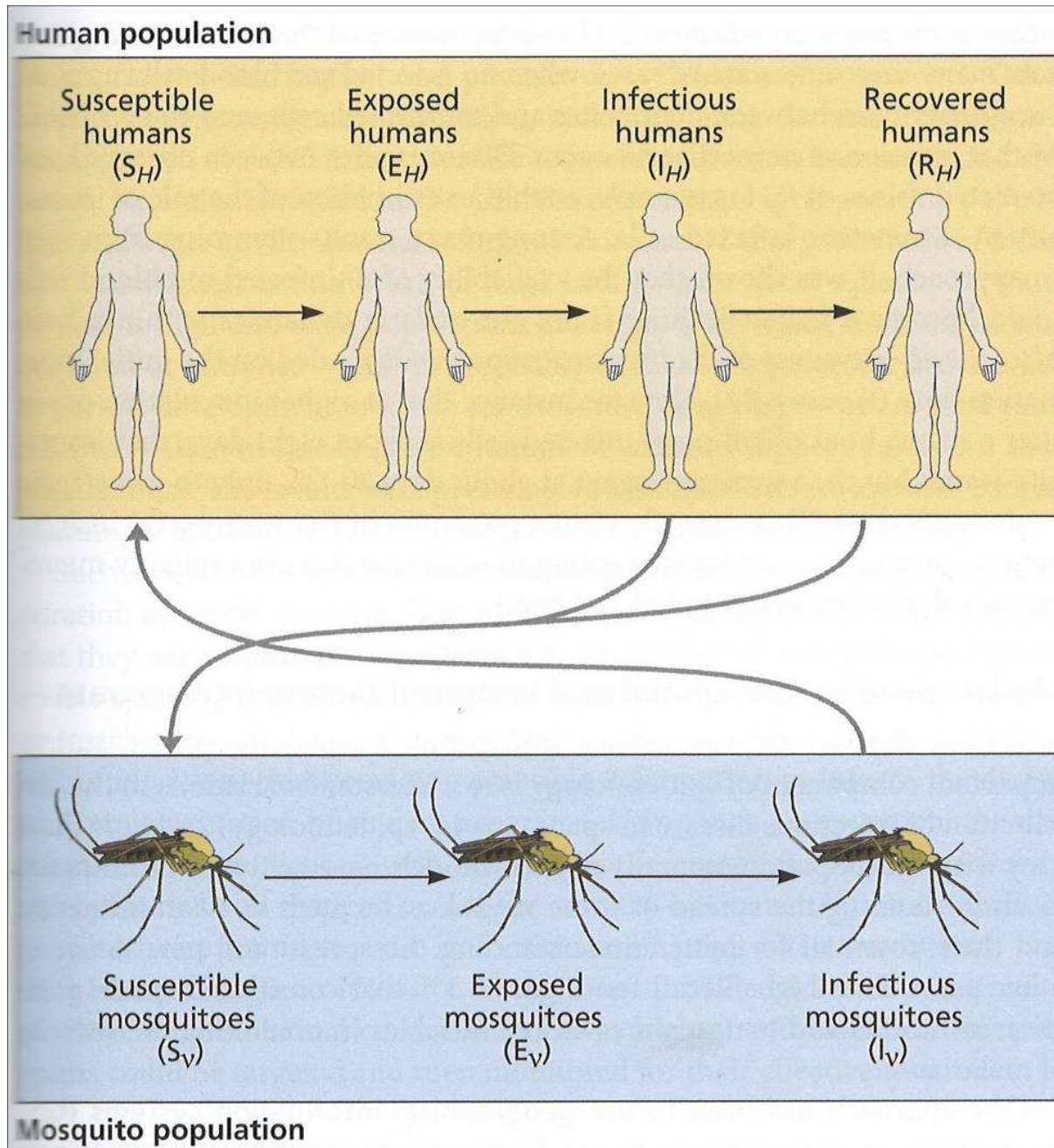
Základní SIR model pro mikroparazity



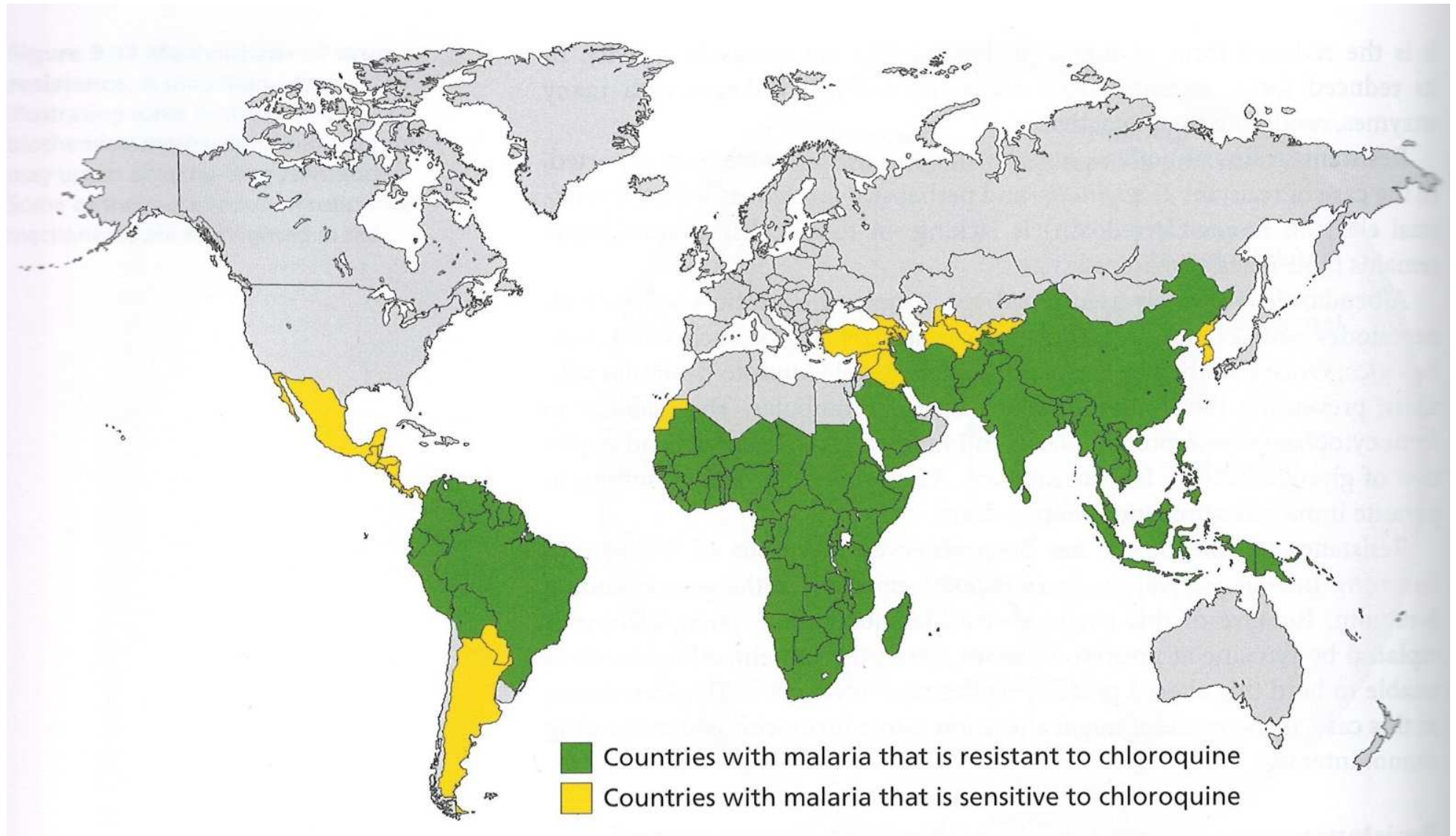
Závislost ochrany proti malárii na věku



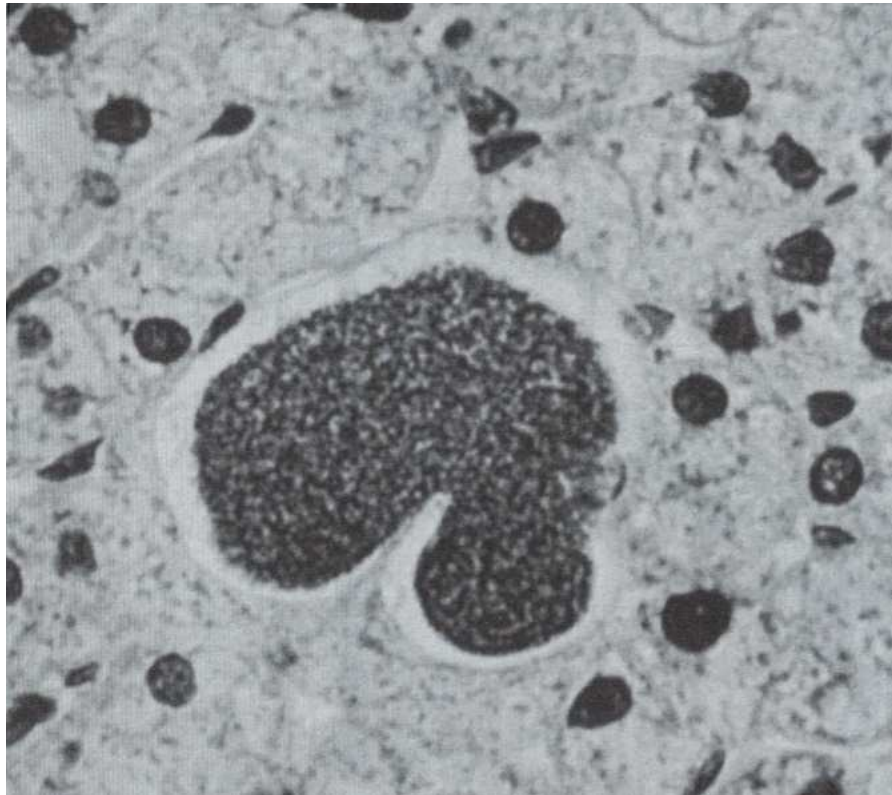
Model šíření malárie



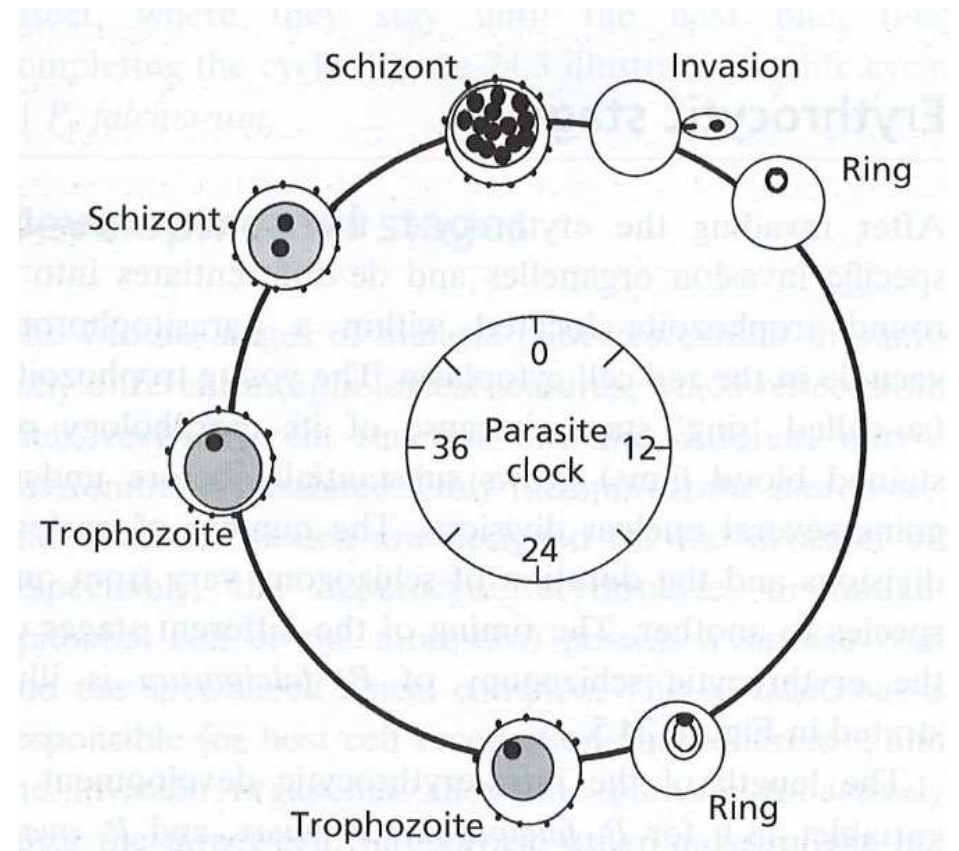
Distribuce rezistence vůči antimalariku Chloroquinu



Časový průběh intra-erytrocytárního cyklu *Plasmodium falciparum*



Jaterní pre-erytrocytární schizont



Mechanismus rezistence vůči chlorochinu

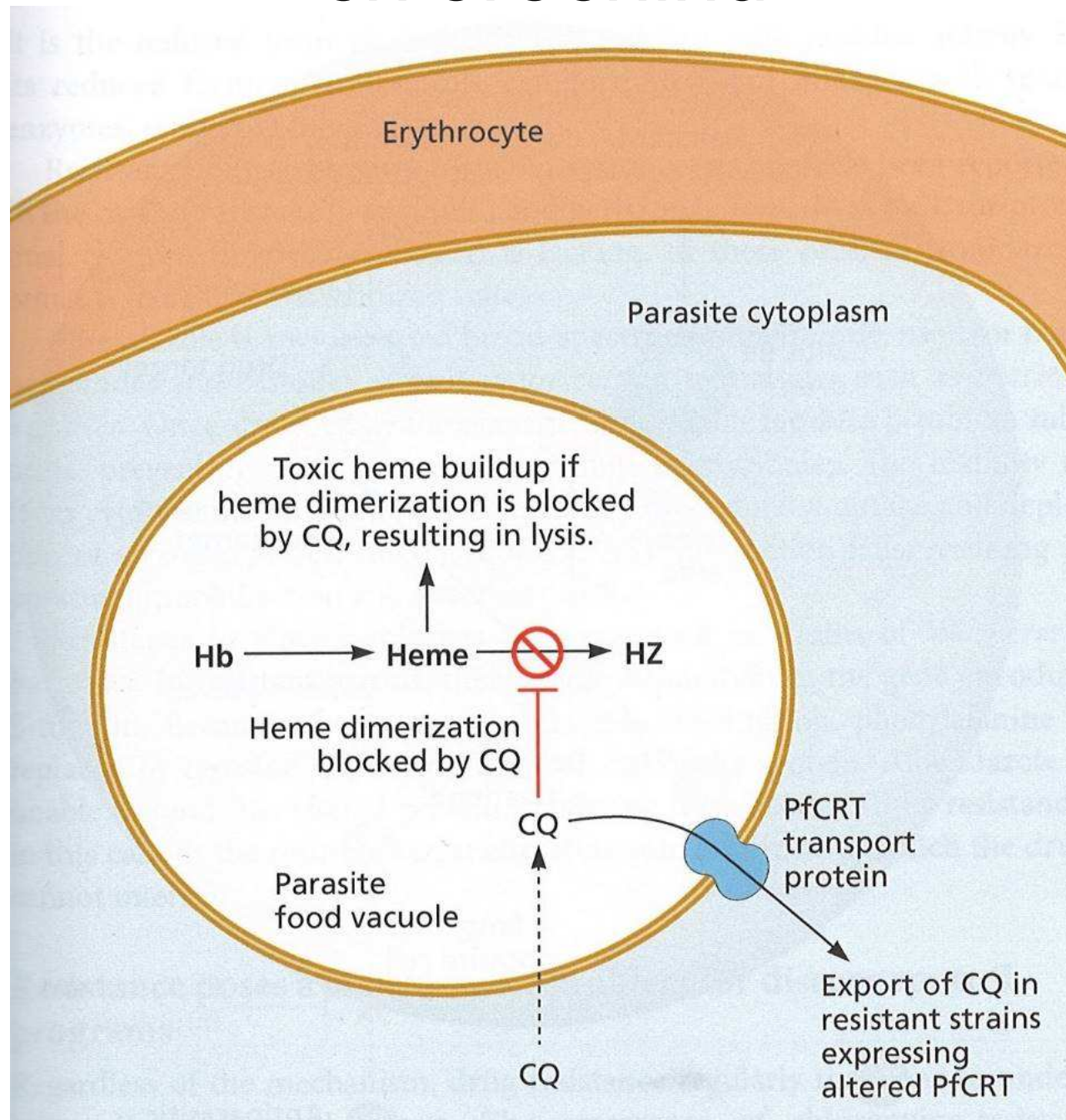


Schéma znázorňující působení chloroquinu na intraerytrocytární stádia malarických plasmodií

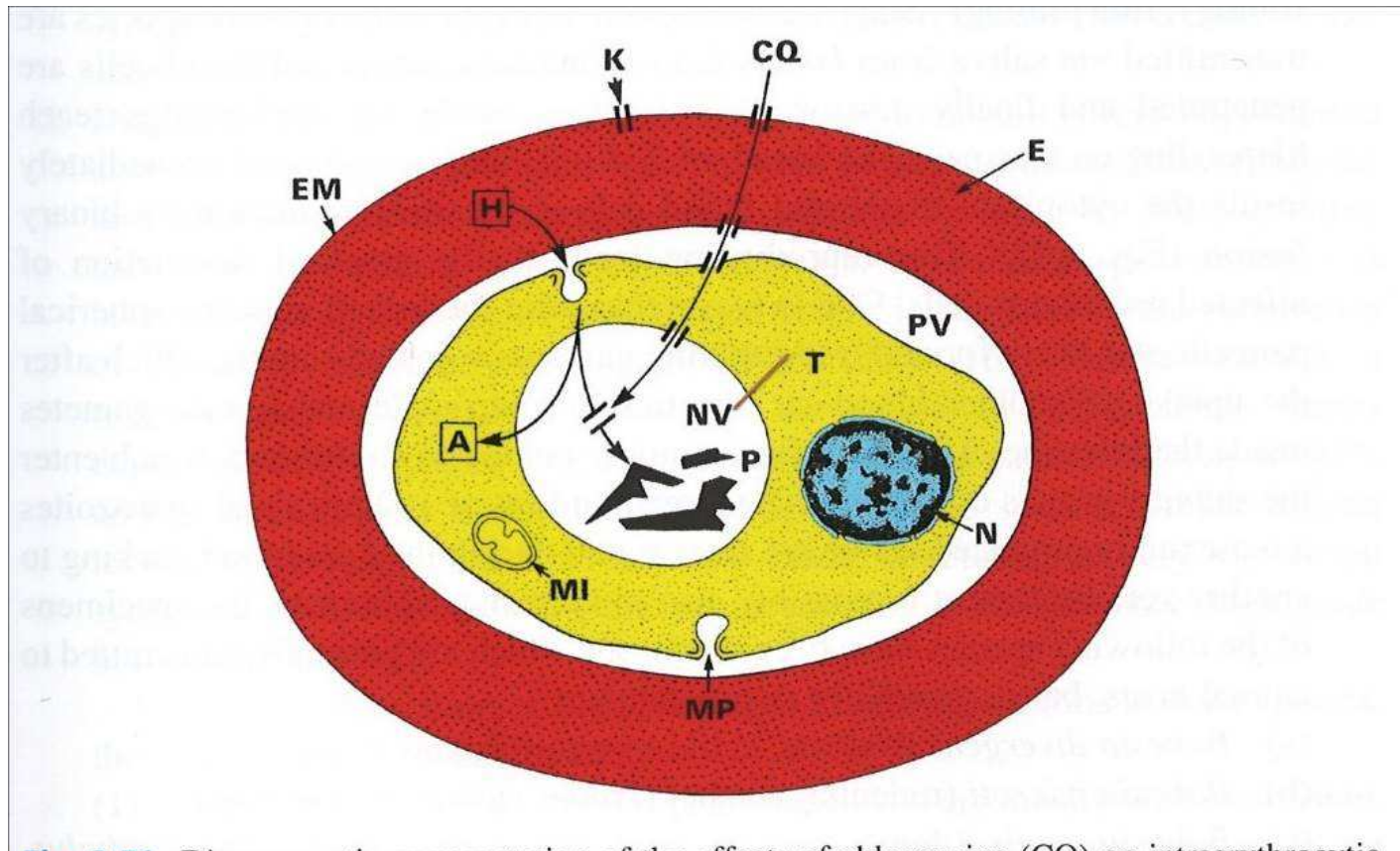
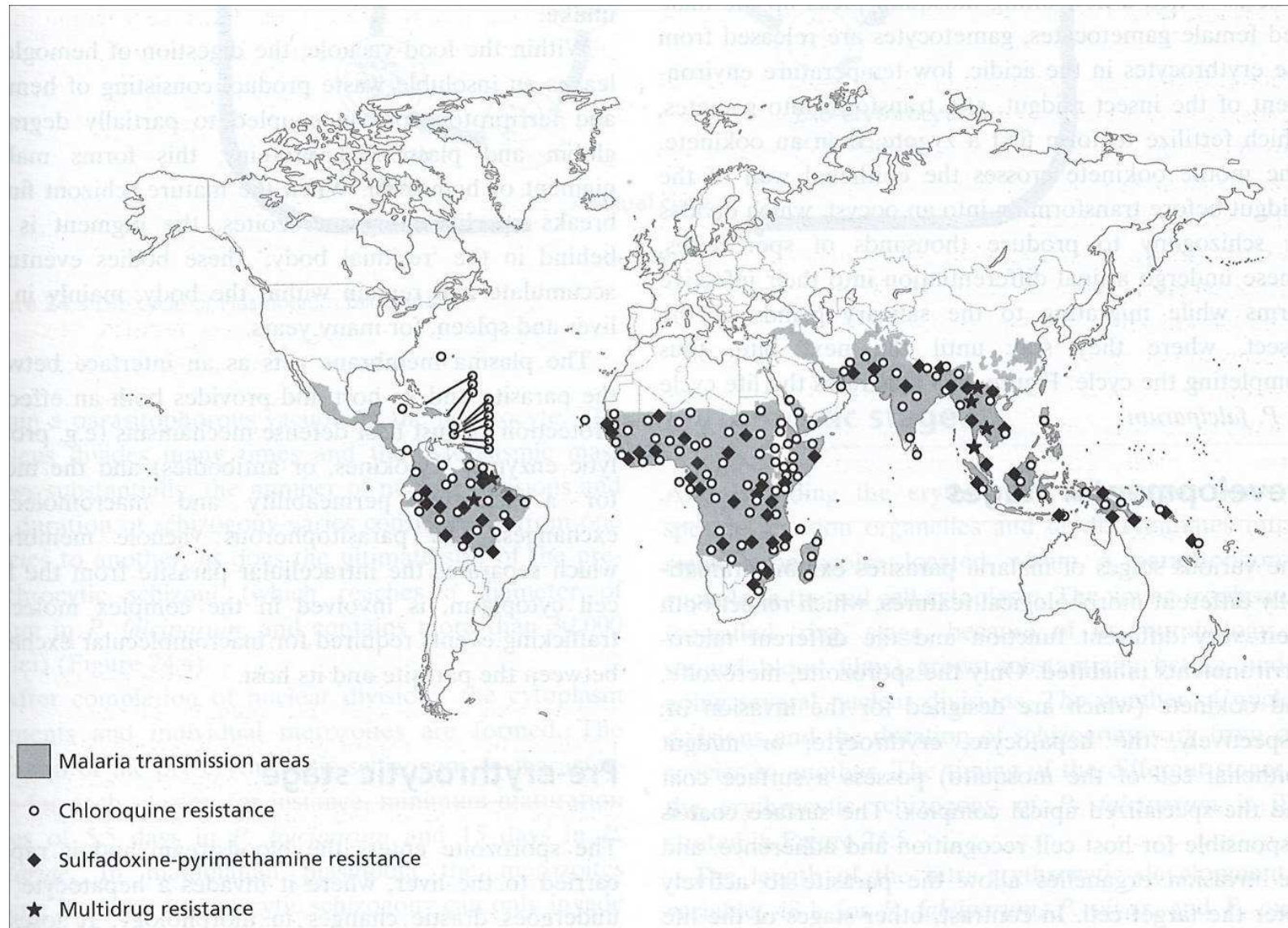


Fig. 3.51 Diagrammatic representation of the effects of chloroquine (CQ) on intraerythrocytic stages of *Plasmodium* species. CQ passes through several ionic channels (K) into the inner of the parasitophorous vacuole (PV) inside the parasitized erythrocyte. The CQ blocks the digestion of the haemoglobin (H), while the digested globin results in amino acids (A) which are transported into the cytoplasm. A amino acids; E erythrocyte; EM membrane of the erythrocyte; MI mitochondrion; MP micropore cytotome; N nucleus; P pigment = remnants of haem; PV parasitophorous vacuole

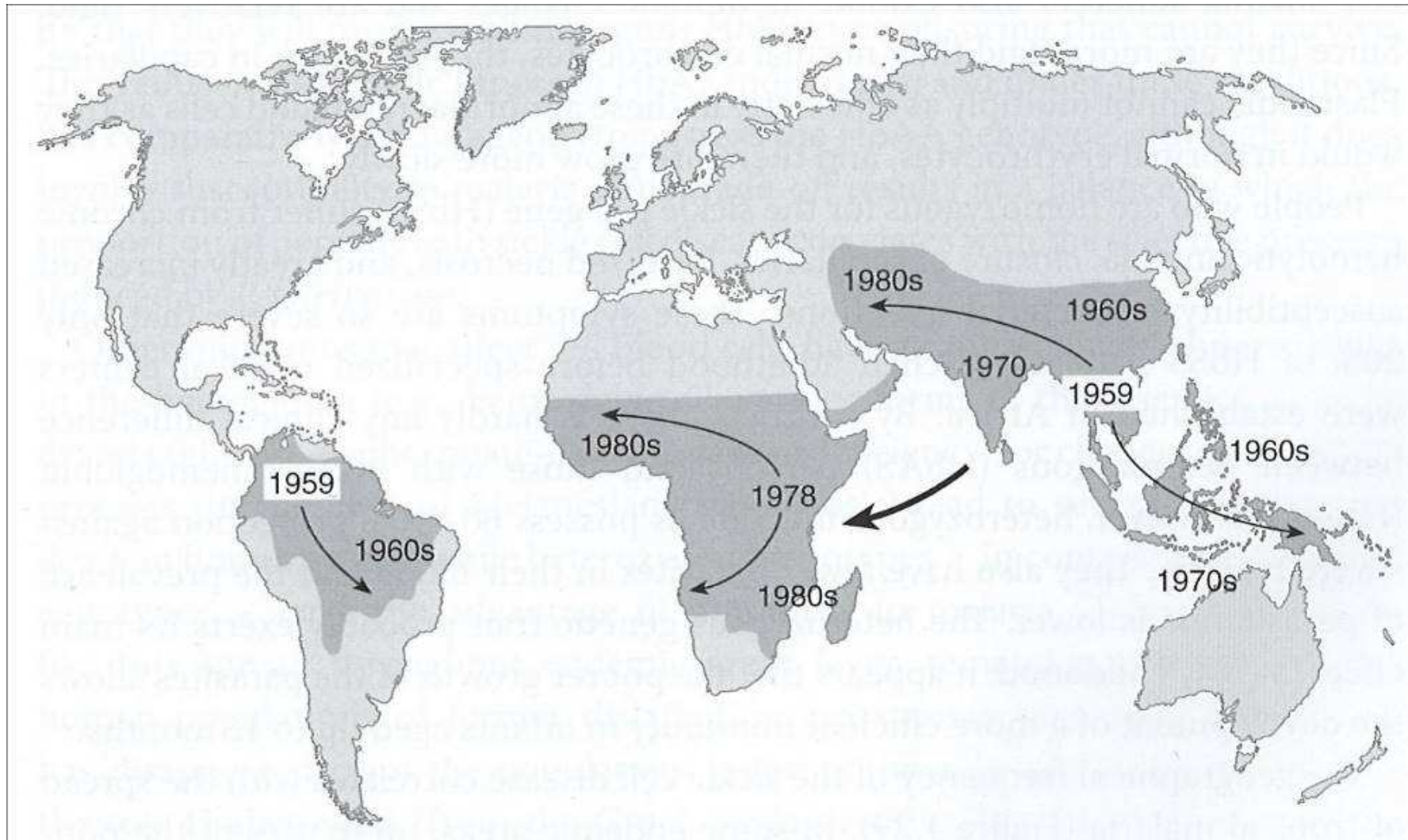
Polyrfismus některých genů působících rezistenci *Plasmodium falciparum*

Protein	Disease	Mutation	Protection
Hemoglobin	Sickle cell anemia	Repl. in β chain at position 6 (valine)	Heterozygote: 60–90%
Hemoglobin	Hemolytic anemia	Repl. in β chain at position 6 (lysine)	Heterozygote: up to 74% Homozygote: up to 86%
Hemoglobin	α^+ -Thalassemia	Deletion, limited production of α chain	Heterozygote: up to 34% Homozygote: up to 60%
Glucose-6-phosphate dehydrogenase	Favism (conditional hemolytic anemia)	Various mutations in the G-6-PD gene	Heterozygote: up to 46% Hemizygote: up to 58%
Band 3 protein	Melanesian ovalocytosis	N-terminal extended CD233 (bicarbonate transporter)	Protection against severe malaria

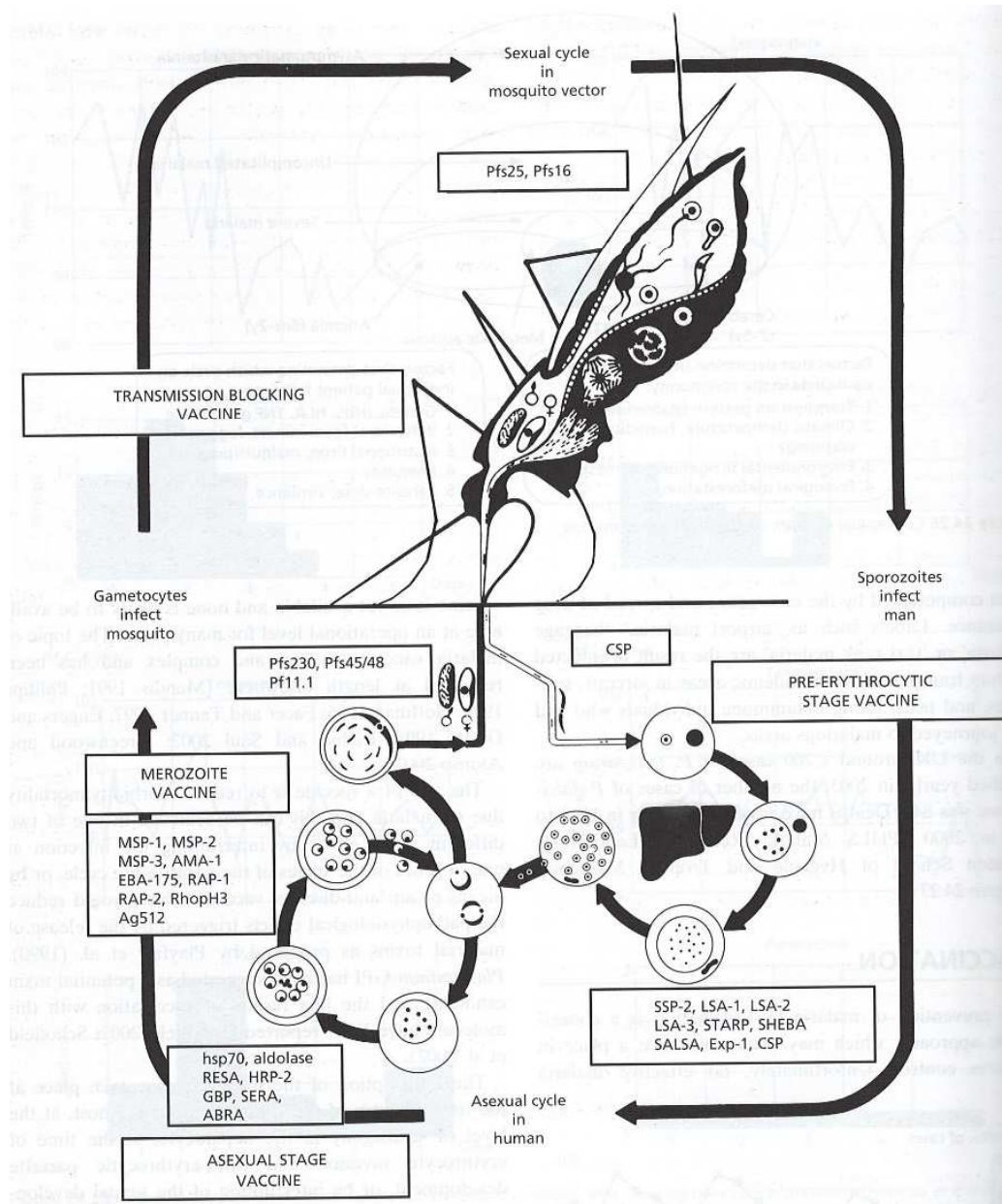
Oblasti šíření malárie a rezistence *Plasmodium falciparum* (2001)



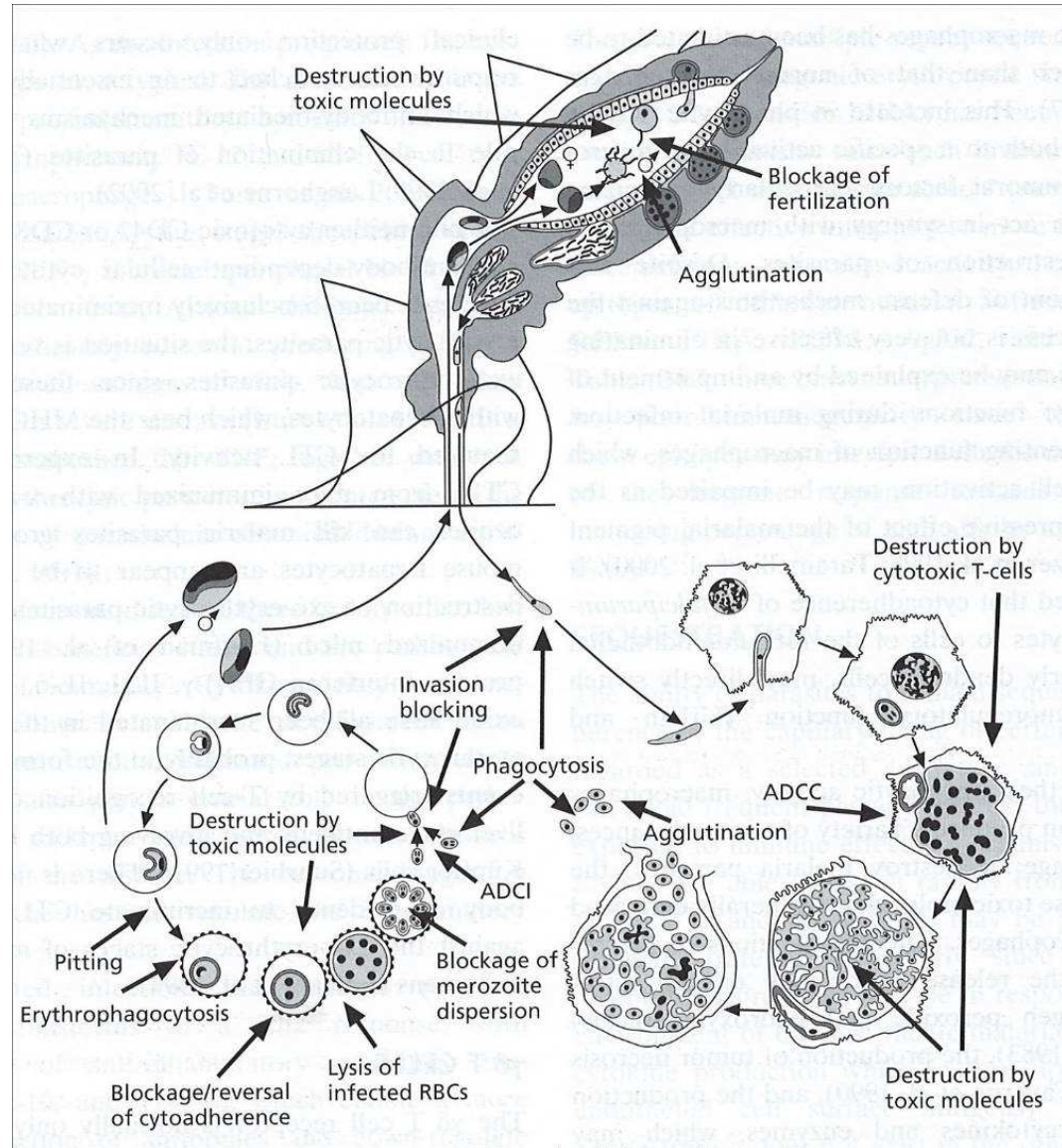
Chronologie celosvětového šíření rezistence vůči chlorochinu u *Plasmodium falciparum*



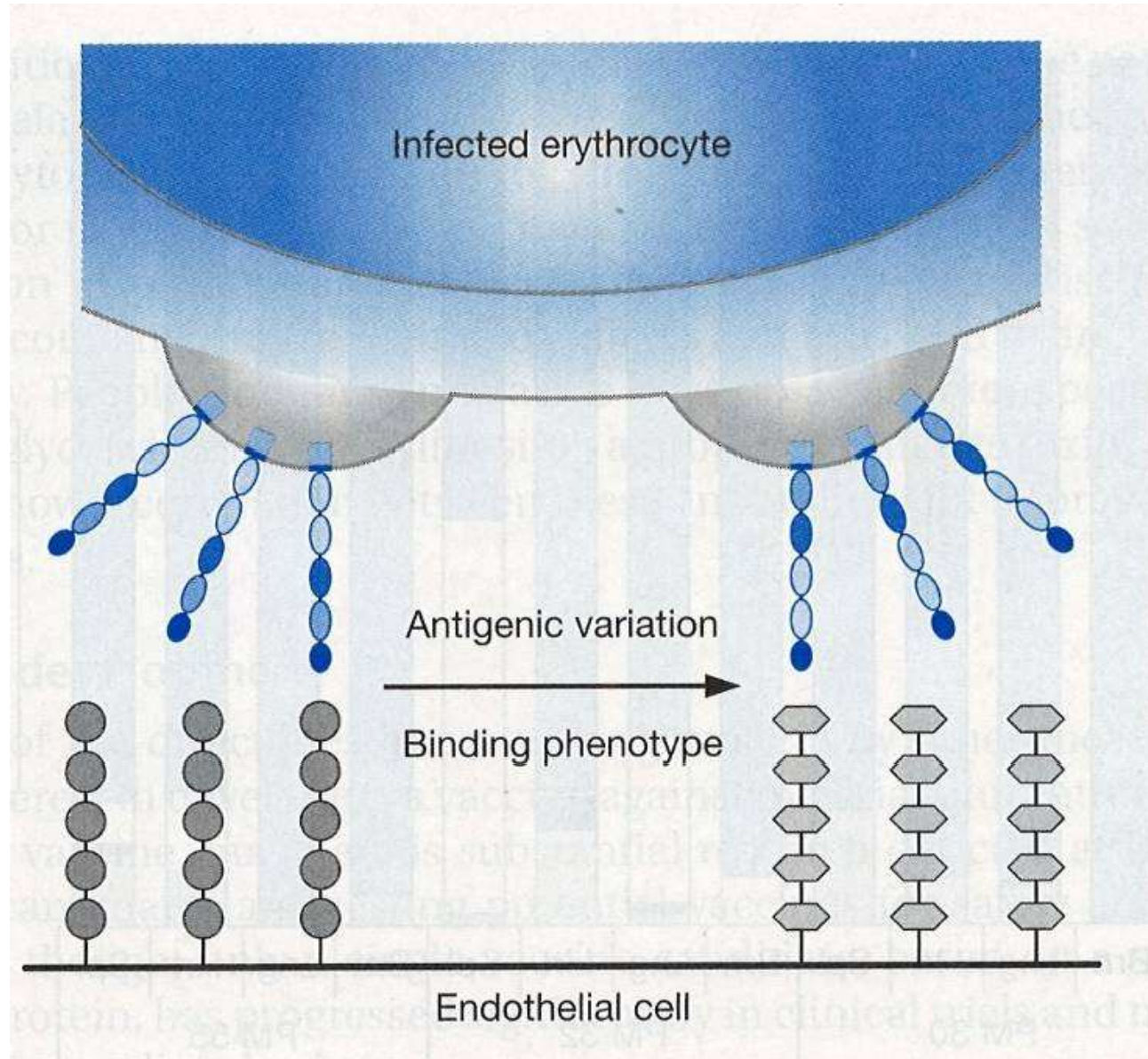
Možné ciele pro vancíny proti malárii



Cílové body imunitního efektorového mechanismu v průběhu cyklu rodu *Plasmodium*



Antigenní variace



Změny v expresi PfEMP1 alel

Potenciální vakcinační strategie

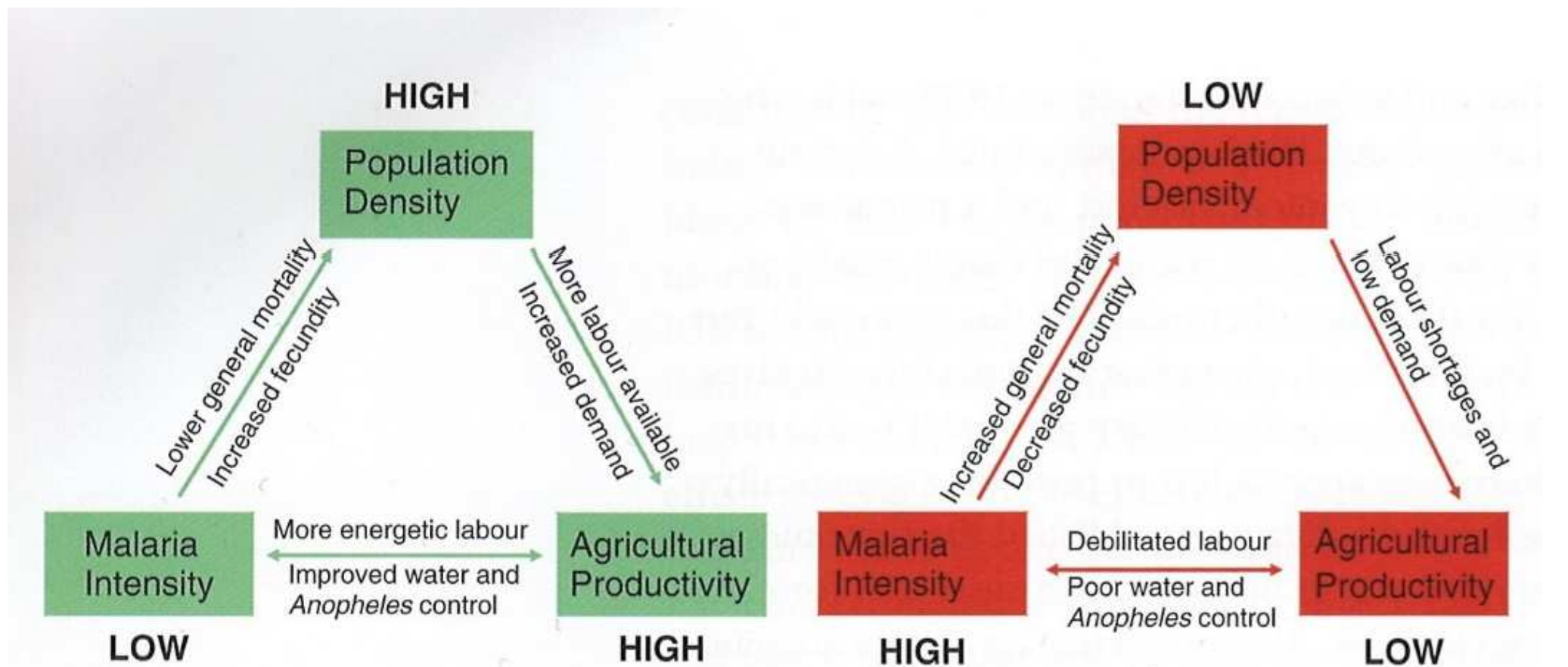
Table 15.9 Potential vaccine strategies

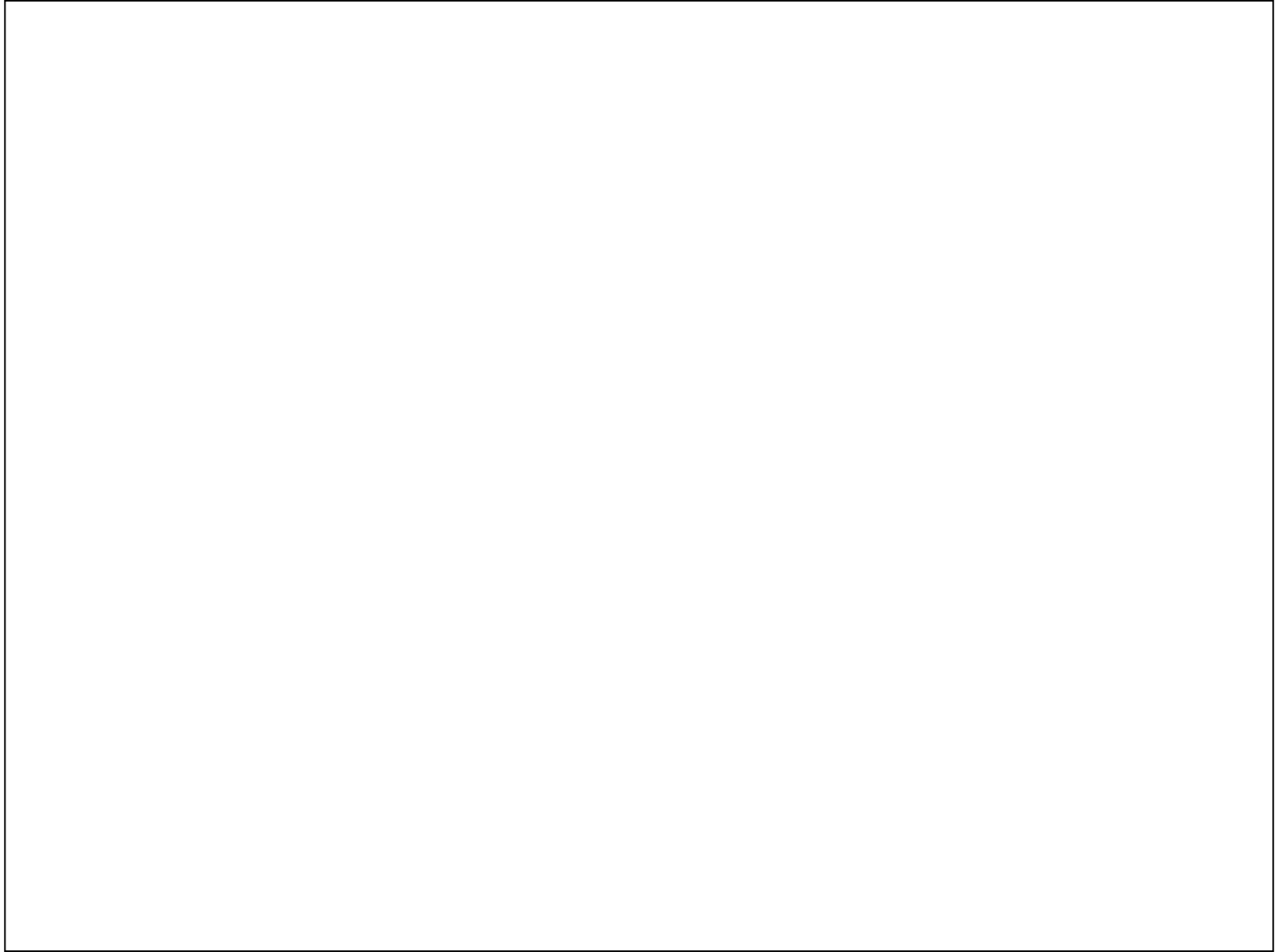
Target	Protection	Mechanism
Sporozoite	Anti-infection	Prevent or eliminate liver stage
Merozoite	Antiparasite	Decrease efficiency of merozoite invasion
Infected erythrocyte	Antiparasite	Increase clearance of infected erythrocytes
Exo-antigens	Antidisease	Lower production of inflammatory cytokines
Sexual stages	Antitransmission	Eliminate gametes or prevent infection of mosquitoes

Významné druhy rodu Plasmodium

Druh	periodicita	hostitel	vektor	mortalita
<i>P. falciparum</i>	48	člověk	Anopheles	+
<i>P. vivax</i>	48	člověk	Anopheles	-
<i>P. ovale</i>	48	člověk	Anopheles	+/-
<i>P. malariae</i>	48 72	člověk, opice	Anopheles	+/-
<i>P. knowlesi</i>	24	opice SS, člověk	Anopheles	-/+
<i>P. coatneyi</i>	48	opice SS, člověk	Anopheles	-/+
<i>P. cynomolgi</i>	48	opice SS, člověk	Anopheles	-
<i>P. simium</i>	48	opice NS, člověk	Anopheles	-
<i>P. galinaceum</i>	neprav.	kuře	Aedes, Culex	+
<i>P. juxtannucleare</i>	neprav.	kuře	Culex	+
<i>P. relictum</i>	12-36	holub	Culex, Aedes, Anopheles	+
<i>P. cathemerium</i>	24/48	vrabci, kanáři	Culex, Aedes, Anopheles	+
<i>P. berghei</i>	24	potkan	Anopheles durenii	-/+
<i>P. agamae</i>	neprav.	ještěrky	Lutzomyia Culicoides	-
<i>P. wenyoni</i>	neprav.	hadi	Culex	-

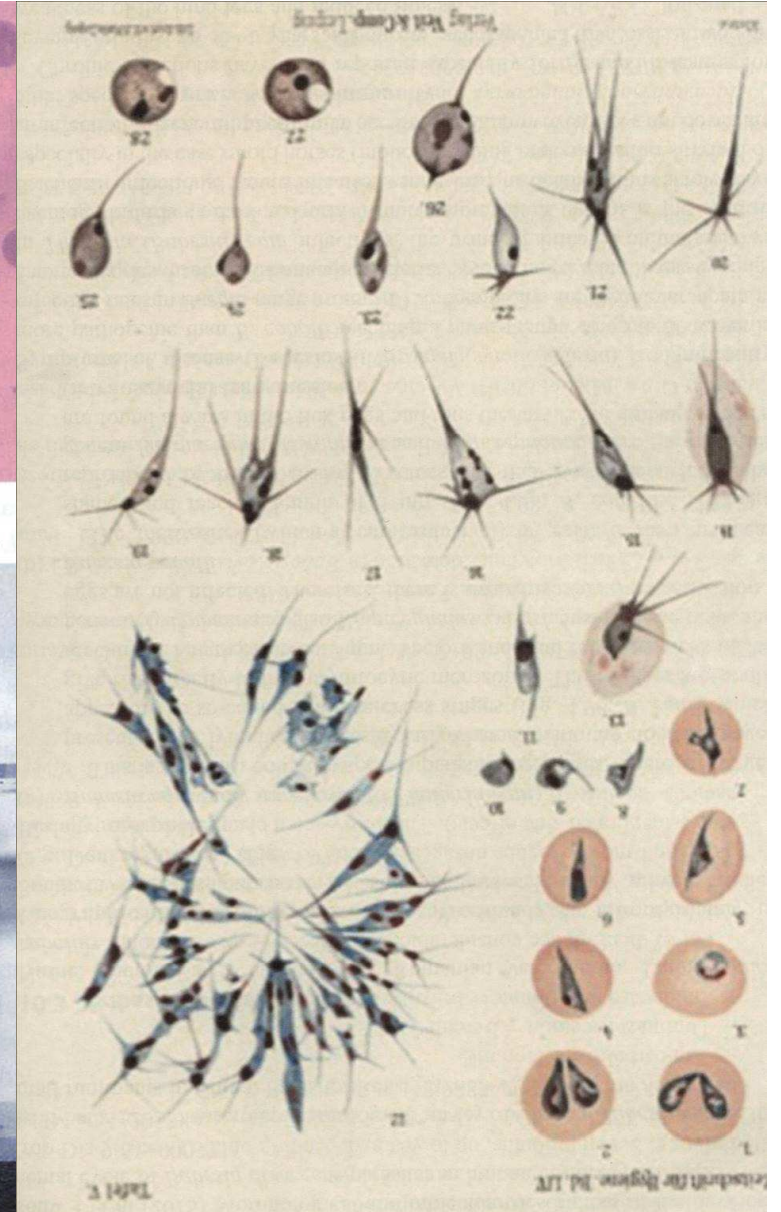
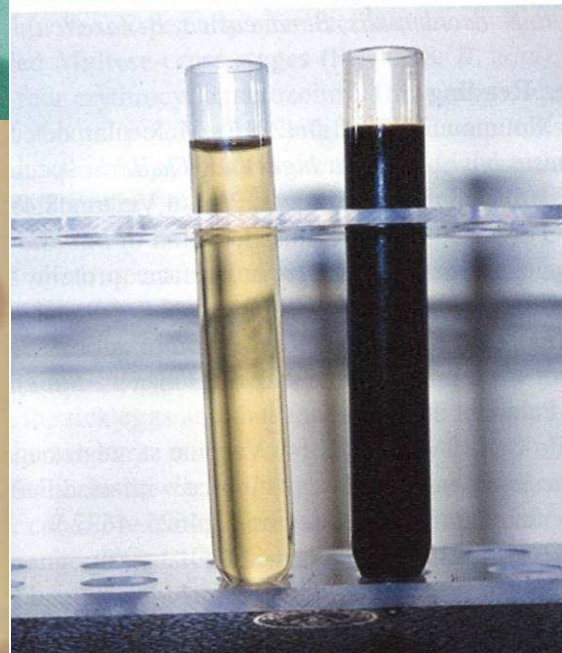
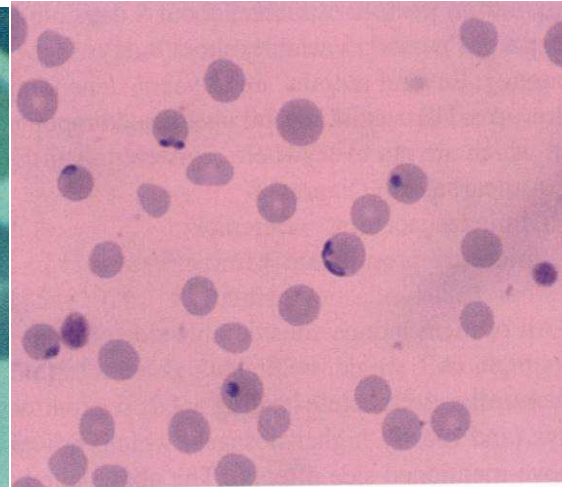
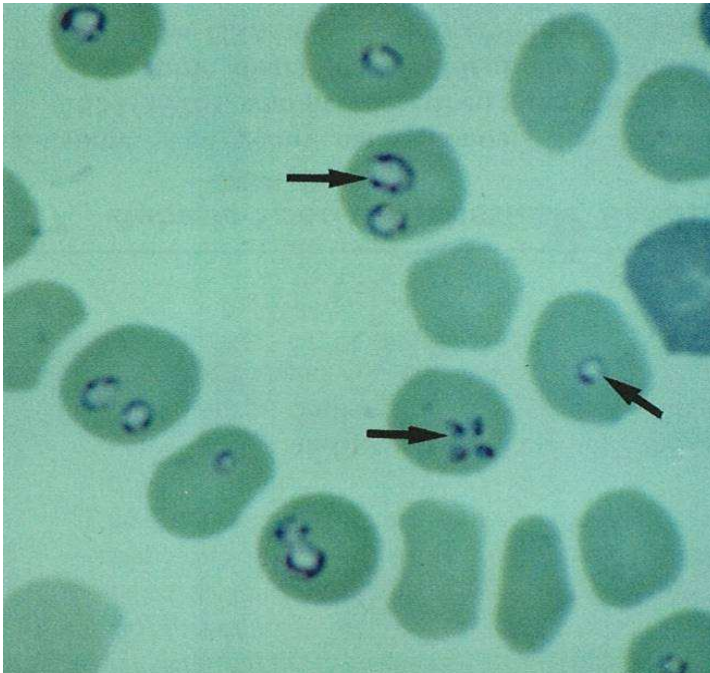
Model vlivu malárie na činnost člověka





Babesie

Babesie paraziti člověka a zvířat

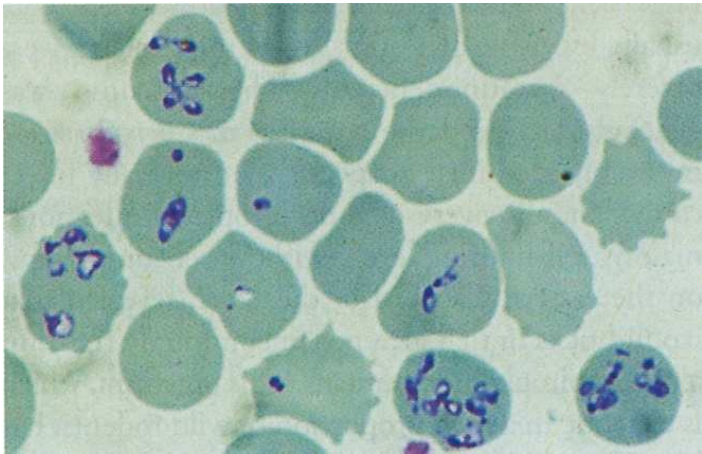


Apicomplexa – Babesia - klasifikace

Table 5 The protozoa (phylum Apicomplexa) of medical importance

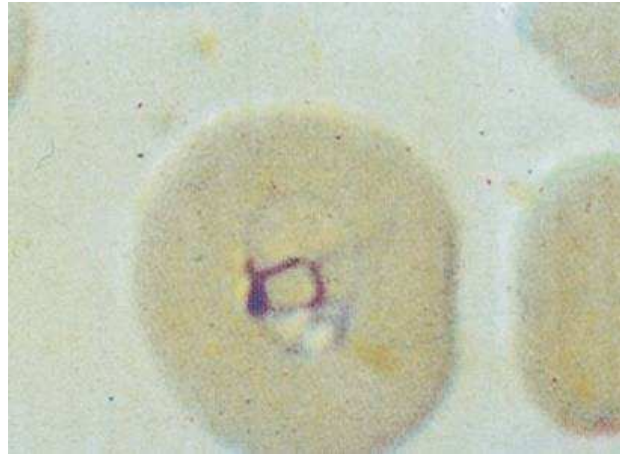
Phylum	Subclass	Order	Family	Genus and Species
<i>Sarcomastigophora</i> (see Tables 17 and 18)				
<i>Ciliophora</i> (see Table 17)				
<i>Microspora</i> (see Table 19)				
<i>Apicomplexa</i>				
	Piroplasmiasina		Babesiidae ¹	<i>Babesia bovis</i> <i>B. divergens</i> <i>B. microti</i> <i>Babesia</i> sp. Near <i>odocoilei</i>
	Coccidiasina	Eucoccidiorida		
		Suborder Haemospororina	Plasmodiidae	<i>Plasmodium (Plasmodium) vivax</i> <i>P. (P.) ovale</i> <i>P. (P.) malariae</i> <i>P. (P.) knowlesi</i> ² <i>P. (Laverania) falciparum</i>
		Suborder Eimeriorina	Sarcocystidae	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Sarcocystis hominis</i> ³ <i>S. sui hominis</i> ⁴ <i>Sarcocystis</i> spp. ⁵
			Eimeriidae	<i>Isospora belli</i> <i>Cyclospora cayetanensis</i>
			Cryptosporidiidae	<i>Cryptosporidium hominis</i> <i>C. parvum</i> <i>Cryptosporidium</i> sp. near <i>parvum</i> ⁶

Babesie v krvinkách člověka



100 *Babesia divergens* in human blood

Human infection with species of piroplasm transmitted by the bite of the tick *Ixodes ricinus* infected from cattle is a rare occurrence. Infection in normal people with this piroplasm may give rise to a self-limiting fever and parasitaemia, as in the case of infection with the rodent parasite *Babesia microti* on the north-eastern seaboard of the USA via the tick *Ixodes scapularis*. Heavy red-cell infection may develop, however, in splenectomised patients, leading to fatal haemolytic anaemia. This patient died from an infection acquired from the cattle parasite *B. divergens* in Scotland. Other species of *Babesia* that occasionally infect humans, e.g. the WA1, CA1 and MO1 isolates from the USA are now being recognised by molecular characterisation. (Giemsa $\times 700$)



101 *Babesia microti* in human blood

This blood film was made from a German forest worker who had earlier been bitten by a nymphal ixodid tick, probably *Ixodes ricinus*. The patient suffered from a mild, self-limiting fever only. There is an interesting parallel between zoonotic infection with *B. microti* and *Borrelia burgdorferi* in several countries. (Giemsa $\times 2600$)



102 Unfed adult female *Ixodes ricinus* (sheep tick)

This common tick of cattle and sheep is widely distributed throughout Europe and the former Soviet Union. It is responsible for the transmission not only of piroplasmosis but also of European tick encephalitis and other arboviruses, including louping ill of cattle, which occasionally affects humans. ($\times 4.5$)

Babesia - babesiosa

Zařazení do systému:

3. podtřída: Pirolasmia

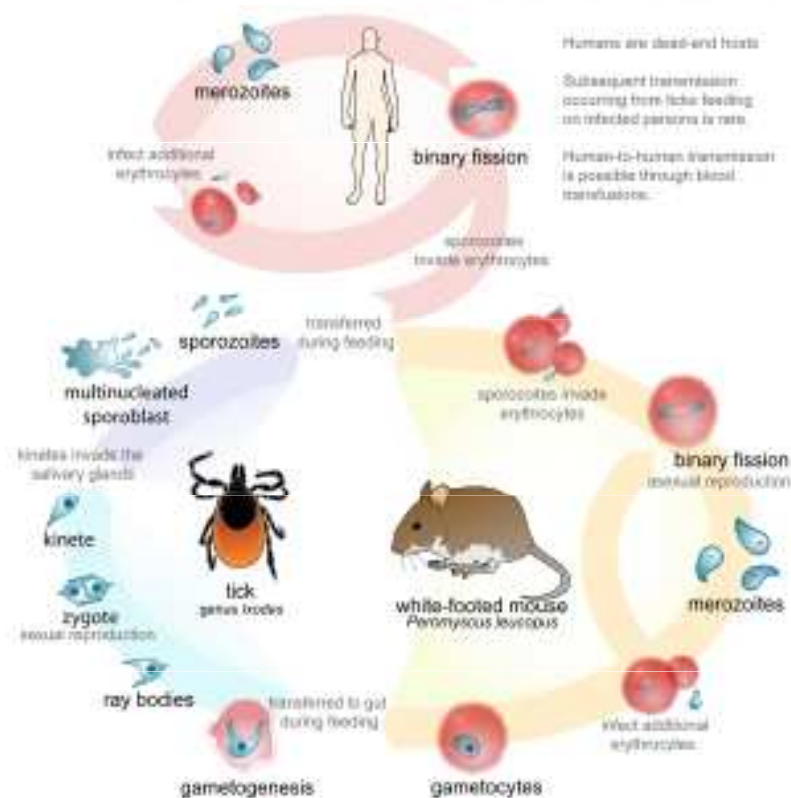
řád: Piroplasmida

Piroplazmy jsou drobní intracelulární paraziti s vícehostitelským ŽC, vektorem jsou klíšťata, v nichž probíhá sexuální reprodukce cizopasníka, u obratlovců působí smrtelná onemocnění.

1. čeleď: Babesiidae

2. čeleď: Theileriidae

3. čeleď: Dactylosomatidae





Babésie se u obratlovců vyskytují v erythrocytech, kde se množí binárním dělením. Gametocyty jsou nasáty klíštětem. Vývoj je komplikován tím, že parazit během svého ŽC projde 1-3 klíštěcími vektory. Nakažené klíště samo o sobě není infekční, ale nákaza přechází z larvy na nymfu (transstadiální přenos), z nymfy na imago a z imaga na larvu (transovariální přenos). Cyklus v obratlovcu začne inokulací parazita do krve. Ve vektoru jsou paraziti v epitelu střeva - vznikají zde analogie merozoitů - množí se a pronikají do různých buněk - u samic do vajíček - larva - nymfa - imago. Ookineta vzniklá fúzí jednojaderných gamet migruje přímo do slinných žláz přenašeče.

Babesiosy jsou horečnatá onemocnění - skleslost, žloutenka, anémie, poruchy oběhového systému a zažívání.

Vybraní zástupci:

Druh	hostitel	klíštěcí vektor
Babesia bigenima	skot	Boophilus, Haematophysalis Rhipicephalus
Babesia bovis	skot	Boophilus Haematophysalis Rhipicephalus
<p>(U člověka se sníženou obranyschopností (AIDS, po operaci sleziny) tyto druhy vyvolávají i smrtelné onemocnění)</p>		
Babesia panthera	Felis silvestris Panthera leo	Rhipicephalus
Babesia caballi	kůň, mula, osel	Hyalonema, Dermacentor

Životní cyklus Babesie I

- Klíště *Ixodes ricinus* je definitivní hostitel
- Člověk a hlodavci jsou meziphostitelé
- Přenos na člověka je zajištěn klíštětem (vektorem) případně při transfuzi
- Během ŽC – merogonie probíhá u obratlovce sporogonie u bezobratlého.
- Člověk se nakazí při sání infikovaného klíštěte
- Sporozoity z slinných žláz klíštěte jsou inokulovány do krve člověka/obratlovce
- V krevním oběhu se mění na trofozoity, které napadají RBC a mnohonásobně se v nich binárním dělením množí.
- V krvinkách se vyskytují v párech nebo v tetrádách.

Životní cyklus Babesie II

- Napadené erythrocyty praskají a napadány jsou nové RBC
- Samičky klíšťat se nakazí sáním na napadených hlodavcích
- Transovariální a transtadiální přenos
- V zaživacím traktu klíštěte probíhá gamogonie
- Během pohlavní fáze vývoje vznikají sporozoiti, kteří migrují do slinných žláz klíštěte.
- Sporozoiti jsou infekční pro člověka
- Gametocyty a schozonti se u člověka nevyskytují
- K přenosu z člověka na člověka dochází nejčastěji při transfuzi.

Infekce buněk parazity rodu *Babesia* a *Theileria*

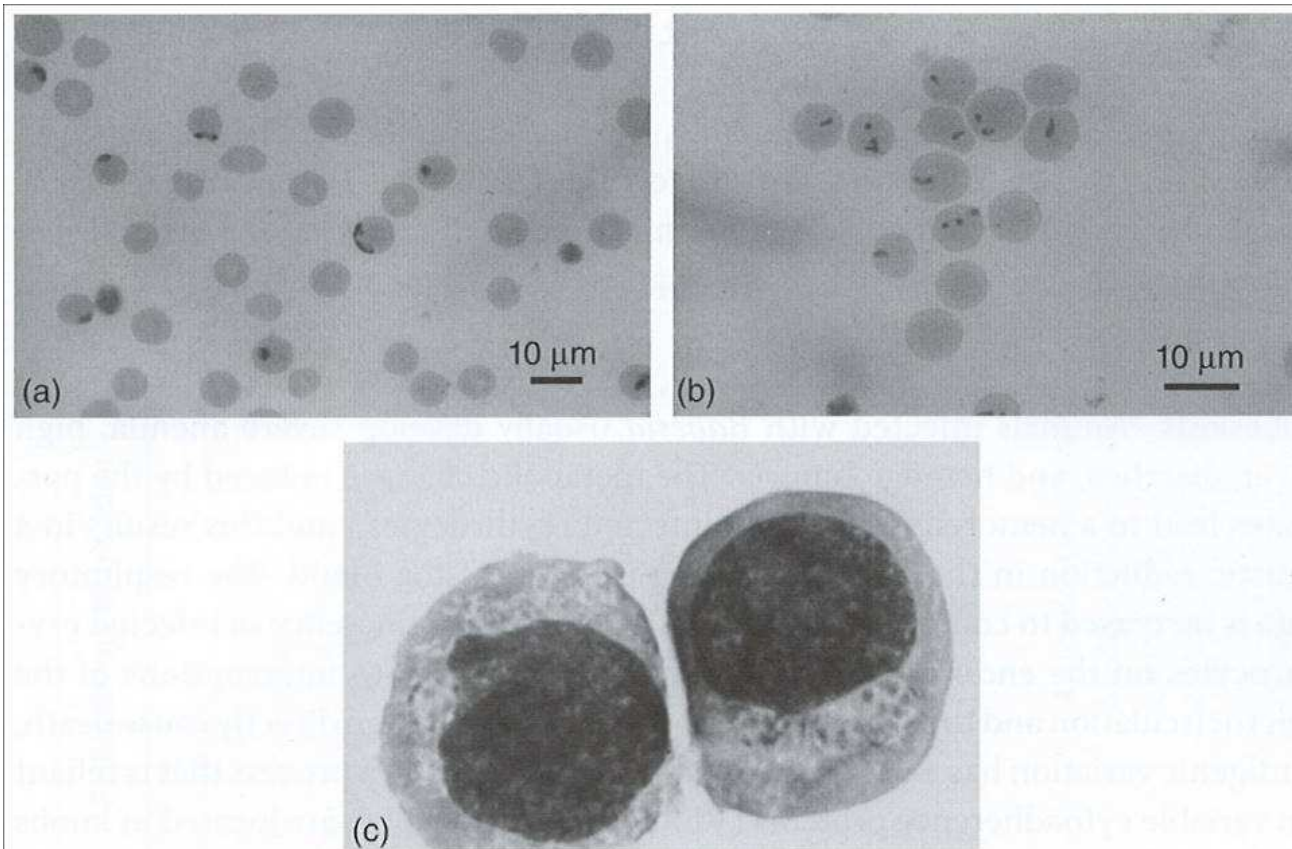
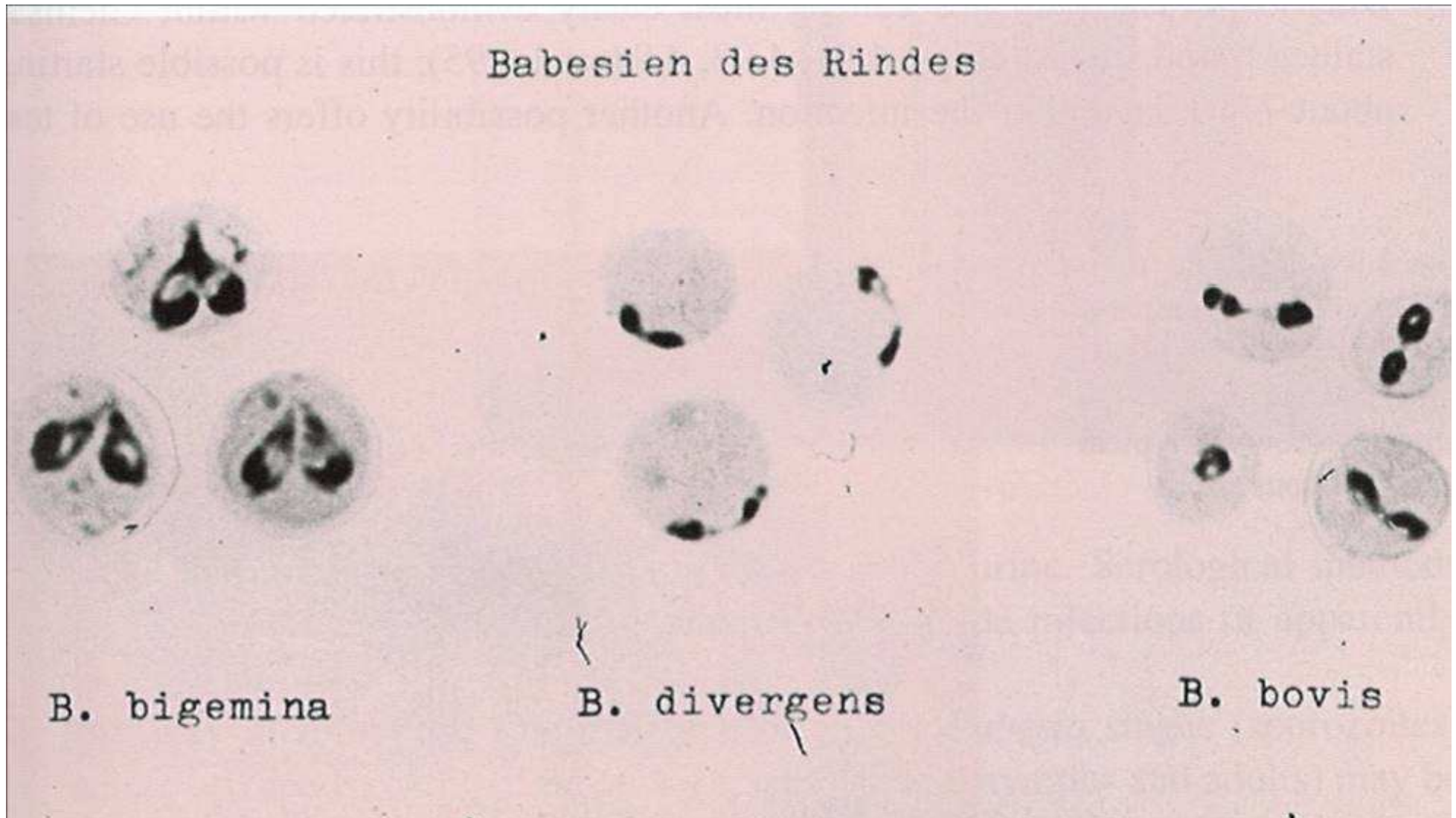


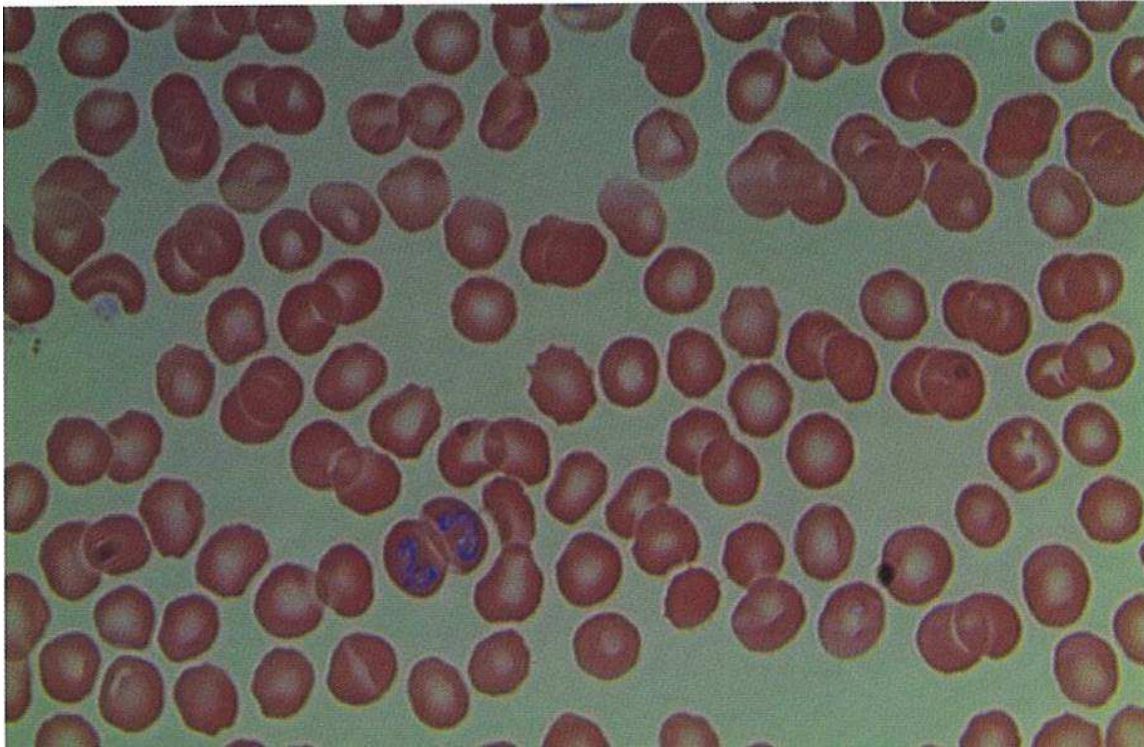
Figure 2.72 Infection of cells with *Babesia* and *Theileria*. (a) Blood smear of a cow with *Babesia divergens* in erythrocytes (by kind permission of H. Mehlhorn). (b) Blood smear with *Theileria parva* in erythrocytes. (Image

by Archive of the Department of Parasitology, University of Hohenheim). (c) T lymphocytes infected with schizonts of *Theileria parva*. (Image: Courtesy of D. Dobbelaere.)

Mikrofoto babesií parazitujících u dobytka

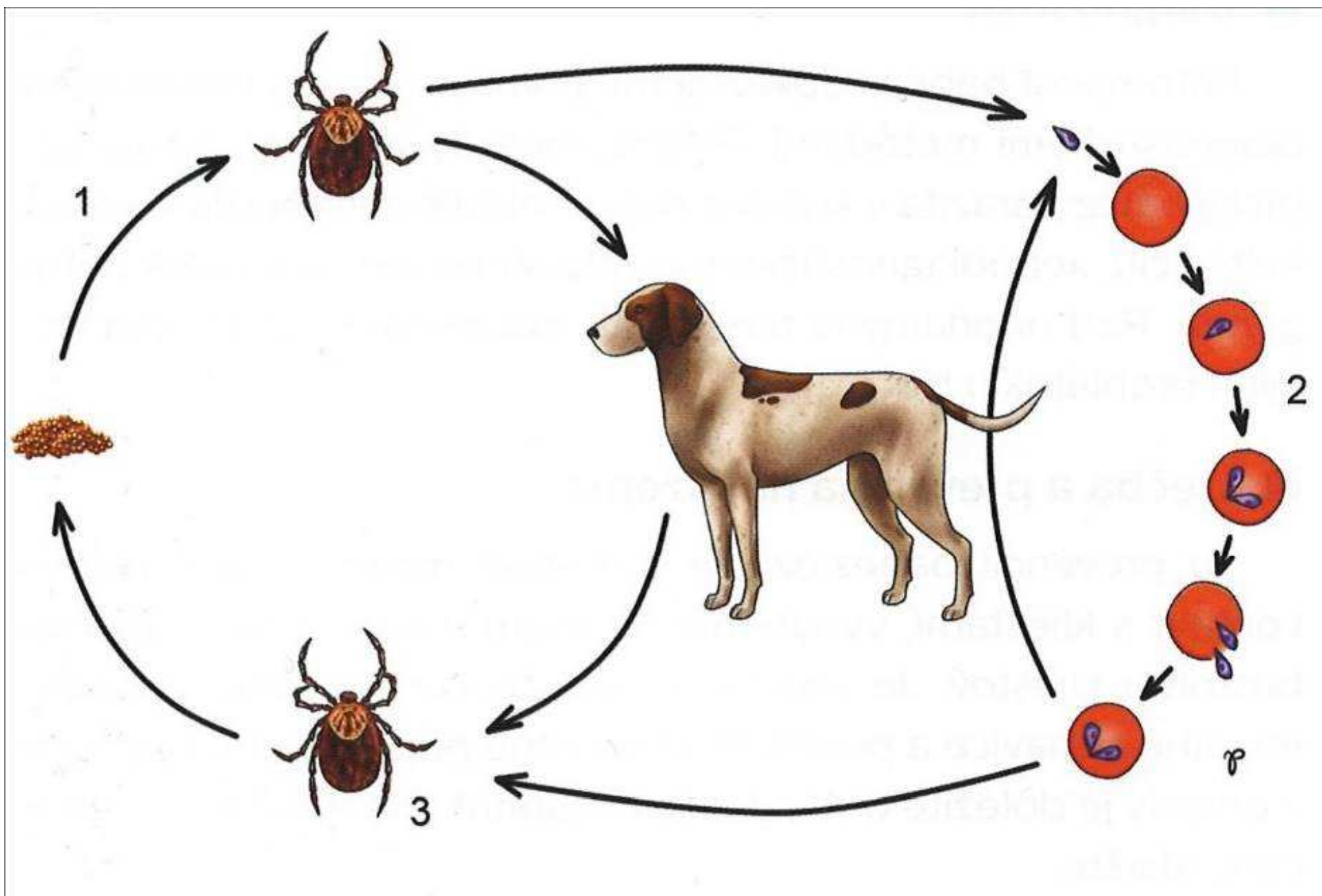


Babesia canis v erythrocytech psa



Moč psa infikovaného babesiosou

Životní cyklus *Babesia* spp.



Ixodes ricinus – vektor babesiósy



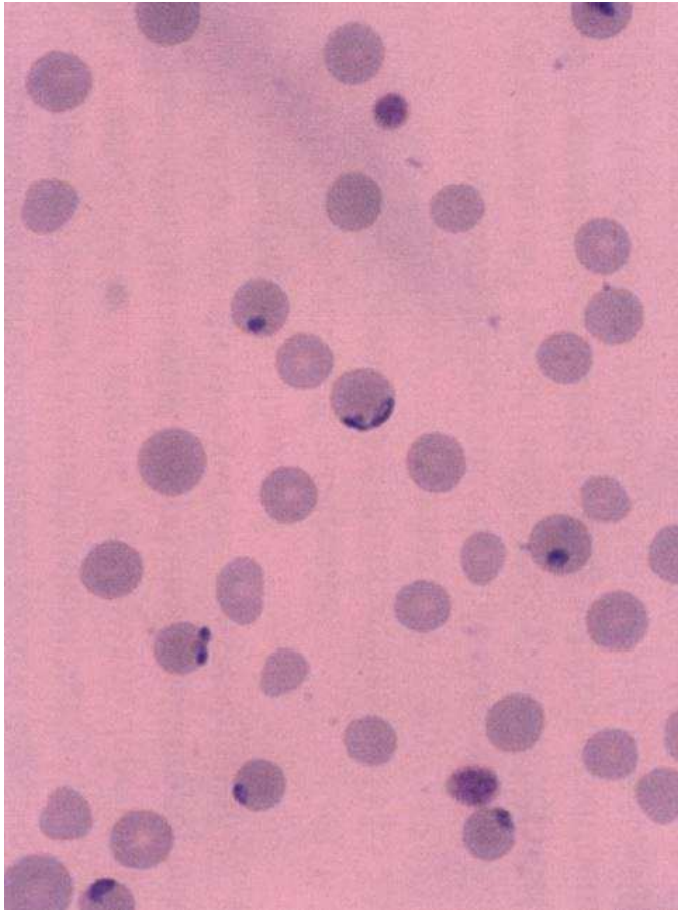
Ixodes ricinus – životní cyklus



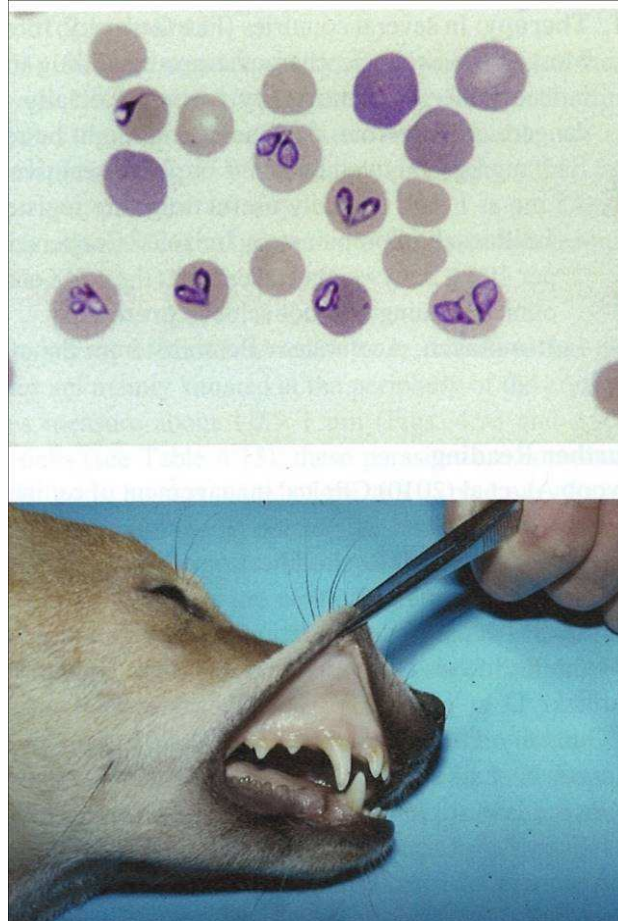
Diagnostika

- Mikroskopické vyšetření
- Molekulární diagnostika (PCR)
- Serodiagnostika
- Inokulace pokusnému zvířeti

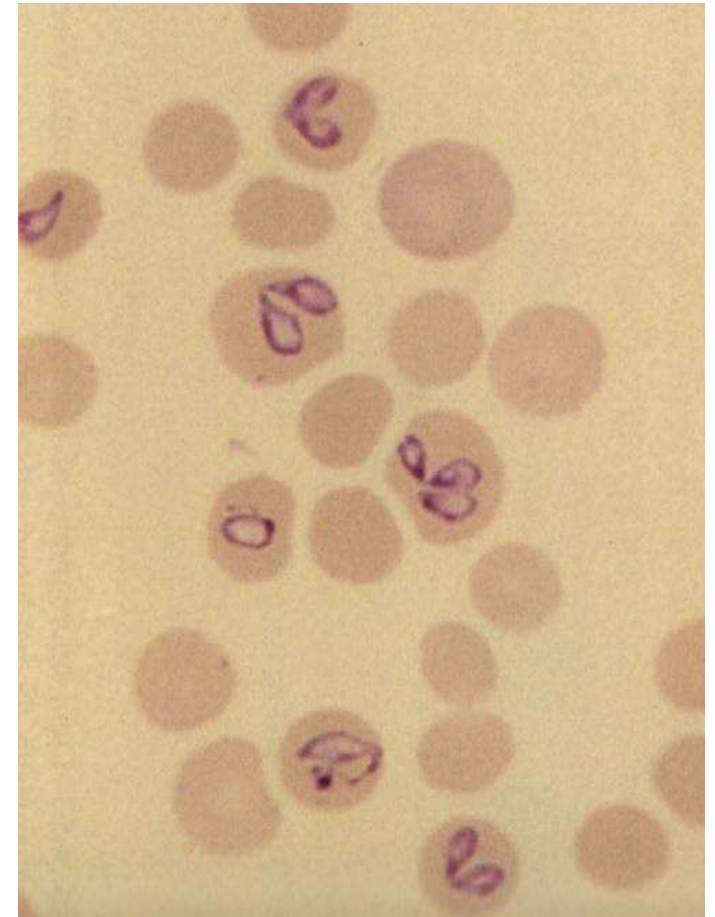
Zástupci Babesia spp.



B. divergens



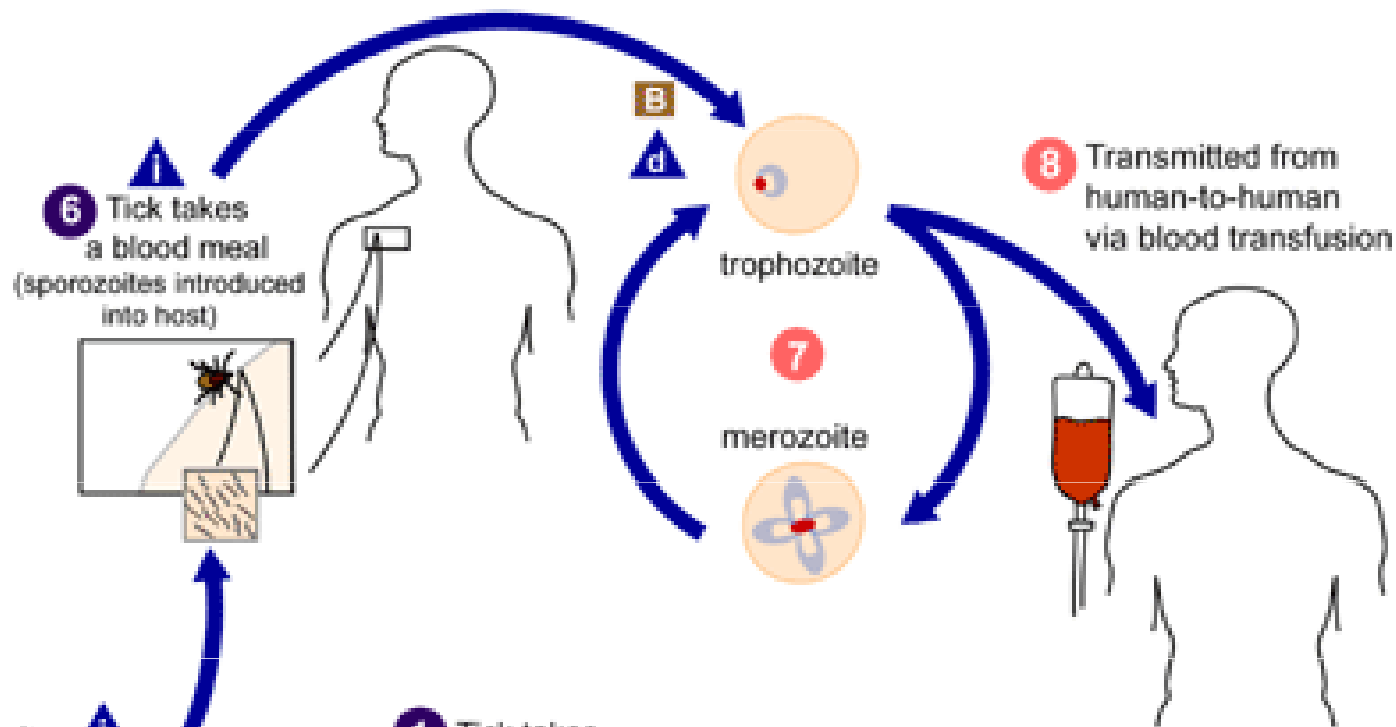
B. canis



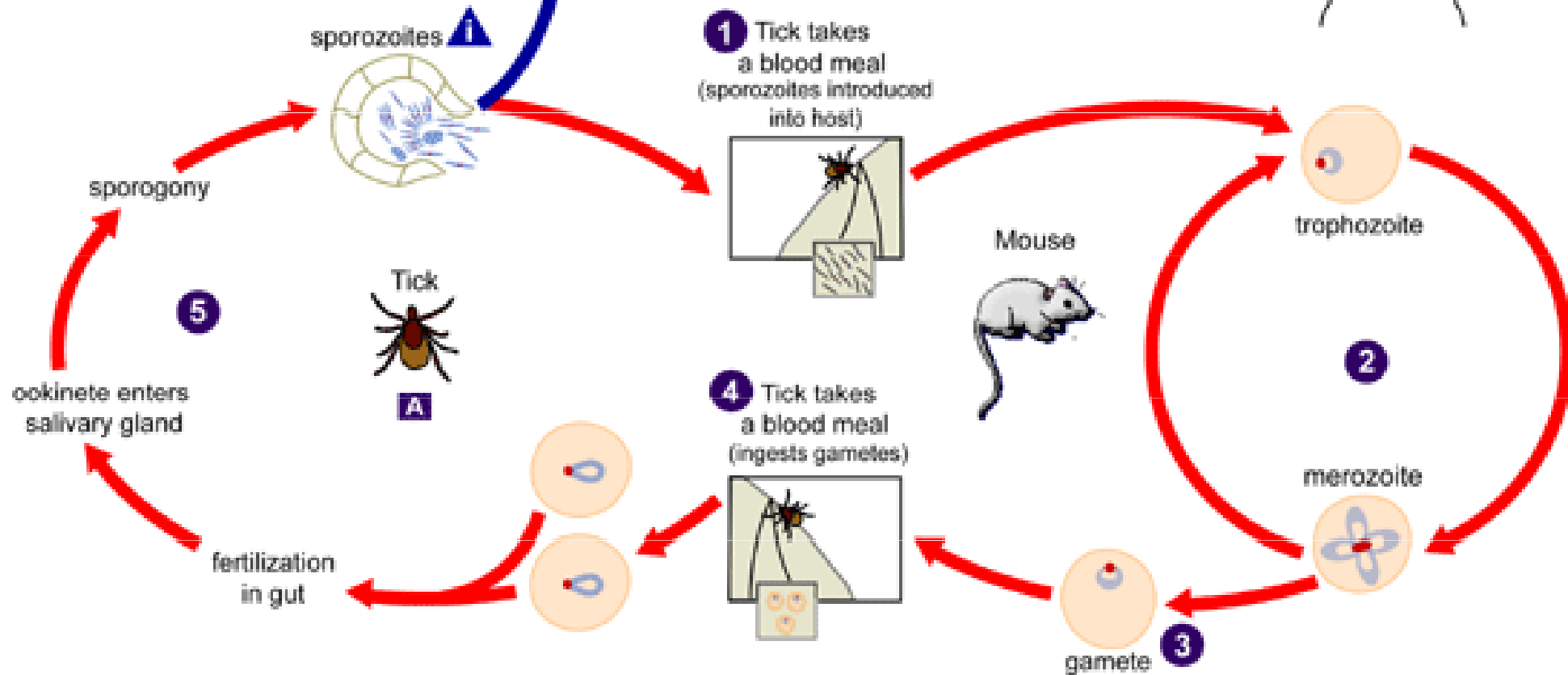
B. bigemina



© 2010, Hocking, University of Tennessee



i = Infective Stage
d = Diagnostic Stage



Patogenita

- Haemolýza napadených erytrocytů je nejtypičtější příznak nemoci.
- Subklinické stadium připomíná malárii
- Akutní stadium se vyznačuje střední parasitémií – horečka, únava, bolesti hlavy, pocení, anorexie, horečky jsou ale nepravidelné, objevuje se hepatosplenomegalie a hemolytická anémie
- U silné nákazy je vysoká parasitémie a vyskytuje se u imunokompromitovaných pacientů, zde často fatální.
- Dochází k orgánovým komplikacím: selhání ledvin, diseminativní intravaskulární koagulace (DIC), akutní respirační distress syndrom (ARDS) congestivní cardiac selhání/ failure (CCF)

Prevence a kontrola

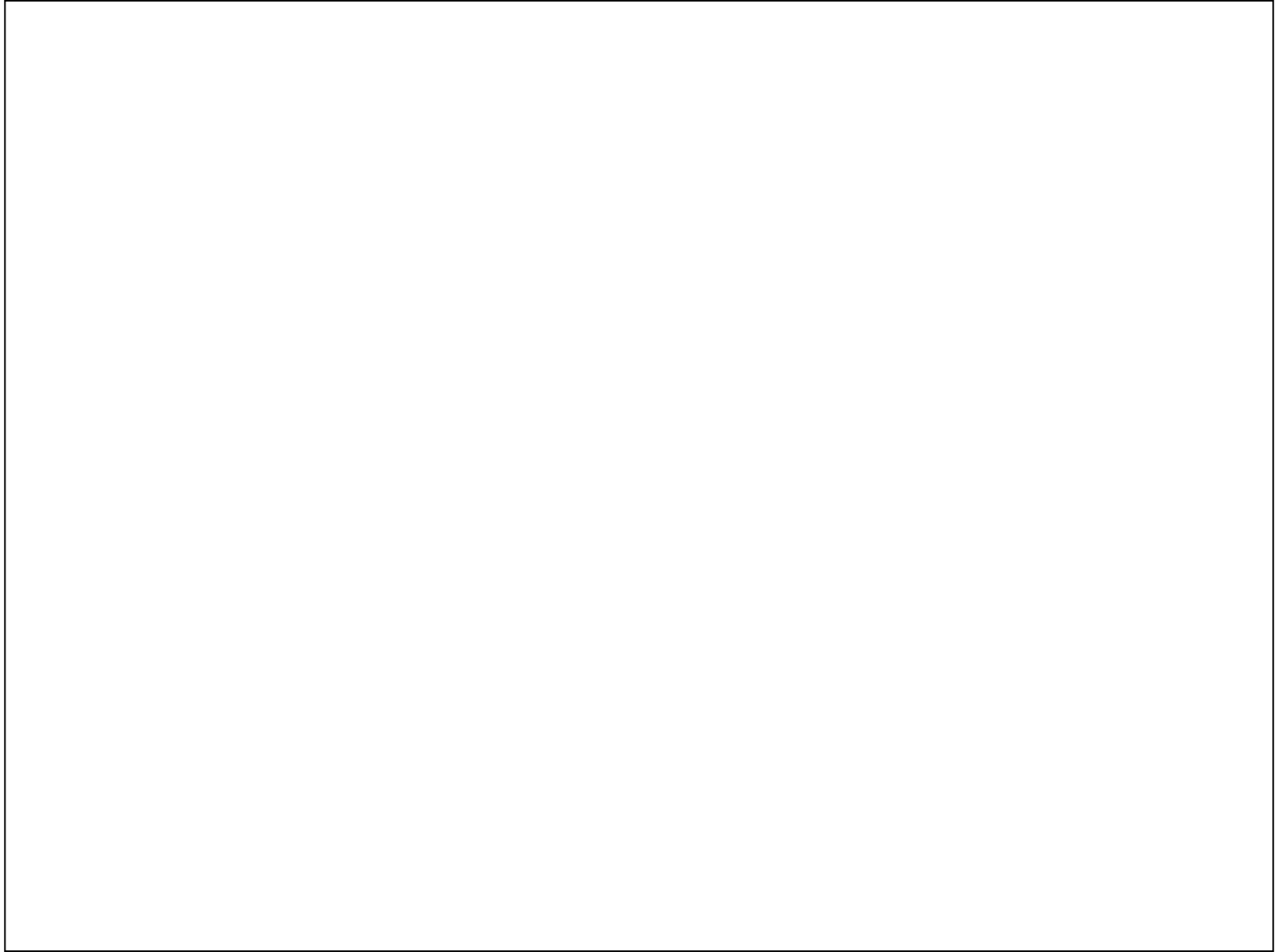
- Použití ochranných sítěk při pohybu na území s výskytem klíšťat
- Repelenty na klíšťata
- Lidé podezřelí na historii symptomatické babesiósy nesmí dávat krev

Přehled důležitých zástupců skupiny *Piroplasma*

Species	Intermediate host tick	Disease	Pathogenicity distribution
Babesia/final host			
Cattle			
<i>Babesia divergens</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	Red water, Babesiosis in humans	+ Europe
<i>Babesia bovis</i>	<i>Boophilus</i> sp., <i>Ixodes ricinus</i>	Plague-like hemoglobinuria	+ Worldwide in warm climates
<i>Babesia bigemina</i>	<i>Boophilus</i> sp.	Texas fever	+ Worldwide in tropics and subtropics
<i>Babesia major</i>	<i>Haemaphysalis</i> sp.	Babesiosis	-/+ Europe, Africa, South America
Sheep/goat			
<i>Babesia motasi</i>	<i>Rhipicephalus</i> sp., <i>Haemaphysalis</i> sp.	Babesiosis	+/- South Europe, Near East, Vietnam
<i>Babesia ovis</i>	<i>Rhipicephalus</i> sp.	Babesiosis	-/+ South Europe, Near and Middle East, Africa, South America
Dog			
<i>Babesia canis</i>	<i>Rhipicephalus</i> sp., <i>Haemaphysalis</i> sp., <i>Dermacentor</i> sp.	Babesiosis	+ Worldwide
Rodents			
<i>Babesia microti</i>	<i>Ixodes</i> sp.	Babesiosis in humans	+ Worldwide
Theileria/final host			
Cattle			
<i>Theileria parva</i>	<i>Rhipicephalus</i> sp.	East Coast, Corridor fever	+ Africa south of Sahara
<i>Theileria annulata</i>	<i>Hyalomma</i> sp.	Tropical Theileriosis	+ Mediterranean, North Africa, Near East, and Central Asia
<i>Theileria mutans</i>	<i>Amblyomma</i> sp.	-	- Africa south of Sahara
Sheep, goat			
<i>Theileria ovis</i>	<i>Rhipicephalus</i> sp., <i>Dermacentor</i> sp. <i>Ixodes ricinus</i>	-	- Europe, Middle East, Asia, Africa
<i>Theileria hirci</i>	<i>Hyalomma</i> sp.	malignant Theileriosis	+ South Eastern Europe, Africa, Caucasus, India
Horse			
<i>Theileria equi</i> (formerly <i>Babesia</i>)	<i>Hyalomma</i> sp., <i>Rhipicephalus</i> sp., <i>Dermacentor</i> sp.	Theileriosis	+ Worldwide

Děkuji za pozornost





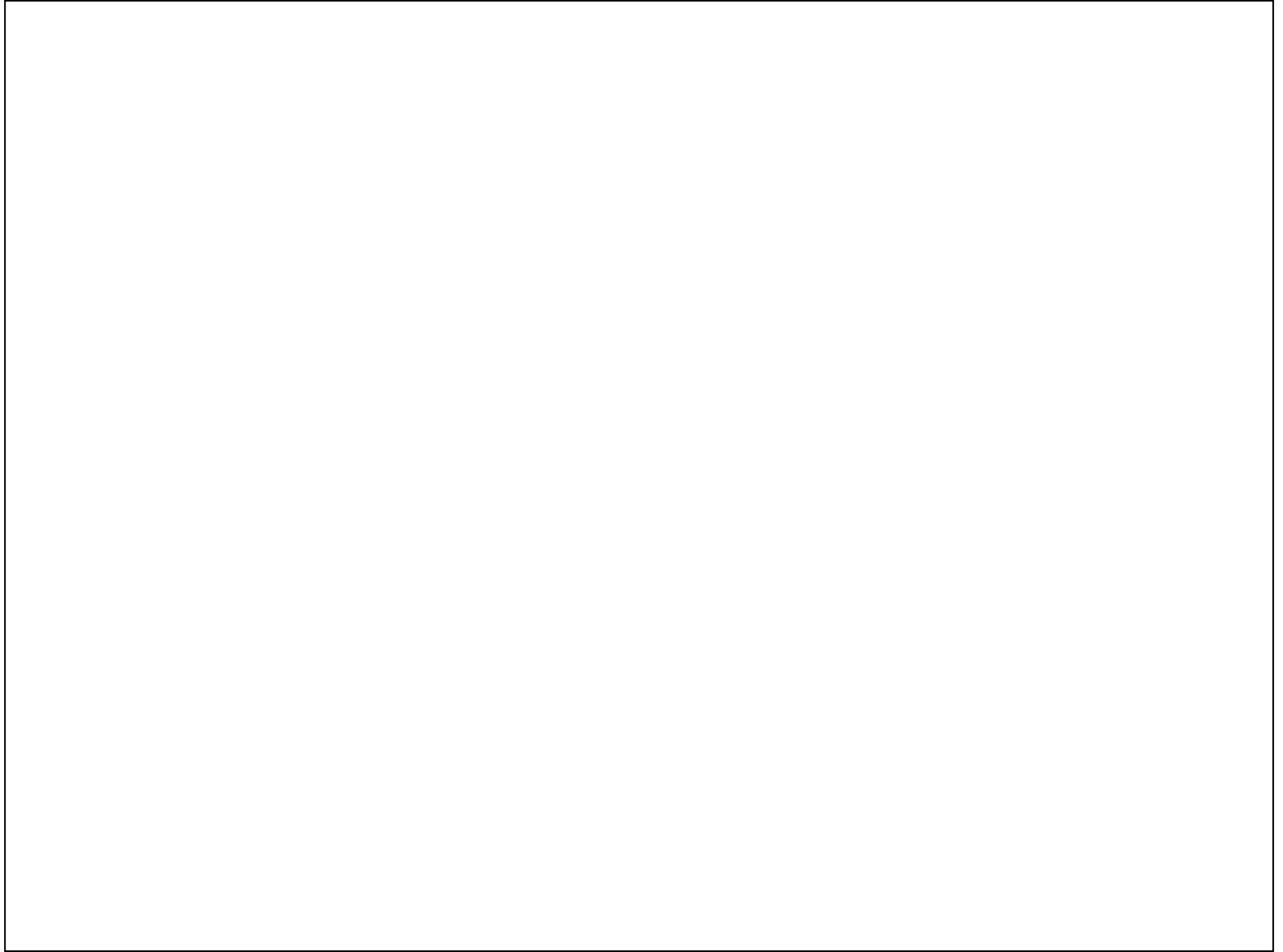
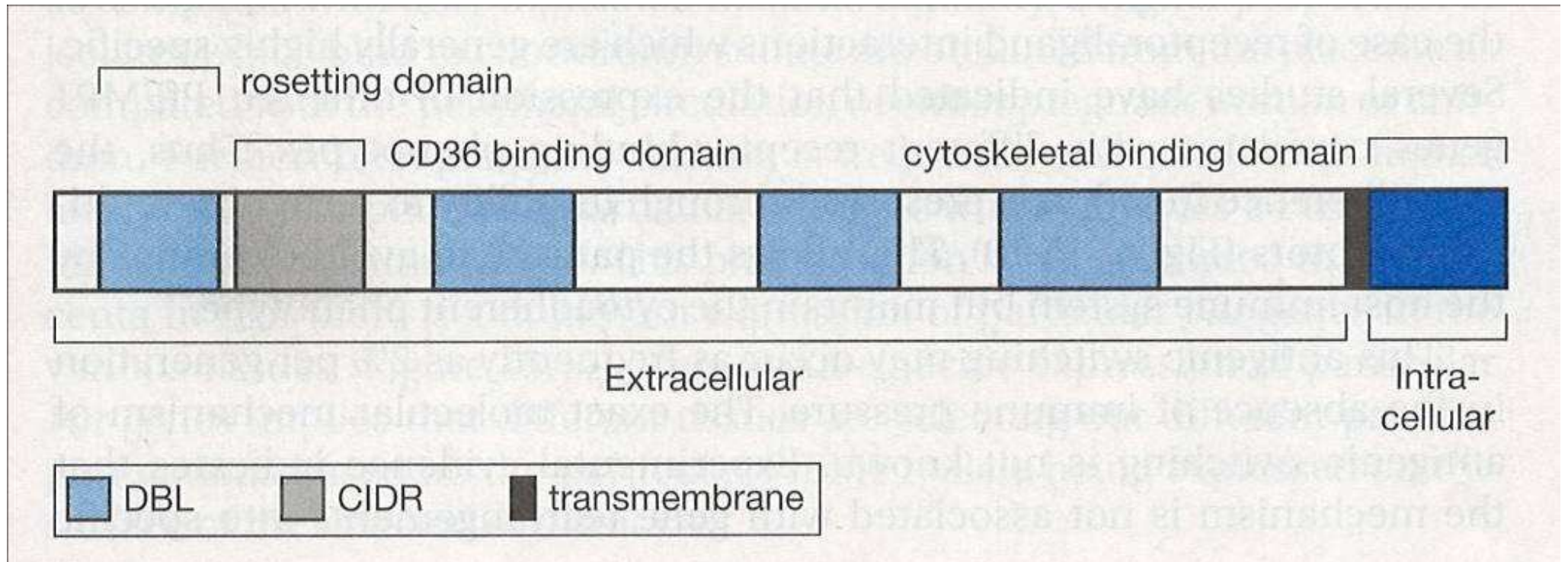
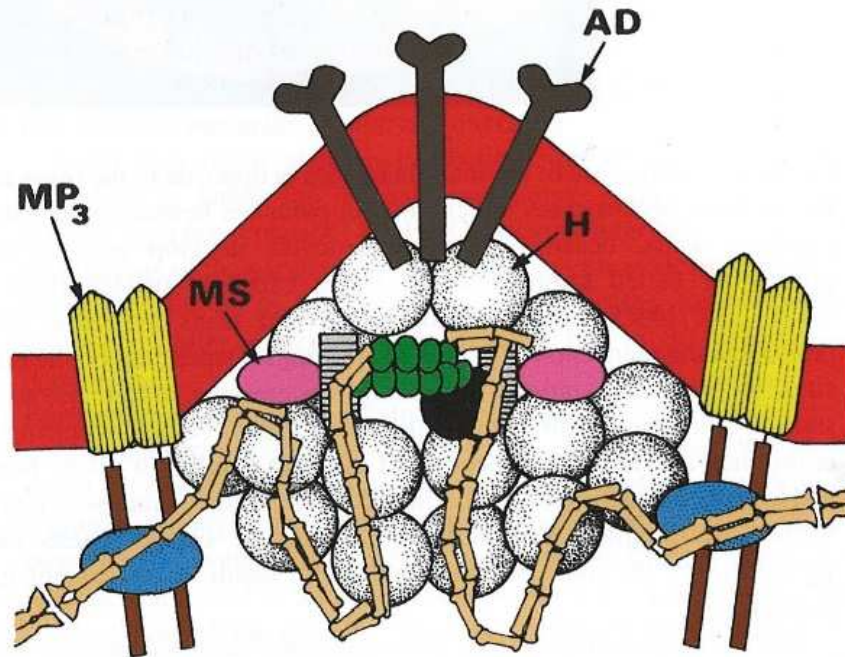
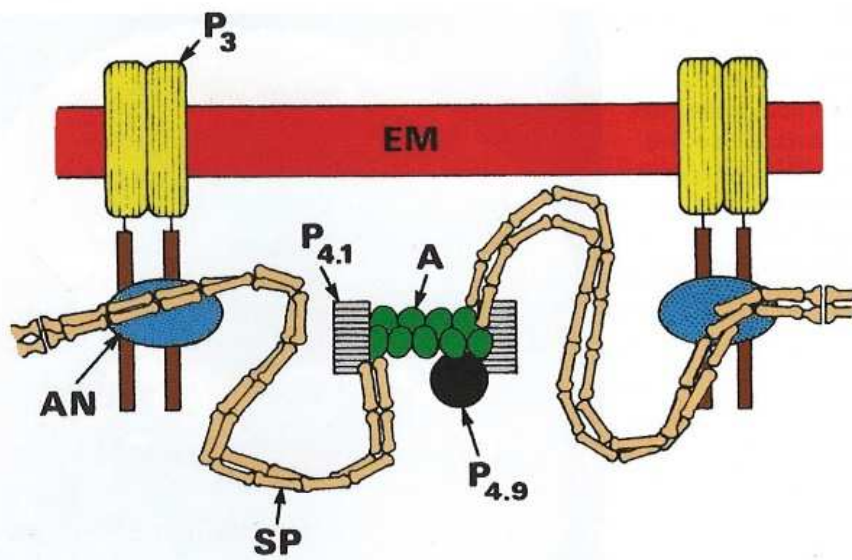


Schéma typického PfEMP1 (- var gene)



PfEMP1 je transmembránový protein složený z jednoho až pěti Duffy-binding-like (DBL) domén a jednoho až dvou na cystein bohatých interdoménových regionů (CIDR). Tyto variabilní domény jsou na povrchu exponovány napadeným erytrocytům. Intracelulární doména je stabilní a váže se k submembránovému cytoskeletu erytrocytu.



Tvorba a funkce tzv. „knobs“

Diagram představující uspořádání chemických komponent na povrchu erythrocytu nenapadeného (nahoře) A napadeného (dole) druhem *Plasmodium falciparum*.

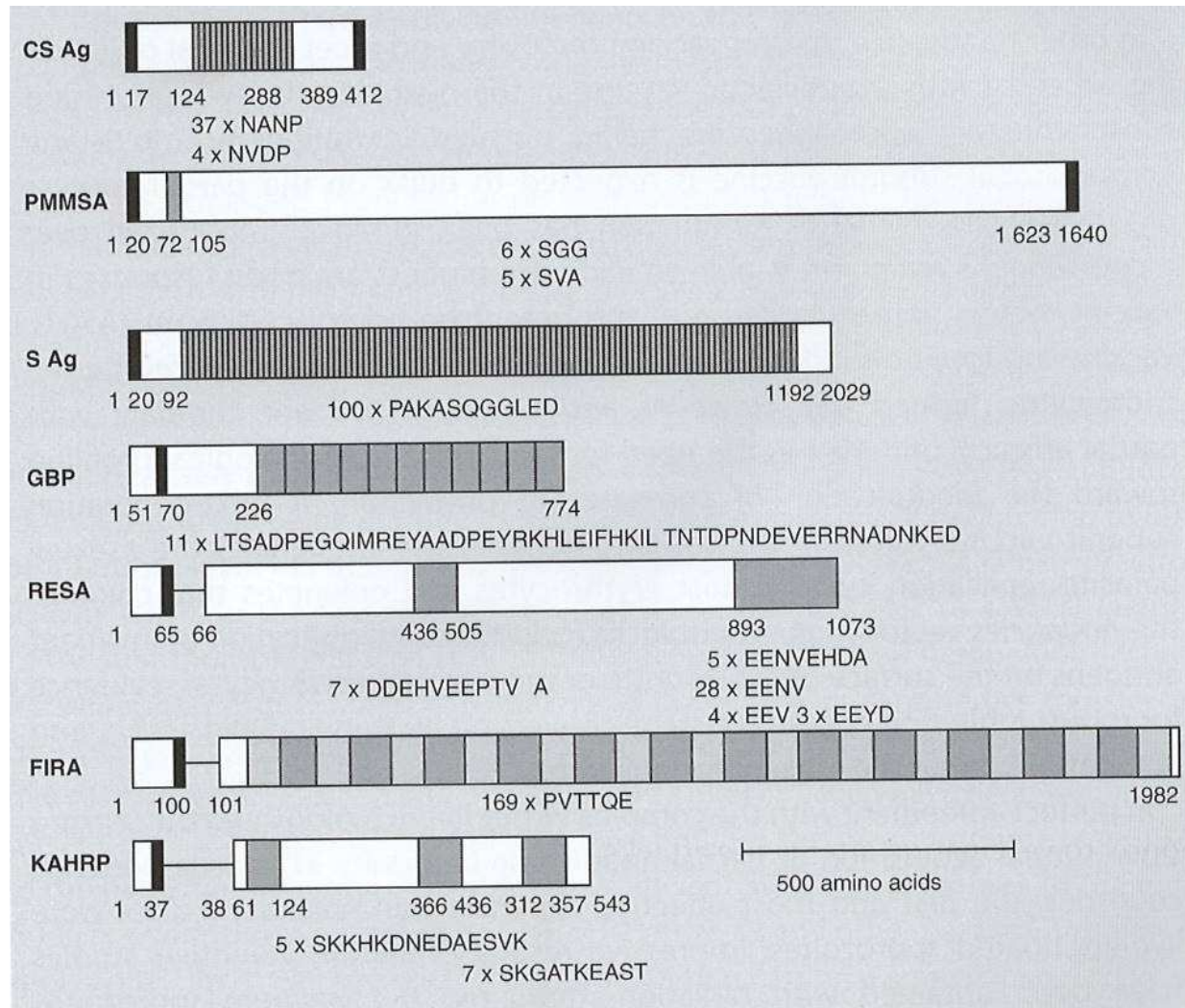
Na povrchu napadeného erythrocytu se tvoří tzv. „knobs“ (knoflík, hrbol), který je tvořen různými komponentami. To vede k tomu, že napadený erythrocyt ztrácí svou flexibilitu.

Legenda:

A – aktin, AD – adhesivní protein, AN – ankyrin, EM, membrána erythrocytu, H – HRP-1 protein (knob protein), MP₃ – modifikovaný protein 3, MS – MESA (mature Erythrocyte surface antigen), P₃, P₄, P_{4,9} proteiny, SP – spektrin dimery.

Fig. 3.49 Diagrammatic representation of the arrangement of the chemical components at the surface of an erythrocyte in an uninfected stage (above) and in case of an infection with *Plasmodium falciparum* stages after results of Foley and Tilley. At the surface of infected red blood cells, so-called knobs appear, which are formed by several components. These changes lead to the effect that the surface of the infected erythrocytes loses its flexibility. A actin; AD adhesion proteins (e.g. sequestrin); AN ankyrin; EM membrane of the erythrocyte; H HRP-1-protein (=knob protein); MP₃ modified protein-3; MS MESA (mature parasite erythrocyte surface antigen; P₃, P₄, P_{4,9} proteins (bands); SP spectrin dimers

Struktura genů různých proteinů *Plasmodium falciparum*



Tmavé oblasti: repetitivně sekvence, černé boxy: signální sekvence nebo hydrofóbní háčkové (anchor) sekvence.