



MASARYKOVA UNIVERZITA
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA
ÚSTAV ANTROPOLOGIE



Změny struktury hemoglobinu v souvislosti s onemocněním malárií

Bakalářská práce

Martina Čížková

Vedoucí práce: doc. RNDr. Eva Drozdová, Ph.D

Brno 2012

Bibliografický záznam

Autor: Martina Čížková
Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita
Ústav antropologie

Název práce: Změny struktury hemoglobinu v souvislosti
s onemocněním malárií

Studijní program: Antropologie

Studijní obor: Antropologie

Vedoucí práce: Doc. RNDr. Eva Drozdová, Ph.D

Akademický rok: 2011/2012

Počet stran: 56+10

Klíčová slova: anémie; deficiencie G6PDH; Duffy antigen; hemoglobin;
hemoglobinopatie; komár Anopheles; malárie;
plasmodium; rezistence; talasémie

Bibliographic Entry

Author Martina Čížková
Faculty of Science, Masaryk University
Department of anthropology

Title of Thesis: Changes of hemoglobine structure in connection with malaria disease

Degree programme: Anthropology

Field of Study: Anthropology

Supervisor: Doc. RNDr. Eva Drozdová, Ph.D

Academic Year: 2011/2012

Number of Pages: 56+10

Keywords: anemia; Anopheles mosquito; Duffy antigen; G6PD deficiency; hemoglobine; hemoglobinopathy; malaria; plasmodium; resistance; thalassemia

Abstrakt

Tato bakalářská práce se zaměřuje na studium variant hemoglobinu v souvislosti s onemocněním malárií. Malárie je závažné krevní onemocnění, které má ročně na svědomí statisíce obětí ve státech třetího světa. Kromě účinné chemoprophylaxe, jsou dnes již známé dědičné krevní abnormality, které mají rezistentní schopnosti vůči malárii. Jedná se o hemoglobinové mutace, mající za následek poruchy struktury nebo syntézy hemoglobinu. Tyto mutace postihují globinové řetězce, základní stavební jednotky hemoglobinu. Podle různých mutací rozdělujeme hemoglobinopatie na HbS, HbC, HbD, HbE, talasémie, dále sem patří deficiencie enzymu G6PDH, negativní antigen Duffy a další poruchy tvaru erytrocytů - hereditární ovalocytóza a eliptocytóza. Jednotlivé hemoglobinopatie jsou regionálně specifické. Obecné i molekulární podstaty, oblasti výskytu a rezistentní vlastnosti všech onemocnění jsou popsány v této bakalářské práci.

Abstract

The Bachelor thesis is focusing on studying of the hemoglobin variants in connection with malaria. Malaria is a serious blood disorder, which is responsible for thousands of victims in the third World. Besides the effective chemoprophylaxis, nowadays the hereditary blood abnormalities, with resistant abilities to malaria, are known. These abnormalities are hemoglobin mutations, resulting in defects of structure or synthesis of hemoglobin. Mutations affect globin chains, the basic structural units of molecule of hemoglobin. According to different mutations we can divide hemoglobinopathies into HbS, HbC, HbD, HbE, thalassemia, also there are included the G6PD deficiency, the negative Duffy antigen and other disorders of erythrocytes – hereditary ovalocytosis and eliptocytosis. Each of hemoglobinopathies are regionally specific. In this thesis there are described general and molecular principles, places of occurrence and resistant abilities of all the blood abnormalities.

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

pro **Martinu Čížkovou**

obor Antropologie

Název tématu: Změny struktury hemoglobinu v souvislosti s onemocněním malárií

Zásady pro vypracování:

Předběžné rozvržení práce:

Autorka na základě literární rešerše zpracuje téma adaptací k onemocněním malárií. Zaměří se především na adaptace které souvisejí se změnou struktury hemoglobinových řetězců u člověka. Na základě studia literatury popíše princip těchto adaptací, uvede příklady jejich výskytu a zhodnotí jaký význam mají pro lidskou společnost v oblastech postižených malárií.

Úvod.

Problematika

Materiál

Metodika

Výsledky a diskuse

Závěr

Slovníček

Rejstřík

Medailon autorky

Rozsah grafických prací: Podle potřeby.

Rozsah původní zprávy: Cca 30 - 50 str. Grafická úprava práce se bude řídit předpisy Ústavu antropologie, zveřejněné na její webové stránce.

Práce bude napsána písmem o velikosti 12

Seznam doporučené odborné literatury:

Beneš J. 1979: Člověk se mění a přizpůsobuje. Krajský pedagogický ústav v Brně.

Beneš, J. 1994: Člověk, MF Praha. Beneš J. 1990: Antropologie. SPN. Praha

Beneš J. 1990: Homo sapiens sapiens. Hominizace ve světle biologických, behaviorálních a sociokulturních adaptací. UJEP. Brno.

Molnar S. 1983: Human variation. Races, Types and Ethnic Groups. Prentice – Hall, Inc. New Jersey.

Mascie-Taylor, C.G.N., Bogin B. 2005: Human variability and plasticity. Cambridge university press. Cambridge.

Mielke J. H., Koneigsberg L. W., Relethford J.H. 2006: Human biological variation. Oxford University Press. Oxford, New York.

Datum zadání práce: listopad 2011.
Termín odevzdání práce: květen 2012.

Vedoucí bakalářské práce: doc. RNDr. Eva Drozdová, Ph.D.

L. S.

Zadání převzal:



Vedoucí ústavu:



Vedoucí práce:



V Brně, dne 8. 12. 2011

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala své vedoucí bakalářské práce, paní doc. RNDr. Evě Drozdové, Ph.D, za věnovaný čas, trpělivý přístup a cenné rady.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem svoji bakalářskou práci vypracovala samostatně s využitím informačních zdrojů, které jsou uvedeny v seznamu literatury.

Brno 16. května 2012

.....
Jméno Příjmení

OBSAH

1	ÚVOD	11
2	CÍL A METODIKA PRÁCE	13
3	PROBLEMATIKA	14
3.1	HISTORIE VÝSKYTU MALÁRIE	14
3.2	HISTORIE VÝZKUMU MALÁRIE	14
3.3	PŮVODCE MALÁRIE – PLASMODIUM	16
3.3.1)	<i>Životní cyklus parazita</i>	16
3.3.2)	<i>Druhy plasmodií</i>	18
3.3.2.1)	<i>Plasmodium vivax</i>	18
3.3.2.2)	<i>Plasmodium ovale</i>	19
3.3.2.3)	<i>Plasmodium malariae</i>	19
3.3.2.4)	<i>Plasmodium falciparum</i>	19
3.4	PŘENAŠEČ - KOMÁR ANOPHELES	20
3.5	TYPY MALÁRIE A SYMPTOMY	21
3.5.1)	<i>Malaria tertiana</i>	21
3.5.2)	<i>Malaria quartana</i>	22
3.5.3)	<i>Malaria tropicana</i>	22
3.6	KREVŇÍ BARVIVO HEMOGLOBIN	23
3.6.1)	<i>Struktura hemoglobinu</i>	23
4	VARIANTY HEMOGLOBINU	25
4.1	SRPKOVITÁ ANÉMIE HbS	25
4.1.1)	<i>Obecná podstata srpkovité anémie</i>	26
4.1.2)	<i>Molekulární podstata HbS</i>	26
4.1.3)	<i>Podstata rezistence HbS vůči malárii</i>	27
4.1.4)	<i>Oblasti výskytu HbS</i>	28
5	DALŠÍ HEMOGLOBINOPATIE	29
5.1	HEMOGLOBIN C.....	29
5.1.1)	<i>Molekulární podstata HbC</i>	29
5.1.2)	<i>Podstata rezistence HbC vůči malárii</i>	29
5.1.3)	<i>Oblasti výskytu HbC</i>	30
5.2	HEMOGLOBIN E.....	30
5.2.1)	<i>Molekulární podstata HbE</i>	30
5.2.2)	<i>Oblast výskytu HbE</i>	31
5.3	HEMOGLOBIN D	31
5.3.1)	<i>Molekulární podstata HbD</i>	31
5.3.2)	<i>Podstata rezistence HbD vůči malárii</i>	31
5.3.3)	<i>Oblasti výskytu HbD</i>	31
5.4	NEGATIVNÍ DUFFY ANTIGEN	32
5.4.1)	<i>Molekulární podstata Duffy antigenu</i>	32
5.4.2)	<i>Podstata rezistence negativního antigenu Duffy vůči malárii</i>	33
5.4.3)	<i>Oblasti výskytu negativního antigenu Duffy</i>	33
5.5	DEFICIENCE ENZYMU G6PDH	33
5.5.1)	<i>Funkce G6PDH</i>	33
5.5.2)	<i>Molekulární podstata deficiencie G6PDH</i>	34
5.5.3)	<i>Podstata rezistence deficiencie G6PDH vůči malárii</i>	35
5.5.4)	<i>Oblasti výskytu deficiencie G6PDH</i>	35
5.6	HEREDITÁRNÍ ELIPTOCYTÓZA.....	36

5.7	HEREDITÁRNÍ OVALOCYTÓZA.....	36
5.8	TALASÉMIE.....	37
5.8.1)	<i>Oblasti výskytu talasémie</i>	37
5.8.2)	<i>Typy talasémie</i>	38
5.8.2.1)	α -talasémie.....	38
5.8.2.1.a)	Molekulární podstata α -talasémie.....	38
5.8.2.1.b)	Oblasti výskytu α -talasémií.....	39
5.8.2.2)	β -talasémie.....	40
5.8.2.2.a)	Molekulární podstata β -talasémie.....	40
(i)	Thalassemia major.....	41
(ii)	Thalassemia intermedia.....	42
(iii)	Thalassemia minor.....	42
5.8.2.2.b)	Oblasti výskytu β -talasémie.....	42
5.8.3)	<i>Podstata rezistence talasémií vůči malárii</i>	43
6	ZÁVĚR	44
7	O AUTORCE	46
8	SLOVNÍK DŮLEŽITÝCH JMEN A POJMŮ	47
9	REJSTRÍK	50
10	SEZNAM ODBORNÉ LITERATURY	52
11	PŘÍLOHY	57

1 ÚVOD

Malárie je horečnaté onemocnění, způsobené infekcí prvoky z rodu *Plasmodium*. Z desítek druhů plasmodií jsou pouze čtyři nejznámější původci malárie – *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* a *Plasmodium falciparum*. Poslední jmenovaný druh způsobuje nejzávažnější tropickou formu malárie, nejčastěji končící smrtí. Tito parazité jsou přenášeni samičkami komára z rodu *Anopheles*.

První projevy onemocnění se objevují po sedmi až patnácti dnech od kousnutí komárem. Patří mezi ně zimnice, třesavka a pacient může posléze trpět i delirickými stavy (Barnes 2005, s. 80-82). Po těchto příznacích nastupují typické malarické záchvaty v podobě zpočátku nepravidelných, později cyklických horeček. Průvodními jevy horečky jsou stupňující se bolest hlavy, bolest zad, kloubů a střevní potíže (zvracení, průjem). V průběhu infekce dochází u nakaženého ke zvětšení jater a sleziny (hepatosplenomegalie) (Dostál 2005, s. 269). Následné symptomy se liší podle druhu malárie, resp. podle druhu Plasmodia. Typickými malarickými regiony jsou subsaharské státy Afriky, jižní Asie, amazonská oblast Jižní Ameriky a některé ostrovy v Tichomoří, kde se nemoc vyskytuje endemicky (Příloha 1). Podle výroční zprávy Světové zdravotnické organizace (WHO) bylo v roce 2010 nakaženo 216 milionů obyvatel ve 106 endemických oblastech s nejkritičtějším výskytem malárie a zhruba 655 000 jich zemřelo (World malaria report [online pdf document], [cit. 2012-03-03]. Dostupné z: <<http://www.who.int/malaria/en/>>).

Onemocnění je příčinou smrti především dětí ve věku kolem pěti let, dospělí (zejména těhotné ženy) ovšem nejsou výjimkou. Vysoká úmrtnost je důsledkem chudoby a cenové nedostupnosti léků v uvedených oblastech (Beneš 1979, s. 173-174). Děti, které onemocnění v brzkém věku, přežijí a jsou opětovně vystavovány nebezpečí infekce, si postupem času vytváří určitou toleranci vůči malarickému parazitovi (Barnes 2005, s. 85).

Neendemický výskyt malárie je způsoben importem turisty, kteří často nerespektují antimalarickou profylaxi, doporučovanou při návštěvách daných států. Ročně onemocní asi 30 000 turistů, z nichž 10 000 je Evropanů (Beneš 2009, s. 336). V Evropě a Severní Americe se malárie vyskytuje v okolí letišť. Infikovaní komáři rodu *Anopheles* se sem dostávají s letadly z ohrožených oblastí. Jedná se o tzv. letištní malárii (Isaacson 1989, s. 737). V dnešní době existují účinné léky, které pomáhají jak v prevenci, tak při léčbě malárie. Na mnohé z nich si parazit vypěstoval rezistenci (např. chlorochin), dále se používá např. pyrimethamin. Variabilita a přizpůsobivost plasmodií je velkou překážkou ve vývoji účinné vakcíny. Jako o jednom z možných řešení se diskutuje o syntetickém

peptidu, odvozeném od povrchu merozoitů druhu *Plasmodium falciparum* (Volf a kol. 2007, s. 112). Kromě chemoprolaxe je důležitá také pasivní ochrana, čímž se rozumí používání moskytiér a insekticidů.

Zvláštní formou protekce před malárií jsou vrozené genetické mutace, způsobující změny struktury hemoglobinu, jejichž prostudování je cílem mé práce. Považujeme je za „přirozené“ adaptace, které vznikly již v době neolitu, kdy se malárie stala nedílnou součástí života lidí v endemických oblastech. Hemoglobinové mutace napodobují vlastnosti fetálního hemoglobinu (HbF), který umožňuje přežití novorozenců dětí. Jeho důležitou vlastností je schopnost okysličovat organismus i za nižšího tlaku kyslíku (Barnes 2005, s. 86-87). Podle typu mutace hemoglobinu rozlišujeme choroby spojené se změnou struktury řetězce globinu a choroby spojené s poruchou syntézy řetězce globinu. Společným znakem je obecně pro většinu hemoglobinopatií záměna aminokyselin nebo delece v genech. V dalších částech mé bakalářské práce se budu zabývat genetickou podstatou a výskytem srpkovité anémie (HbS), dalších hemoglobinopatií (HbC, HbE, HbD), talasémie a také se zmíním o Duffy antigenu, deficienci G6PDH a hereditární eliptocytóze a ovalocytóze.

2 CÍL A METODIKA PRÁCE

Mou práci jsem zpracovala jako literární rešerši. Informace jsem čerpala především z dostupných odborných publikací a časopiseckých článků (českých i zahraničních). Nejprve se zaměřuji na obecný popis malárie, historii výskytu a výzkumu a v neposlední řadě se zabývám původcem nemoci, přenašečem a jednotlivými typy malárie. Nejznámější krevní adaptací na onemocnění malárií je srpkovitá anémie. Jelikož je tato problematika již poměrně hluboce prozkoumána, věnuji se ve své práci především dalším poruchám struktury hemoglobinu. Celou práci jsem se snažila koncipovat jako ucelený přehled všech variant adaptace tohoto druhu.

3 PROBLEMATIKA

3.1 Historie výskytu malárie

Počáteční podoby malárie se na světě vyskytovaly pravděpodobně ještě před vznikem lidského druhu, ale k jejímu konkrétnímu popisu došlo až v moderních dějinách. První zmínky o nemoci se objevují v nejstarších sumerských, čínských a babylonských spisech, kde se lze dočíst o horečkách a příznacích podobajících se malárii. O nemoci se podle literárních důkazů zmiňoval i Homér a Herodotos. Důležitou úlohu hrála malárie při úpadku římské říše, za první světové války, při bojích v Makedonii, v Korejské a Vietnamské válce (Beneš 1979, s. 172).

Mnozí vědci a historikové zdůrazňují, že expanze nemoci souvisí s rozšířením usedlého zemědělského způsobu života lidí od neolitu. Člověk začal decimovat přirozený ráz přírody a vyhlazovat zalesněné plochy kácením a vypalováním. Odlesněná půda se stala dokonalým místem pro tvorbu zavodněných polí a stojatých vod, čímž vznikaly ideální podmínky pro množení moskytů. Výstavba vesnic a domů s teplejším zázemím v těsné blízkosti vody potom přispěla ke snadnějšímu rozšiřování nemoci mezi lidmi (Barnes 2005, s. 67-68). Na území České republiky se malárie vyskytovala v povodí velkých řek, především v Polabí a na jižní Moravě. Poslední případy terciárního typu malárie u nás byly zaznamenány v roce 1958 a v roce 1963 byla Česká republika prohlášena nemalarickou oblastí (Beneš 2009, s. 336).

3.2 Historie výzkumu malárie

Už Hippokratés se v období kolem roku 400 př. n. l. ve svých dokumentech zabýval touto diagnostikou a dokázal rozeznat tři typy malárie (*malaria quartana* – čtyřdenní zimnice, *malaria tertiana* – třídenní zimnice, *malaria maligna* – tropická malárie) (Cunha 2008, s. 195). Po roce 1000 n. l. byla malárie kolonizátory z Evropy zavlečena od Ameriky. Rychlé šíření nemoci donutilo obyvatele postižených částí světa hledat přírodní zdroje ochrany. Středoameričtí a jihoameričtí domorodí obyvatelé si během 17. století dokázali najít relativně účinnou léčbu v podobě kůry chininovníku (Obr. 1), zatímco v Číně se rozmohlo využívání odvarů z pelyňku. Dodnes jsou extrakty z těchto rostlin používány při

výrobě antimalarik. Prostřednictvím jezuitských misionářů se léčba chininovníkem dostala i do Evropy (Sinha 2005, s. 5-8).

V druhé polovině 17. století dostala nemoc své jméno díky Giovannimu Maria Lancisi. Na základě mylné domněnky, že onemocnění je způsobeno jedovatými plyny z tropických močálů, pojmenoval malárii pomocí italských slov „mal“ (špatný) a „aire“ (vzduch).



Obr. 1: Ukázka kůry bolivijského chininovníku, z knihy „Quinologie“ (www.cdc.gov)

Francouzský vojenský lékař Alphonse Laveran objevil roku 1880 původce nemoci v krvi alžírského vojáka. Roku 1898 Ronald Ross a Giovanni Battista Grassi objasnili vývojový cyklus parazita a úlohu komára v přenosu nákazy (Beneš 2009, s. 335). Ve 20. století došlo k vymýcení malárie v různých částech světa. Za zmínku stojí také používání DDT (dichlordifenyltrichloretan), který je jedním z nejstarších a nejznámějších insekticidů a byl využíván k decimování nakažených komárů. V druhé polovině 20. století bylo jeho používání z důvodu negativního vlivu na životní prostředí a zdraví člověka zakázáno (Sinha 2005, s. 9-10). V minulém století, kdy došlo k výrazným průlomovým objevům v oblasti molekulární biologie a genetiky, se malárie stala modelem pro ověření adaptability lidské populace. Tyto poznatky posloužily k vysvětlení pojmů, jako byly např. mutace, přírodní výběr atd. Byla objevena souvislost mezi podstatou srpkovité anémie a onemocněním malárií, na což poprvé upozornil anglický genetik John B. Haldane. Tvrdil, že „všude tam, kde se rozšířila malárie, zejména její nejzhubnější forma způsobená *Plasmodiem falciparum*, vyskytuje se též srpkovitý gen.“ (Beneš 1990, s. 158). Na tento objev navázal Anthony C. Allison, který prokázal mírnější průběh nemoci u heterozygotů. Zároveň poukázal na skutečnost, že tito jedinci trpí pouze slabou anémií, jejíž příznaky se

projevují především po zátěži (Beneš 1990, s. 158-159). V dnešní době je spojitost mezi malárií a srpkovitou anémií již poměrně hluboce prozkoumána a proto se vědecká pozornost zaměřuje na další krevní abnormality, jako např. talasémie, Duffy antigen, deficiencie G6PDH a další.

3.3 Původce malárie – *Plasmodium*

Plasmodium (zimnička) je eukaryotický organismus, řadící se mezi protozoární parazity. Patří do řádu *Haemosporidia* (krvinkovky) a působí jako cizopasník na červených krvinkách obratlovců. Do krve člověka se dostává prostřednictvím slin při kousnutí přenašečem, kterým je samička komára rodu *Anopheles*. Plasmodický parazit prodělává během svého vývoje dva cykly. V trávící soustavě moskyta probíhá pohlavní cyklus rozmnožování, následně v erytrocytech člověka prodělává *plasmodium* cyklus nepohlavní. Poprvé byl tento parazit identifikován roku 1885 a dodnes bylo popsáno přes 150 druhů, které infikují množství savců, ptáků a plazů. Na přenosu mezi ptáky a plazy se podílejí komáři rodu *Culex*. Tyto druhy přenašečů zkoumal v 19. století britský lékař Ronald Ross, jehož poznatky ulehčily diagnostiku malárie u člověka (Volf a kol. 2007, s. 108).

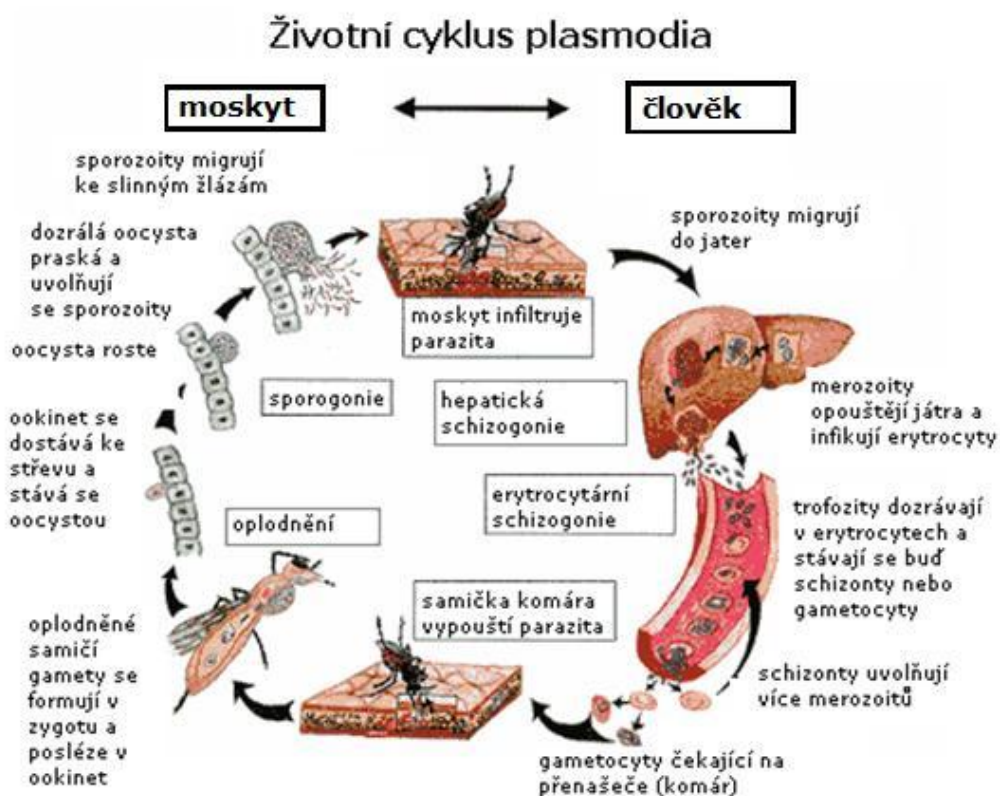
Zhruba 11 druhů plasmodií má negativní účinky na člověka, z nichž čtyři jsou interpretovány jako původci malárie. Konkrétně se jedná o *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* a *Plasmodium falciparum* (Beneš 1979, s. 188). Tento počet pravděpodobně není konečný, hovoří se o pátém původci. V posledních letech se objevují důkazy o napadení člověka původně opičím *Plasmodium knowlesi*, např. na ostrově Borneo (Cox-Singh a spol. 2008, s. 165).

3. 3. 1) Životní cyklus parazita

Životní cyklus (Obr. 2) je u všech čtyř druhů plasmodií způsobujících malárii téměř stejný, pouze s minimálními rozdíly. Infekce začíná napadením člověka nakaženým komárem (Volf a kol. 2007, s. 107-108). Cyklus zahrnuje nepohlavní reprodukční fázi, probíhající v lidském hostiteli a pohlavní fázi v samičce komára. Celková doba cyklu závisí na okolních životních podmínkách a pohybuje se od osmi do 35 dní (Barnes 2005, s. 76). Sporozoity, které vznikají pohlavním množením (sporogonie) v trávící soustavě komára, jsou uloženy v oocystě, vyčnívající do tělní dutiny vektora. Po prasknutí oocysty se sporozoity dostávají do jeho slinných žláz a po kousnutí jsou slinami přeneseny do krve

člověka (Volf a kol. 2007, s. 108). Cirkulací krve se dostávají do hepatocytů, kde probíhá nepohlavní množení, tzv. *exoerytrocytární merogonie* (EE stadia), jehož produktem jsou meronty. Merontová jádra se po několik následujících dní dělí a vzniká velké množství merozoitů, jenž jsou po sedmi až osmi dnech uvolněny opět do krve (Barnes 2005, s. 76). Merozoity druhů *Plasmodium vivax* a *Plasmodium ovale* se v jaterním cyklu na čas ukládají jako tzv. hypnozoity, pokračují v dělení a zůstávají tu bez projevů po dobu až několika týdnů, či měsíců. Jsou zodpovědné za pozdní návrat nemoci (Volf a kol 2007, s. 109). V erythrocytech se z merozoitů stávají prstencové útvary zvané trofozoity (Příloha 2.1, 2.3, 2.5), měnící strukturu krvinky. Jsou uzavřeny v těsné vakuole a tráví hemoglobin na žlutohnědý pigment hemozoin. V průběhu dalšího vývoje se jádra prstýnků opět dělí na tzv. schizonty (Příloha 2.2, 2.4, 2.6), které v přítomnosti kyslíku prospívají, zároveň ničí hemoglobinové proteiny a produkují nové merozoity (Barnes 2005, s. 77). Krvinka je posléze destruována a praská. Unikající útvary napadají další erythrocyty...*Při prasknutí erythrocytu se do krve uvolňují kromě merozoitů také metabolické produkty plasmodií, které se svým účinkem podobají endotoxinu gramnegativních bakterií. Stimulují makrofágy k nadměrné tvorbě prozánětlivých cytokinů, které působí horečku a ostatní projevy onemocnění.*“ (Beneš 2009, s. 335) Uvolnění merontových jader z rozpadlé krvinky se tedy navenek projevuje typickým malarickým horečnatým záchvatem (Volf a kol 2007, s. 110). Indikacemi malarického záchvatu jsou náhlý pocit chladu až mrazení, třesavka následována až šestihodinovou horečkou a silné pocení. Záchvaty, mezi nimiž se člověk cítí zdravý, se opakují po třech až čtyřech dnech, v závislosti na druhu plasmodia (Volf a kol. 2007, s. 111).

Jednotlivé druhy plasmodia se liší dobou, po kterou jsou jejich pohlavní buňky schopny přežít v těle hostitele a rozmnožovat se. *Plasmodium vivax* setrvává v krvi jedince po dobu jednoho roku až tří let, zatímco *Plasmodium malariae* přežívá po dobu neurčitou. Gametocyty *Plasmodia falciparum* nevydrží v krevním oběhu člověka déle než rok (Barnes 2005, s. 77).



Obr. 2: Životní cyklus plasmodia (čerpáno z www.emro.who.int)

3. 3. 2) Druhy plasmodií

3.3.2.1) *Plasmodium vivax*

Plasmodium vivax je příčinou nejrozšířenějšího a tím pádem nejadaptabilnějšího typu malárie na světě. Jeho původním domovem je jižní a jihovýchodní Asie, ale v dnešní době disponuje jako jediný z rodu *Plasmodium* schopností adaptovat se na chladnější podnebí. V této oblasti se vyskytuje *Plasmodium cynomolgi*, identický původce malárie u makaků. (Barnes 2005, s. 75, 78). *Plasmodium vivax* vyvolává třídní malárii (*malaria tertiana*), jejíž záchvaty se opakují každých 48 hodin. Tato forma malárie je benigní. *Plasmodium vivax* patří ke druhu, u kterého byly dokázány tzv. relapsy, tedy znovuzplanutí onemocnění po uplynutí několika měsíců až let. Děje se tak díky uchování několika asymptomatických generací sporozoitů v játrech, tzv. hypnozoitům. Relapsy jsou podmíněny reinfekcí merozoity, které se uvolnily z hypnozoitů v játrech (Beneš 2009, s. 336). *Plasmodium vivax* parazituje zejména na retikulocytech s antigenem Duffy, které představují pouze malou část krevního obrazu, což je důvodem jeho benignosti. Tento druh

plasmodia je rozšířen v subtropickém, tropickém a částečně i mírném pásmu, v minulosti se nacházel i na území České republiky v povodí velkých řek (Volf a kol. 2007, s. 110).

3.3.2.2) *Plasmodium ovale*

Plasmodium ovale se vyskytuje především v tropických pralesích západní Afriky, v populacích rezistentních vůči *Plasmodiu vivax*. V menších počtech je parazit zaznamenán také na území Papuy Nové Guiney a na Filipínách (Barnes 2005, s. 79). Je příčinou asi 8 % případů malárie nejen u člověka, ale i u primátů. Příznaky a průběh onemocnění jsou podobné jako u *Plasmodium vivax*, jsou u něj běžné relapsy a je také benigní (Volf a kol. 2007, s. 110-111). Inkubační období u tohoto druhu parazita může být prodlouženo a pohybuje se mezi jedním rokem až třemi lety (Barnes 2005, s. 79).

3.3.2.3) *Plasmodium malariae*

Plasmodium malariae se od ostatních liší cílem infekce. Napadá starší erythrocyty, způsobuje malarické záchvaty opakující se po 72 hodinách a poškozuje ledvinné glomeruly. Inkubační doba od napadení je zhruba 13 dní, jelikož se do krve hostitele dostává menší množství parazitů z infikovaného komára (Barnes 2005, s. 79). Patří mezi benigní druhy, u nichž nejsou možné relapsy. V některých případech plasmodia přetrvávají v erythrocytech periferní krve a po určité době (i po několika letech) vyvolávají tzv. rekrudescence malárie, s příznaky podobnými relapsům (Beneš 2009, s. 336). *Plasmodium malariae* se pravděpodobně transformoval z opičího malarického parazita *Plasmodia knowlesi*, který se dnes již považuje za pátého původce malárie u člověka (Barnes 2005, s. 75).

3.3.2.4) *Plasmodium falciparum*

Nejnebezpečnější druh plasmodia způsobuje tzv. tropickou malárii. Je nejčastějším důvodem vysoké úmrtnosti v subsaharské Africe. Inkubační doba od napadení je šest dní, a pokud nedojde k opětovnému napadení moskytem, netrvá infekce organismu více jak deset měsíců (Barnes 2005, s. 80). Erythrocyty postižené *Plasmodiem falciparum* se shlukují a uchyťávají se ke stěnám krevních cév, což parazita zároveň ochraňuje před imunitní odpovědí organismu v podobě fagocytických makrofágů. Takto způsobené obstrukce kapilár mají za následek nedostatečné zásobování orgánů, zejména mozku a ledvin. Infekce většího množství krvinek se projevuje hypoglykemií, jaterním, plicním nebo srdečním

selháním, zvracením, průjmy atd. (Volf a kol. 2007, s. 110). Pro tento druh plasmodia nejsou typickým projevem relapsy, ale může docházet, podobně jako u *Plasmodium malariae*, k rekrudescencím malárie. Nejčastěji je vyvolává nedostatečná léčba a první projevy se objevují zpravidla do tří měsíců po nákaze (Beneš 2009, s. 336). Protějškem *Plasmodia falciparum* u primátů je *Plasmodium reichenowi*, který napadá červené krvinky šimpanzů (Barnes 2005, s. 75).

3.4 Přenašeč - komár *Anopheles*

V přírodě je identifikováno zhruba 500 druhů komárů z rodu *Anopheles* (Obr. 3), ale pouze nepatrné procento z nich přichází do kontaktu s člověkem (Barnes 2005, s. 70). Každý druh komára je přizpůsoben jinému prostředí. Celkově lze říci, že se komáři rodu *Anopheles* nacházejí ve všech oblastech světa (Příloha 3). K rozšíření moskyta došlo zejména z Afriky a díky distribuci nakažených otroků se dostal např. do Ameriky. Parazit se rychle přizpůsobil novým podmínkám, adaptoval se na nové druhy komárů a byl přenášen do dalších oblastí amerického kontinentu a postupně do celého světa (Barnes 2005, s. 71). Výskyt plasmodií je odlišný v různých částech světových regionů a je podmíněn výskytem moskyta. Například *Plasmodium falciparum*, způsobující nejzávažnější formu malárie, je přenášeno druhem *Anopheles gambiae* a *Anopheles funestus*, kteří jsou typičtí pro oblasti Afriky (Molnar 1983, s. 168). Další druh *Anopheles stephensi*, přenášející *Plasmodium vivax*, je charakteristickým zástupcem rodu v oblasti Indie a Perského zálivu (Barnes 2005, s. 72).



Obr. 3: Samička komára rodu *Anopheles* (www.dpd.cdc.gov)

Na území Evropy byl hlavním šířitelem onemocnění komár známý jako *Maculipennis*, konkrétně *Maculipennis atroparvus*, *Maculipennis labbranchiae* a *Maculipennis sacharovi*. V dnešních dobách se na území Evropy infekce malárií vyskytuje pouze sporadicky v oblasti Středomoří (Kypr, Řecko, Sardinie) (Barnes 2005, s. 72-73).

3.5 Typy malárie a symptomy

Obecně platí zásada, čím dříve je malárie diagnostikována, tím lepší a rychlejší je léčba. V případě nakažení nejzákeřnějším plasmodiem, tedy *Plasmodium falciparum*, který způsobuje tropickou malárii, jde o velmi závažný průběh nemoci a může končit smrtí. Společným symptomem pro všechny typy malárie je hemolytická anémie v různých stupních závažnosti. Anémie nastává při imunitní odpovědi organismu, kdy fagocytující makrofágové vylučují z krevního oběhu velké množství napadených, ale i starých erytrocytů. Vysoké koncentrace destruovaných erytrocytů mají za následek zvětšení sleziny a přehlcení jater (Barnes 2005, s. 81).

3. 5. 1) Malaria tertiana

Třídenní malárie je relativně nekomplikovaný typ malárie, ve většině případů bývá benigní. Původci jsou *Plasmodium vivax* a *Plasmodium ovale*. Horečnaté záchvaty se objevují po 14 dnech od nakažení a střídají se po 48 hodinách. Do té doby se infekce projevuje nepříjemnými mírně bolestivými stavy se zvýšenou teplotou, které se střídají s klidovými stádii (Barnes 2005, s. 82). První záchvaty trvají asi dva týdny a poté nastávají dva týdny bez symptomů. Další dva měsíce se příznaky projevují v kratších intervalech díky vyššímu počtu merozoitů v krvi. Pro tento typ malárie a jeho původce jsou charakteristické relapsy, které se poprvé objevují po šesti až devíti měsících a v cyklech pokračují po dobu dvou až tří let. Spouštěčem relapsů bývá např. těhotenství, stres nebo další infekční onemocnění (Barnes 2005, s. 82).

Odlišnost mezi *Plasmodium ovale* a *Plasmodium vivax* je pouze nepatrná. *Plasmodium ovale* vyvolává mírnější záchvaty s nižšími horečkami a nižším počtem merozoitů v krevním oběhu a k relapsům v jeho případě dochází méně často než u *Plasmodia vivax* (Barnes 2005, s. 83).

3. 5. 2) Malaria quartana

Čtyřdenní malárie je podnícena infekcí *Plasmodium malariae* a je označována ve většině případů jako benigní typ. Projevuje se podobnými symptomy jako malárie způsobená *Plasmodium vivax*. Často jsou záchvaty mnohem závažnější a opakují se v 72hodinových cyklech. Čtyřdenní malárie vyvolává specifickou imunitní reakci, která může vážně poškodit funkci ledvin nebo způsobit jejich úplné selhání (Barnes 2005, s. 83).

3. 5. 3) Malaria tropicana

Nejrozšířenějším a zároveň nejzávažnějším typem malárie je tropická malárie, vyvolávána *Plasmodium falciparum*. U pacientů může být po prvních projevech v podobě malarických záchvatů (zimnice, horečky, zvracení) zaměňována s obyčejnou chřipkou nebo nachlazením. Cykly malarických záchvatů se zpočátku opakují po 36-48 hodinách a mohou po sobě následovat i bez pauzy. Onemocnění tropickou malárií trvá až jeden rok, ale na rozdíl od ostatních typů malárie zde nedochází k relapsům. Dalšími příznaky malarické infekce jsou anémie, respirační potíže spojené s metabolickou acidózou, hypoglykémie, poruchy cirkulace krve a následné selhání orgánů, což vede ke kómatu a posléze ke smrti během několika hodin (Beneš 2009, s. 337).

Tzv. mozková malárie je výsledkem zablokování malých mozkových cév, čímž se přeruší přívod krve do mozku. Je příčinou smrti zejména malých dětí, jejichž imunitní systém je velmi agresivní, což se týče obrany organismu. Rychle vytváří velké množství imunoglobulinových komplexů v tenkých cévách, čímž naruší plynulý průtok krve. Projevy se objevují okamžitě nebo postupně, ale vždy končí smrtí (Barnes 2005, s. 84). Další formou poškození je žlučnicková malárie, která vzniká poškozením jater a projevuje se zvracením, žloutenkou a krvácením do žaludku.

Malarická hemoglobinurie (blackwater fever) je důsledkem opakované infekce *Plasmodium falciparum* nebo nadměrného požívání chininu (přírodní antimalarikum). Krev jedinců s tímto poškozením je zahlcena nadměrným množstvím hemoglobinu z destruovaných erytrocytů. Hemoglobin je odstraňován z těla prostřednictvím ledvin v moči, která se jeví jako temně rudá. Poslední fází je v 50 % případů selhání ledvin a následně smrt (Barnes 2005, s. 84-85).

3.6 Krevní barvivo hemoglobin

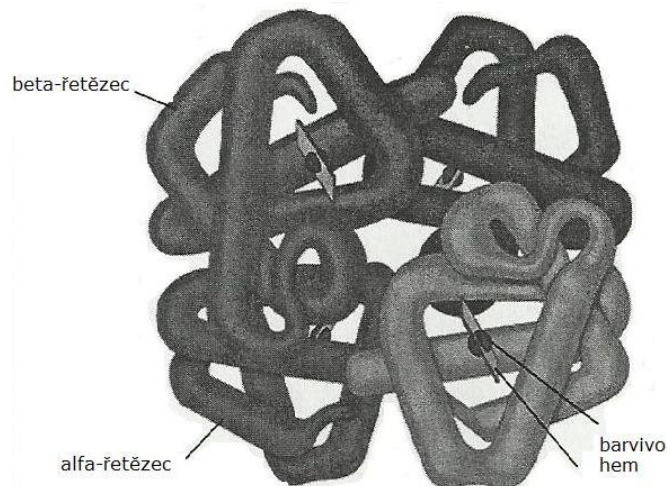
Podstatnou součástí erytrocytů v krvi obratlovců a dalších živočichů tvoří hemoglobin. Slouží pro přenos kyslíku mezi plicemi a ostatními tkáněmi a zároveň zpětně transportuje oxid uhličitý z tkání. Tento proces je důležitou součástí metabolismu živočichů, krevní barvivo tedy řadíme mezi nejdůležitější proteiny organismu.

3. 6. 1) Struktura hemoglobinu

Jedna molekula hemoglobinu se u člověka skládá ze čtyř polypeptidových řetězců (globiny), z nichž vždy dva jsou identické. Rozdělujeme je na dvě α a dvě β podjednotky. Každý z řetězců na sebe váže prostetickou skupinu (hem), pigment, který obsahuje železo a umožňuje přenos molekul kyslíku (Obr. 4) (Mielke, Konigsberg, Relethford 2006, s. 141). Globin α je tvořen 141 aminokyselinami a globin β sestává ze 146 aminokyselin. Oba řetězce jsou tedy téměř stejně dlouhé, příliš se neliší ani svou primární strukturou a trojrozměrným uspořádáním. Všechny čtyři řetězce se do sebe zaplétají a vzniká globulární tetramer, který tvoří normální adultní hemoglobin HbA (Nussbaum, McInnes, Willard 2004, s. 184). Hemoglobin se v průběhu ontogeneze vyvíjí a mění svou strukturu. Během embryonálního vývoje se skládá opět ze dvou párů identických globinů, které jsou stavbou podobné α a β řetězců. Kolem osmého až desátého týdne vývoje mizí a jsou nahrazeny fetálním hemoglobinem HbF, u něhož jsou β -globinové řetězce nahrazeny γ -globinovými řetězců. Fetální hemoglobin má identický α -řetězec s adultním hemoglobinem a krátce po narození se celkově mění na výsledný adultní hemoglobin HbA (Mielke, Konigsberg, Relethford 2006, s. 142). Globinové geny jsou lokalizovány na krátkých raménkách dvou různých chromozomů 16 (pro gen α -globinu) a 11 (pro gen β -globinu). Ve většině případů se jedná o čtyři geny pro α řetězec a dva geny pro β řetězec v diploidním genomu. Díky rozdílnému umístění je jejich exprese regulovatelná nezávisle na sobě, přičemž během syntézy proteinu vzniká vlivem většího počtu genů více α -globinových řetězců než β -globinových řetězců (Mielke, Konigsberg, Relethford 2006, s. 143).

Vlivem polovičního množství genů pro β -globinový řetězec, vzniká onemocnění častěji mutací právě tohoto genu. Zasaženo je 50 % syntetizovaných β -globinových řetězců, zatímco u α -globinových řetězců je postiženo 25 %. Jelikož se α řetězce objevují již v prenatálním období, mohou jejich mutace způsobovat závažná onemocnění ještě před narozením. To není možné u β řetězce.

Z 98 % tvoří celkový hemoglobin dospělého člověka HbA, zbylá 2 % připadají na HbA₂, u něhož jsou dva β -globinové řetězce nahrazeny dvěma δ -globinovými řetězci (Nussbaum, McInnes, Willard 2004, str. 188). Fetální hemoglobin je syntetizován především ve stádiu plodu. Hemoglobin se v této fázi vyznačuje přítomností γ -globinových řetězců. Po narození jsou γ -globinové řetězce nahrazovány β -globinovými. V krvi dospělého člověka se nachází zhruba 0,5 % fetálního hemoglobinu (Murray a kol. 2002, s. 54-55).



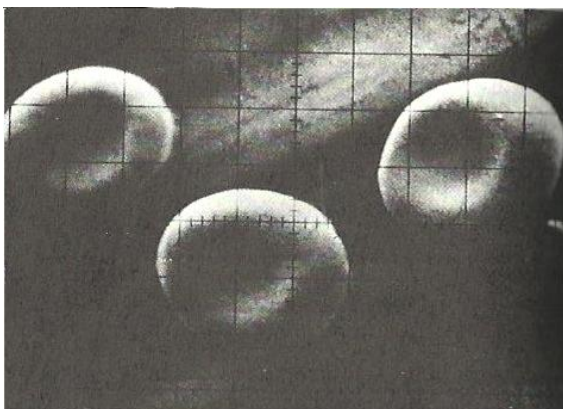
Obr. 4: Molekula hemoglobinu (Mielke, Konigsberg, Relethford 2006)

4 VARIANTY HEMOGLOBINU

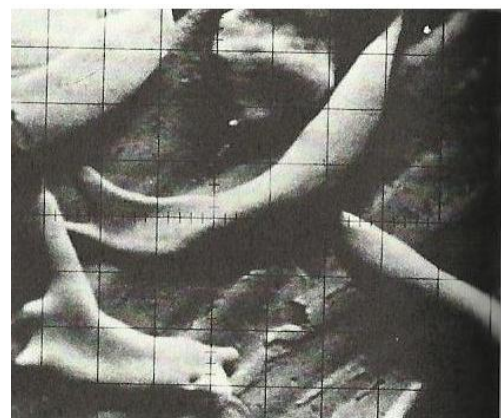
Normální struktura adultního hemoglobinu se vyskytuje téměř u veškeré populace. Pokud dojde k mutaci genu pro globinový řetězec, která zapříčiní záměnu nebo nahrazení aminokyselin, jedná se o vznik varianty hemoglobinu. Bylo popsáno více než 400 těchto variant, které se podle fenotypového projevu rozdělují na hemolytické anémie, neboli hemoglobinopatie (HbS, HbC, HbD, HbE), talasémie a varianty s narušeným transportem kyslíku.

4.1 Srpkovitá anémie HbS

Nejznámější a nejlépe prozkoumanou variantou hemoglobinu, jejíž nositelé jsou imunní vůči malárii, je srpkovitý hemoglobin, způsobující onemocnění srpkovitou anémií. Tato nemoc se vyznačuje zvláštěně pozměněným tvarem erytrocytů, které připomínají srpky (Obr. 5). Rozdílný tvar krvinek a odlišná struktura krevního barviva způsobují nedokonalý transport kyslíku ke tkáním a orgánům. Celý organismus je z důvodu nízké hladiny kyslíku v krvi vystaven hypoxickému stresu. Zvýšená viskozita cév a nepostačující transport a cirkulace kyslíku v organismu způsobují vysokou úmrtnost jedinců s tímto onemocněním ještě před dosažením dospělosti. Jedná se o geneticky podmíněnou chorobu, která se vyskytuje zejména v malarických oblastech (Allison 1961, s. 711-712; Mielke, Relethford, Konigsberg 2006, s. 144).



Obr. 5a



Obr. 5b

Obr. 5: Normální (Obr. 5a) a srpkovitý (Obr. 5b) tvar erytrocytů při onemocnění HbS.

Snímek pořízen pomocí skenovacího elektronového mikroskopu (Molnar 1983).

4. 1. 1) Obecná podstata srpkovité anémie

Onemocnění je, stejně jako ostatní hemoglobinopatie, způsobováno mutací genu pro hemoglobin. Obecně se geny vyznačují dvěma alelami, v případě normálního hemoglobinu se jedná o homozygotní konstituci AA. Pokud dojde k mutaci v tomto genu, vzniká abnormální hemoglobin kódovaný alelou S. Alely A a S se dále kombinují ve tři možné genotypy – AA, AS nebo SS (Beneš 1990, s. 158-159). V případě kombinace AA se jedná o již dříve zmíněný genotyp pro normální hemoglobin. Nositel tohoto genotypu není postižen srpkovitou anémií, avšak stává se nejnáchylnějším cílem parazita, tím pádem nejpravděpodobněji onemocní malárií, která může vést ke smrti jedince. Na druhé straně homozygoty SS, kteří trpí srpkovitou anémií, neohrožuje malárie, nýbrž umírají na samotnou zhoubnou chorobu (Beneš 1979, s. 181-185).

Co se týče rezistence vůči malárii v souvislosti s onemocněním srpkovitou anémií, nejlépe se s nemocí vyrovnávají heterozygoti AS. Jejich erytrocyty obsahují asi 25-40 % hemoglobinu S. Přirozeným přírodním výběrem se nositelé této kombinace nachází v tropických a subtropických oblastech postižených malárií ze všech tří genotypů nejčastěji (Mielke, Konigsberg, Relethford 2006, s. 145-146). Situace výskytu heterozygotů AS se selektivní výhodou se označuje jako balancovaný polymorfismus. Tento pojem zavedl Anthony C. Allison (Gillham 2011. s. 69-70).

Statistickými měřeními byla vyvrácena domněnka, že úmrtnost zapříčiněná srpkovitou anémií je zhruba stejně vysoká jako úmrtnost z důvodu onemocnění malárií. Nicméně jedinci SS, tedy jedinci trpící anémií, jsou z populace vyselektováni ve větší míře, neboť srpkovitá anémie je mnohem závažnější chorobou než malárie.

4. 1. 2) Molekulární podstata HbS

O molekulární výzkum srpkovitého genu se zasloužil především Vernon Ingram roku 1956 (Nussbaum, McInnes, Willard 2004, s. 190). Z hlediska molekulární podstaty se v případě srpkovité anémie jedná o záměnu jedné ze 146 aminokyselin v β -globinovém řetězci, tedy o bodovou mutaci. Konkrétně se jedná o nahrazení glutamové kyseliny na šesté pozici β řetězce za aminokyselinu valin (Mielke, Konigsberg, Relethford 2006, s. 144). Zmutované podjednotky hemoglobinu jsou i nadále schopny vázat kyslík, funkce klesá v krvi odkysličené až na pětinu oproti normálnímu hemoglobinu. Fyziologicky dochází ke špatné rozpustnosti hemoglobinu S, při nízkém tlaku kyslíku splývají podjednotky v tyčinkovité polymery a vlákna, a erytrocyt nabývá tvaru srpku.

Deformované krvinky nejsou adaptabilní ke tvaru kapilár a tak dochází k lokální ischemii a zástavě krevního oběhu. (Nussbaum, McInnes, Willard 2004, s. 188-190).

4. 1. 3) Podstata rezistence HbS vůči malárii

Roku 1981 byla objasněna rezistence heterozygotů HbS vůči malarickému parazitovi. Pokus provedl Milton J. Friedman (1978) in vitro ze vzorků krve různých genotypů (20 vzorků AA, 11 vzorků SS, 4 vzorky AS), které byly infikovány kmenem *Plasmodium falciparum* ze západní Afriky. Experiment ilustroval celý mechanismus infekce a následné zničení parazita v případě nakažení heterozygota.

Vzorky krve byly nejprve vystaveny 18% oxidaci hemoglobinu. Při sledování po čtyřech dnech bylo zjištěno, že nedošlo k žádným změnám v multiplikaci parazita. Průběh infekce tedy probíhal klasicky, žádný ze vzorků krve se nestal rezistentním.

V další fázi byl snížen tlak kyslíku, což mělo závažné důsledky. Během prvních 24 hodin se u homozygota SS začaly transformovat normální erytrocyty v srpkovité. Vzniklo tedy nehostinné prostředí pro plasmodium, jehož počet se výrazně snížil nebo zcela vymizel.

V případě heterozygotů SA se zpočátku začali množit morfologicky abnormální parazité. Další den se jejich počet opět snížil díky kondenzaci a zániku.

U homozygota s normálním hemoglobinem AA nebyly pozorovány žádné změny, multiplikace parazita probíhala za všech podmínek stejně (Friedman 1978, s. 1994-1997).

Tento pokus byl poté aplikován na živého člověka, in vivo je tedy průběh podobný. Merozoity vzniklé v játrech se dostávají do krevního oběhu, kde infikují erytrocyty. Na povrchu tělísek se začínají vytvářet „knoflíkovité“ útvary, díky nimž se krvinky snadněji připojují ke stěně cévy. V tomto stádiu přetrvávají. Mezitím se množí merozoity až do počtu 16 a více a po prasknutí putují dál do krve, kde rozšiřují infekci. Erytrocyty jsou v této fázi delší dobu bez kyslíku – v případě normálních (zdravých) červených krvinek je schopnost tuto prodlevu přečkat a pokračovat dál i s parazitem velmi vysoká, zatímco krvinky s hemoglobinem S začnou svůj tvar pod vlivem nízkého tlaku kyslíku přeměňovat v srpkovité. Navíc přes propustnou membránu uvolňují draslík. Tento prvek je nesmírně důležitý pro přežívání parazita, tudíž s nízkou hladinou draslíku v krvi plasmodium zaniká (Mielke, Konigsberg, Relethford 2006, s. 148-149).

Existuje množství dalších teorií, jak mechanismus rezistence funguje, např. zneškodnění imunitním systémem hostitele. Přítomnost parazita v krvinkách způsobí přeměnu jejich tvaru na srpkovité a následně jsou takto poškozené erytrocyty fagocytovány makrofágy (Mackey, Vivarelli 1954, s. 276). Podle Friedmana (1978) může

být vývoj plasmodia poškozen vlivem vyšších hladin fetálního hemoglobinu. Protekčními schopnostmi srpkovité anémie se zabýval i Anthony C. Allison (1961), který prokázal neschopnost plasmodického parazita zužitkovat srpkovitý hemoglobin.

4. 1. 4) Oblasti výskytu HbS

Rozšíření genu pro HbS se víceméně shoduje s geografickým výskytem malárie (Příloha 4.1, 4.2). Oblastmi s největším zaznamenaným množstvím případů během celého roku jsou západní Afrika a jižní Asie (konkrétně východní část Pákistánu a severní Indie) (Molnar 1975, s. 169). Místem původu genu pro hemoglobin S je označován africký kontinent, odkud se rozšířil do dalších oblastí. Podle 5 různých holotypů β -globinových mutací rozlišujeme 5 ohniskových míst původu. „*Tři hlavní ohniska původu HbS na africkém kontinentu jsou střed západní Afriky (haplotyp Benin), střed tropické Afriky (haplotyp Bantu), západní břeh Afriky (haplotyp Senegal). Další haplotyp byl identifikován u kmene Eton v Kamerunu. Východní Saudská Arábie a část Indie jsou ohniskem původu dalšího haplotypu, který vykazuje podobné vlastnosti jako senegalský haplotyp.*“ (Barnes 2005, s. 90). Vzhledem k historickým podkladům se usuzuje, že k přenosu došlo především díky kontaktu s arabskými kolonizátory v oblasti Středozemního moře (Španělsko, Itálie, Řecko) a Indie. Další příčinou byl pravděpodobně dovoz otroků ze subsaharské Afriky.

Jiné poznatky svědčí o náhodné mutaci genu a jeho ustálení pouze v endemických oblastech malárie, kde jsou pro něj vhodné selekční podmínky. Nejpravděpodobněji se obě teorie kombinují a k rozšíření genu pro HbS došlo jak díky migracím, tak na základě náhodné mutace (Mielke, Königsberg, Relethford 2006, s. 148-150).

5 DALŠÍ HEMOGLOBINOPATIE

Srpkovitá anémie je nejzávažnější a zároveň nejprozkoumanější poruchou struktury hemoglobinového řetězce. Kromě této varianty se do skupiny hemoglobinopatií řadí další polymorfismy – HbC, HbE a HbD. Podstatou všech je, podobně jako u HbS, strukturální změna, konkrétně bodová mutace na β -globinovém řetězci (Beneš 1979, s. 189).

Z antropologického hlediska je jejich největší význam ve schopnosti rezistence vůči malárii, tedy i výskyt opět koresponduje s oblastmi postiženými malarickou infekcí.

5.1 Hemoglobin C

Hemoglobin C je po HbS druhou objevenou variantou krevního barviva. Onemocnění se projevuje hemolytickou anémií. Vzhledem k podobnému výskytu genu pro HbS a HbC se mohou jednotlivé alely genů kombinovat. Heterozygotní jedinci (SC) potom netrpí srpkovitou, nýbrž hemolytickou anémií, která je méně závažná. Onemocnění se v jejich případě nemusí projevit žádnými symptomy nebo se objeví komplikace s cévní neprůchodností, zejména v sítnici oka.

5. 1. 1) Molekulární podstata HbC

Mutace v genu pro hemoglobin C je způsobena substitucí kyseliny glutamové v β řetězci na šesté pozici. Zatímco u genu pro hemoglobin S je kyselina nahrazena valinem, u genu pro hemoglobin C má tuto funkci lysin (Beneš 1979, s. 189-190).

„HbC je méně rozpustný než normální hemoglobin, má tudíž sklon ke krystalizaci v červených krvinkách, čímž snižuje jejich ohebnost v kapilárách a způsobuje mírnou hemolytickou anémii.“ (Nussbaum, McInnes, Willard 2004, s. 190).

5. 1. 2) Podstata rezistence HbC vůči malárii

Rezistentní mechanismy vůči malárii při HbC fungují stejně, jako u ostatních hemoglobinopatií. Postižené krvinky nejsou schopny udržovat vhodné podmínky pro přežití plasmodického parazita. U HbC jsou před onemocněním malárií chráněni opět jak homozygoti, tak heterozygoti (Agarwal 2000, s. 2360). Podle Modiana (2001) je

odhadované riziko onemocnění malárií u homozygotů CC podstatně nižší (až o 93 %) než u heterozygotů AC (o 29 %).

5. 1. 3) Oblasti výskytu HbC

Původním místem rozšíření je podle historických dokladů střed západní Afriky. Alely nacházíme i u potomků lidí z této oblasti (až 1 % u Afroameričanů) (Beneš 1979, s. 189-190). Z dnešních údajů je zřejmé, že se onemocnění HbC nerozšířilo v takové míře jako HbS. V současné době se výskyt HbC lokalizuje do oblasti Severní Ghany, Burkina Faso a Mali (Mielke, Konigsberg, Relethford 2006, s. 155). Výskyt onemocnění HbC je téměř shodný s oblastmi, kde je vysoké procento nemocných srpkovitou anémií. Na základě odolnosti homozygotů CC vůči malárii, která je mnohem vyšší než u heterozygotů AS a na základě dalších zkoumaných patologických aspektů, se o HbC hovoří jako o nástupci srpkovité anémie na území západní Afriky (Dronamraju a spol. 2006, s. 7).

5.2 Hemoglobin E

Polymorfismus HbE má podobné symptomy jako ostatní hemoglobinopatie. Projevuje se slabou hemolytickou a mikrocytickou anémií u homozygotních jedinců, kteří jsou navíc, v porovnání s homozygoty se srpkovitou anémií nebo talasémií, mnohem méně často napadáni plasmodii. Antimalarická ochrana u heterozygotů není zatím jednoznačně prokázána (Kwiatkowski 2005, s. 176-177).

5. 2. 1) Molekulární podstata HbE

Varianta hemoglobinu HbE je druhou nejčastější hemoglobinopatií, která vzniká opět záměnou aminokyselin v β -globinovém řetězci. Konkrétně se jedná o strukturální mutaci v řetězci na pozici 26, kde je kyselina glutamová nahrazena lysinem (Ohashi a spol. 2004, s. 1194). Tato záměna má v případě HbE několik důsledků. Mutovaná alela genu pro HbE dokáže vzájemně reagovat s dalšími mutacemi v β řetězci a tím snižovat syntézu a ovlivňovat sestřih RNA. Na základě snížené syntézy RNA je HbE příčinou vzniku talasemických projevů (Mielke, Konigsberg, Relethford 2006, s. 154-155). Podle Ohashiho (2004) se mutace pro toto onemocnění vytvořila teprve nedávno a k jejímu rapidnímu rozšíření došlo zejména díky pozitivně selekční vlastnosti vůči malárii.

5. 2. 2) Oblast výskytu HbE

Nejvyšší frekvence případů s HbE je pozorována v jižní a jihovýchodní Asii, v oblasti Indie a na Srí Lance, kde je v některých částech nemocných až 50 % populace (Ohashi a spol. 2006, s. 1194-1195). V nižších počtech se HbE objevuje také v Turecku a Řecku, tedy v oblastech s častým výskytem talasémie. Turecko je historicky nejpůvodnějším místem, odkud se onemocnění hemoglobinem E rozšiřovalo. Migrace z jihovýchodní Asie způsobily zanesení choroby z tohoto regionu do oblasti Madagaskaru a na Filipíny (Mielke, Konigsberg, Relethford 2006, s. 155).

5.3 Hemoglobin D

5. 3. 1) Molekulární podstata HbD

Varianta hemoglobinu s označením D je čtvrtou nejčastější hemoglobinopatií, ale nevykazuje žádné závažné poškození organismu jako předešlé hemoglobinové polymorfismy. Mutace probíhá stejným způsobem, resp. dochází k nahrazení kyseliny glutamové, tentokrát na pozici 121 v β řetězci, za glutamin (Mielke, Konigsberg, Relethford 2006, s. 155-156).

5. 3. 2) Podstata rezistence HbD vůči malárii

Homozygoti s onemocněním HbD nejsou vystaveni závažným klinickým komplikacím. Výraznější nebezpečí spočívá v získání kombinace variant HbD a zároveň HbS, jedná se o heterozygoty Hb SD. Jedinci s tímto onemocněním trpí lehkou formou hemolytické anémie a další symptomy se shodují se symptomy srpkovité anémie. HbD, narozdíl od HbS, není schopen, díky svým chemickým vlastnostem, formovat srpkovitý tvar erytrocytů. Narušená funkce červených krvinek zároveň, stejně jako u srpkovité anémie, chrání před onemocněním malárií (Amoz 1958, s. 116-118).

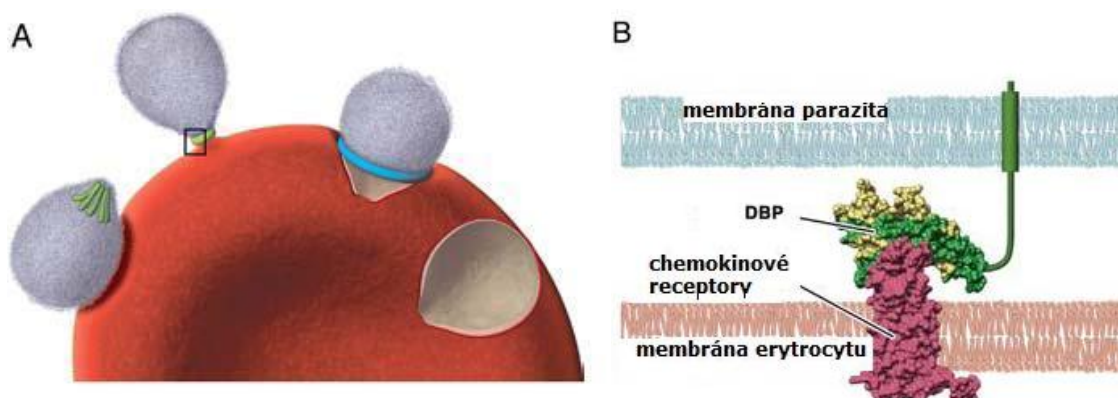
5. 3. 3) Oblasti výskytu HbD

Polymorfismus HbD vykazuje nejhojnější výskyt v oblasti Pákistánu, Indie, dále pak v Anglii, Holandsku a u afroamerických populací v Severní Americe a v oblasti Karibského zálivu. Význam onemocnění spočívá především ve využití pro výzkum

genetiky asijských populací v souvislosti s jejich historickými migracemi, např. bylo identifikováno 24 abnormálních typů hemoglobinu v oblasti Hedvábné stezky, kde docházelo ke styku různých etnických skupin (Mielke, Konigsberg, Relethford 2006, s. 156).

5.4 Negativní Duffy antigen

V souvislosti s onemocněním malárií je významný jeden z vedlejších a méně známých krevních systémů, konkrétně jde o systém Duffy. Erytrocyty těchto krevních skupin nesou na svém povrchu chemokinové receptory (kódované genem DARC) v podobě glykoproteinů, jenž umožňují snadnější průnik parazita *Plasmodium vivax* (u člověka) a *Plasmodium knowlesi* (převážně u opic) do krvinky (Kwiatkowski 2005, s. 174). Tyto druhy plasmodií obsahují ve svých intracelulárních organelách protein, tzv. DPB („Duffy-binding protein“), který reaguje s chemokinovými receptory a umožňuje vazbu mezi erytrocyty a parazitem (Obr. 6) (Beeson, Crabb 2007, s. 1862).



Obr. 6: Funkce DPB. A – erytrocyt napadený merozoity, v jejichž apikálním pólu se nachází DPB (zelený). Po svázání s erytrocytem se DPB přesouvá k druhému pólu, dokud merozoit nevnikne do krvinky. B – model vazby DPB a DARC receptorů na membránách (Beeson, Crabb 2007)

5. 4. 1) Molekulární podstata Duffy antigenu

Genetickou podstatu Duffy krevních skupin tvoří dvě alely pro hlavní antigeny Fy^a a Fy^b , které spolu se svými antiséry (anti- Fy^a a anti- Fy^b) vytváří fenotypicky tři krevní skupiny $Fy(a+b-)$, $Fy(a-b+)$ a $Fy(a+b+)$ (Mielke, Konigsberg, Relethford 2006, s. 112-

113). Vedle alel pro antigeny Fy^a a Fy^b je v lidské populaci přítomna také alela Fy^0 , která se vyznačuje nepřítomností genu DARC a tím pádem nepřítomností chemokininových receptorů na povrchu erytrocytů. Tato mutace je dána substitucí thyminu za cytosin (Jobling, Hurles, Tyler-Smith 2004, s. 282).

5. 4. 2) Podstata rezistence negativního antigenu Duffy vůči malárii

Kromě antigenů Fy^a a Fy^b je popsána negativní alela Fy^0 , určující krevní skupinu Fy (a-b-), která hraje důležitou roli v rezistenci vůči malárii. Jedinci s negativní alelou Fy^0 nereagují s antiséry pro Duffy antigeny (Molnar 1983, s. 102-103). Erytrocyty neobsahují na svém povrchu zmiňované glykoproteinové receptory, tudíž homozygoti s negativní Duffy skupinou nemohou být nakaženi parazitem (Daniels, Bromilová 2010, s. 48).

5. 4. 3) Oblasti výskytu negativního antigenu Duffy

Distribuce krevních skupin systému Duffy je velmi rozmanitá a specifická. Zatímco u europoidních populací se vyskytují Duffy antigeny Fy^a a Fy^b s velmi vysokou frekvencí, distribuce negativního antigenu Fy^0 (Příloha 5) je s frekvencí menší než 35 % (Molnar 1983, s. 179). Mimoafriické případy jsou zaznamenány např. na Islandu a v Bhútánu (Barnes 2005, s. 92).

Signifikantní je výskyt negativní Duffy skupiny v západní a východní Africe, zejména u domorodých Pygmejů, kde se nachází až v 90 % (Mielke, Konigsberg, Relethford 2006, s. 113). V kontextu s výskytem malárie se oblasti shodují. *Plasmodium vivax* tedy nemá téměř žádnou schopnost se v těchto oblastech rozšířit.

5.5 Deficience enzymu G6PDH

5. 5. 1) Funkce G6PDH

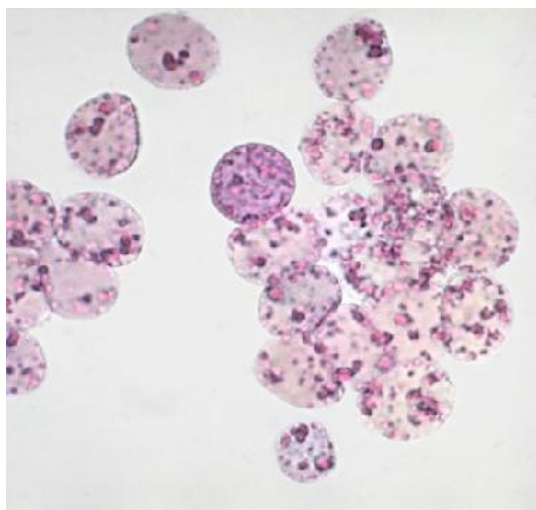
Glukózo-6-fosfát dehydrogenáza je důležitý enzym na povrchu všech buněk. Jeho hlavní funkcí je katalýza $NADP^+$ (nikotinamid adenin dinukleotid fosfát) na redukovaný NADPH, čímž enzym G6PDH chrání buňky před poškozením oxidací (Franková 2005, s. 1277-1282). Významnou funkcí disponuje na povrchu erytrocytů, kde neexistuje jiný enzym, který by zajistil produkci NADPH. Tím se krvinky stávají náchylnějšími k oxidačnímu stresu (Ganczakowski a kol. 1995, s. 294; Allison 1961, s. 716). Oxidanty,

kteřé oxidační stres způsobují, vychytávají molekuly kyslíku a tím způsobují oxidaci a poškození červených krvinek. Přítomnost enzymu G6PDH zajišťuje pomocí vyšší produkce NADPH rychlejší navázání molekuly kyslíku, která už nemůže být odchycena škodlivými oxidanty (Barnes 2005, s. 92).

5. 5. 2) Molekulární podstata deficiencie G6PDH

Mnohé výzkumy prokazují, že se v případě deficiencie G6PDH jedná o bodovou mutaci, při níž dochází k substituci aminokyselin v proteinu. Existuje kolem 60 variant těchto mutací. (Ganczakowski a kol. 1995, s. 296).

Po objevu G6PDH na povrchu erytrocytů bylo identifikováno téměř 400 variant tohoto enzymu. Na erytrocytech lze deficienci G6PDH pozorovat po obarvení krystalovou violetí, kdy se na povrchu objeví tzv. Heinzova tělíska, degenerované části hemoglobinu (Obr. 7). Společným znakem pro všechny typy je přítomnost na dlouhém raménku pohlavního chromozomu X (Franková 2005, s. 1277-1282). Nejznámějšími a nejrozšířenějšími variantami enzymu jsou typy A a B. Principem rezistence vůči malárii je v případě G6PDH jeho deficiencie, která zapříčiní podmínky neslučitelné s přežitím malarického parazita (dojde ke změně tlaku kyslíku). Z genetické podstaty výskytu G6PDH vyplývá, že více postiženi jsou muži, kteří dědí pouze jeden chromozom X. Pokud se gen pro enzym na chromozomu X u mužů nevyskytuje, nastává úplná deficiencie G6PDH. Ženy jsou chráněny i v případě přítomnosti genu pouze na jednom z X chromozomů. Jde o částečnou deficienci, která není škodlivá, jelikož jeden gen je dostačující pro správnou funkci enzymu.



Obr. 7: Heinzova tělíska, typická pro enzymové defekty (www.med.unc.edu)

Pokud na obou chromozomech X gen pro G6PDH chybí, trpí žena úplnou deficiencí (Barnes 2005, s. 92-93; Allison 1961, s. 716-717). Deficience enzymu G6PDH může při nadbytku oxidantů v těle vyvolat novorozeneckou žloutenku nebo akutní hemolytickou anémii, např. po požití některých léků (i antimalarika), po styku s oxidačními činidly, při infekcích nebo po požití fava bobů (především středomořské populace) (Ganczakowski a kol. 1995, s. 294).

5. 5. 3) Podstata rezistence deficiencie G6PDH vůči malárii

Mechanismus rezistence vůči malárii není přesně objasněn. Onemocnění deficiencí G6PDH v červených krvinkách pravděpodobně způsobuje zvýšený oxidační stres, který je nepříznivým faktorem pro životní prostředí parazita. Jeho růst je přerušen již v prvních fázích a postižená krvinka je fagocytována (Dronamraju, Arese 2006, s. 5).

V posledních letech vychází najevo schopnost *Plasmodia falciparum* vyprodukovat si vlastní enzym G6PDH v poškozených erythrocytech a tím dochází k postupné adaptaci parazita na nepříznivé podmínky (Luzzatto, Usanga 1985, s. 793-795).

5. 5. 4) Oblasti výskytu deficiencie G6PDH

Problém deficiencie G6PDH se ve velké míře objevuje zejména v malarických oblastech, čímž se prokazuje vzájemná korelace mezi oběma onemocněními (Ganczakowski a kol. 1995, s. 294-300). Deficiencí G6PDH trpí na světě zhruba 400 milionů lidí, čímž se řadí mezi nejčastější enzymopatie (Ruwende a kol. 2002, s. 246). Zvýšená distribuce deficiencie je tedy zaznamenána v místech „malarického pásu“ (západní a východní Afrika, Blízký východ a jižní Asie), ale i ve Středomoří a Spojených státech amerických, kde jsou vyšší předpoklady onemocnění u mužů afroamerického původu (Příloha 6) (Franková 2005, s. 1277-1282). U afrických a asijských populací (zejména v Číně) je potom největším nebezpečím oxidační účinek některých antimalarik, která se zde hojně používají. Ve středomořské oblasti dochází k poškození krvinek po požití vysoké dávky oxidantů v tzv. bobech fava, vyvolávající favismus (druh hemolytické anémie). U některých obyvatel této oblasti stačí pouhé vdechnutí pylu, např. izraelští Kurdové a Sardiňané (Barnes 2005, s. 93).

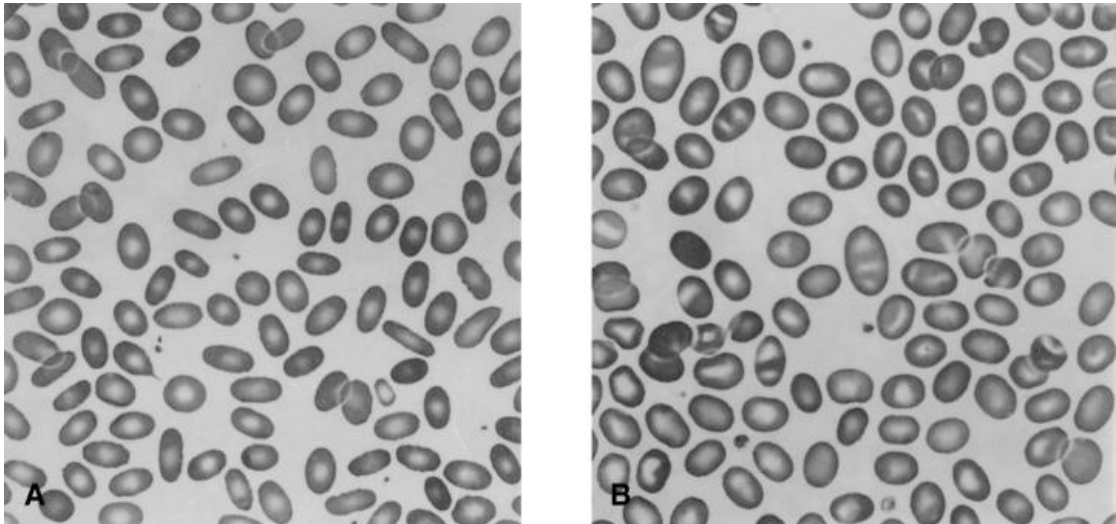
5.6 *Hereditární eliptocytóza*

Hereditární eliptocytóza je dědičná autozomálně dominantní choroba, kterou charakterizuje typický elipsoidní tvar červených krvinek (Obr. 8A) (Mohandasová, Gallagher 2008, s. 3939-3948).

Většina pacientů s tímto problémem během života netrpí žádnými příznaky, zhruba v 10 % případů se objeví závažnější forma anémie, která může u novorozenců vyvolat fetální hydrops, neboli nahromadění tekutin v extravaskulárním prostoru, nebo může negativně působit na povrchovou membránu erytrocytů. Tato porucha struktury erytrocytů se vyskytuje v endemických oblastech malárie, především v západní Africe (Barcellini a kol. 2011, s. 275).

5.7 *Hereditární ovalocytóza*

Hereditární ovalocytóza (jinak známá jako SAO – South- East Asian ovalocytosis) patří do stejné skupiny poruch erytrocytů jako eliptocytóza a stejně tak patří mezi autozomálně dominantní znaky. Ovalocytóza je způsobena mutací v genu pro protein pruhu 3, tzv. band 3 protein, který je důležitým integrálním glykoproteinem na membráně červených krvinek a zajišťuje správnou výměnu látek (i kyslíku) přes dvojitou lipidovou membránu erytrocytů. Důsledkem mutace v tomto genu je delece devíti aminokyselin v proteinu pruhu 3. Pruh 3 tvoří důležitý základ pro tvorbu membránového skeletu erytrocytů, a pokud je narušen, krvinky jsou náchylnější ke změně tvaru (Liu a kol. 1990, s. 1535). Typickým tvarem červených krvinek je ovál (Obr. 8B) s dvěma transverzálními brázdami nebo jedním longitudinálním zářezem (Barcellini a kol. 2011, s. 276). Nejvyšší frekvence této poruchy je pozorována u domorodé populace (až 15 %) v oblasti jihovýchodní Asie, kde je hojný výskyt také hemoglobinopatie E. Obě onemocnění fungují jako rezistence vůči malárii v daných oblastech. Problém ovalocytózy se objevuje především u obyvatel Malajsie a Papuy Nové Guiney (Jarolim a kol. 1991, s. 11 025).



Obr. 8: Krevní nátěr s ukázkou hereditární eliptocytózy (A) a ovalocytózy (B)
(Wrong a kol. 2002)

5.8 *Talasémie*

Talasémiemi nazýváme komplex dědičných chorob, které zároveň, stejně jako hemoglobinopatie a ostatní poruchy červených krvinek, zajišťují rezistenci organismu vůči malárii. Mezi talasémiemi a výše popsanými hemoglobinopatiemi je zásadní rozdíl. Zatímco hemoglobinopatie způsobují strukturální mutace, které mají za následek záměny aminokyselin v β -globinovém řetězci, u talasémií se jedná o poruchu celkové syntézy nebo stability α -globinového a β -globinového řetězce (Beneš 1979, s. 190).

V závislosti na poškozeném řetězci rozlišujeme α - nebo β -talasémii. Pokud se jedná o úplnou absenci řetězce, rozdělujeme talasémie dále na α^0 -talasémii a β^0 -talasémii, v případě redukované funkce se dělí na α^+ -talasémii a β^+ -talasémii (Mielke, Konigsberg, Relethford 2006, s. 156). Název „talasémie“ pochází z řeckého slova „thallasa“, v překladu „moře“ a „haima“, v překladu „krev“. Název tedy odkazuje na oblast prvních objevených případů nemoci, kterou je pobřeží Středozemního moře (Nussbaum, McInnes, Willard 2004, s. 193; Galanello, Origová 2010, s. 2).

5. 8. 1) Oblasti výskytu talasémie

Talasémie jsou rozšířené po celém světě, zejména v oblastech Starého světa, konkrétně v pásu Středomoří, Středního východu a v částech Afriky, Indie a Asie (Příloha 7). Velké množství nosičů talasémií v těchto oblastech má za následek, že je onemocnění

důležitou součástí diferenciální diagnostiky anémie a diagnostiky prenatalní (Nussbaum, McInnes, Willard 2006, s. 193).

5. 8. 2) Typy talasémie

5.8.2.1) α -talasémie

Poruchy spojené s tvorbou α -globinového řetězce, tedy α -talasémie, způsobují onemocnění spojené s fetálním i adultním hemoglobinem. Jejich vliv je tedy zřejmý již v intrauterinním období. Nejčastější formy α -talasémií vznikají v důsledku delecí jednoho nebo všech čtyř genů pro α -globinový řetězec. Následkem absence α -globinového řetězce je chybné párování β -globinového řetězce a vzniká tzv. homotetramerický hemoglobin, sestávající ze 4 genů pro β -globinový řetězec, tzv. hemoglobin H (HbH) (Nussbaum, McInnes, Willard 2004, str. 194). Další variantou je vznik tetrameru pro γ -globinový řetězec, tzv. hemoglobin Bart's. Jedná se o nefunkční tetramery, jelikož nejsou schopny transportovat kyslík. Při závažných formách α -talasémie (Hb Bart's) dochází k intrauterinní hypoxii a dítě se rodí s fetálním hydropsem. Mírnější formy α -talasémie (HbH) vedou ke středně závažné hemolytické anémii (Tab. 1) (Barnes 2005, s. 94).

5.8.2.1.a) Molekulární podstata α -talasémie

Mutace, způsobující delecce genů pro α -globinový řetězec, jsou příčinou nejčastějších forem α -talasémie. Identické geny pro α -globinový řetězec se nalézají na obou chromozomech 16 (Nussbaum, McInnes, Willard 2004, s. 194). „*Tandemovým uspořádáním homologních oblastí uvnitř a kolem α -globinových genů je umožněno chybné homologní párování mezi nesprávně nasedajícími doménami α_1 na jednom chromozomu a α_2 na druhém chromozomu.*“ (Nussbaum, McInnes, Willard 2004, s. 194). Výsledkem chybného crossing-overu je nerovnoměrné rozložení genů, kdy jeden chromozom nese pouze jeden gen a druhý chromozom nese tři geny pro α -globinový řetězec. Vzniká heterozygot, u něhož se onemocnění neprojevuje žádnými příznaky, lze jej diagnostikovat pouze pomocí DNA analýzy. Jedná se o tzv. α^+ -talasémii. Delece dvou a tří α -genů vede k závažné anémii, a pokud chybí všechny čtyři geny pro α -globinový řetězec (Hb Bart's), tedy v případě homozygota pro α -talasémii, následkem je smrt. Jedná se o tzv. α^0 -talasémii; (Kwiatkowski 2005, s. 177; Mielke, Konigsberg, Relethford 2006, s. 156-157).

Klinický stav	Počet funkčních α -genů	Genotyp	Produkce α -řetězců
Normální	4	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	100%
Přenašeč	3	$\alpha\alpha/\alpha-$	75%
Náznak α -talasémie (mírná anémie, mikrocytóza)	2	$\alpha-/ \alpha-$ nebo $\alpha\alpha/--$	50%
Choroba HbH (středně závažná hemolytická anémie)	1	$\alpha/--$	25%
Choroba Hb Bart's (hydrops fetalis, homozygotní α -talasémie)	0	$--/--$ (žádné α -geny)	0%

Tab. 1: Klinické stavy u různých α -talasémických genotypů
(podle Nussbaum, McInnes, Willard 2004)

Kromě přímých delecí α -globinových genů se jako další příčina α -talasémie uvádí delece LCR pro α -globinový řetězec, neboli delece kontrolního úseku genu pro α -globinový řetězec (Nussbaum, McInnes, Willard 2004, s. 194). Nondeleční formy α -talasémie jsou méně časté a typické především pro části Evropy, Asie a Afriky. Způsobují nestabilitu α -globinového řetězce (Mielke, Konigsberg, Relethford 2006, s. 157).

5.8.2.1.b) *Oblasti výskytu α -talasémie*

Distribuce α -talasémií je ve světě podstatně nižší než distribuce β -talasémií a je omezená pouze na určité oblasti (Příloha 9) (Beneš 1979, s. 192). Nejzávažnější typ α -talasémie, tedy homozygotní typ delece, je rozšířen v jihovýchodní Asii, zejména v Indii, kde v některých částech trpí onemocněním až 15 % populace. Důvodem je vysoký výskyt heterozygotů s genotypem ($--/\alpha\alpha$), tudíž potomek rodičů s tímto genotypem může získat genotyp homozygotní ($--/--$). Následkem je fetální hydrops (Nussbaum, McInnes, Willard 2004, s. 194). Další heterozygotní genotyp ($-\alpha/-\alpha$) je typický pro ostatní oblasti, především v Africe. Jedinci s tímto genotypem trpí pouze tzv. „náznakem“ talasémie (Barnes 2005, s. 94-95). Dalším specifickým místem výskytu α -talasémie jsou ostrovní oblasti v Tichém oceánu. Delece genů pro α -globinové řetězce se v tichomořské populaci objevují relativně ve vysokých frekvencích, a to díky protekční schopnosti mutací vůči malárii. Tato geografická specifická napomáhá při výzkumu historických migrací (Jobling, Hurles, Tyler-Smith 2004, s. 360).

5.8.2.2) *β-talasémie*

Na rozdíl od α -talasémií, které jsou způsobovány delecemi genů α -globinového řetězce, jsou β -talasémie vyvolávány substitucemi jednotlivých párů bází, jež mají za následek celkově špatnou syntézu β -globinového řetězce. Mutace způsobené delecemi jsou u β -talasémie pouze vyjímečné (Mielke, Konigsberg, Relethford 2006, s. 157). Na rozdíl od α -talasémie je onemocnění β -talasémií patrné postnatálně, až několik měsíců po narození. V tomto období dochází k přeměně prenatálních γ -globinových řetězců na β -globinové řetězce a pokud je snížena tvorba β -globinových řetězců, je zároveň snížena celková syntéza HbA. U homozygotních jedinců („thalassemia major“) je patrná úplná absence HbA a fetální hemoglobin tvoří 92-95 % krevního barviva. Syntéza HbA₂ je u homozygotů variabilní, u heterozygotů („thalassemia minor“) je jeho podíl na tvorbě výsledného hemoglobinu zvýšený. (Nussbaum, McInnes, Willard 2006, s. 194-195; Galanello, Origová 2010, s. 6).

5.8.2.2.a) *Molekulární podstata β-talasémie*

Bylo identifikováno přes 200 mutací, způsobujících β -talasémie, které jsou ve většině případů kombinovány (Tab. 2). Jedinec, trpící β -talasémií, je tedy s největší pravděpodobností složeným heterozygotem, nesoucím dvě alely pro různé mutace, než homozygotem pro alely jedné mutace. Většina typů β -talasémií se dědí jako recesivní znaky. (Nussbaum, McInnes, Willard 2006, s. 195).

<i>Populace</i>	<i>β-genové mutace</i>	<i>Závažnost</i>
Indická	-619 del	β ₀
Středozevní	kodon 39 CTT	β ₀
Středozevní	kodon 27 GTT (Hb Knossos)	β ₊₊
Středozevní	-101 CTT	β ₊₊
Afroamerická	-88 CTT	β ₊₊
Afroamerická	AATAAA za AACAAA	β ₊₊
Japonská	-87 CTG	β ₊₊
Africká	-29 ATG	β ₊₊
Východoasijská	kodon 41/42 - TTCT	β ₀

β₀ - úplná redukce produkce β -globinového řetězce

β₊₊ - téměř nulová redukce produkce β -globinového řetězce

Tab. 2: Přehled některých β -talasémických mutací, jejich etnická distribuce a závažnost (podle Nussbaum, McInnes, Willard 2004)

(i) *Thalassemia major*

Nejčastější forma onemocnění β -talasémií je homozygotní forma, tzv. „thalassemia major“, neboli Cooleyho anémie (Příloha 8), která se vyznačuje těžkou anémií. Jedná se o poruchu v syntéze adultního hemoglobinu (HbA), kdy homozygoti nejsou schopni vytvořit jeho dostatečné množství a málokdy se tito jedinci dožívají dospělosti.

První symptomy onemocnění se objevují do dvou let po narození a pacienti posléze vyžadují pravidelné krevní transfúze nebo nejlépe transplantaci kostní dřeně (Beneš 1979, s. 191-192). Jedinci, podstupující pravidelné krevní transfúze, trpí vysokou hladinou železa v organismu, což má za následek zhoršený růst, diabetes mellitus, nesprávné fungování žláz s vnitřní sekrecí a následně může vést až k cirhóze jater nebo ke kardiomyopatiím (Galanello, Origová 2010, s. 1).

Nedostatečná léčba (např. v rozvojových zemích s nedostatkem prostředků) se projevuje růstovou retardací, žloutenkou, bledostí, nedostatečným rozvojem muskulatury, hepatosplenomegálií nebo změnami na kostře z důvodu zvětšování kostní dřeně. Skeletální změny jsou dobře viditelné v kraniofaciální části (značně klenuté čelo, mongoloidní tvar očí, hypertrofovaná maxilla) (Obr. 9) a na dlouhých kostech, které jsou deformovány (Galanello, Origová 2010, s. 2).



Obr. 9: Skeletální změny v obličejové části (vlevo) a rtg snímek lebky s hyperplazií kostní dřeně (vpravo) (www.unc.edu)

(ii) *Thalassemia intermedia*

Thalassemia intermedia se objevuje až později po narození a způsobuje středně závažnou formu anémie, při níž nejsou nutné krevní transfúze. Symptomy intermediární talasémie jsou především medulární a extramedulární hematopoéza a komplikace spojené s ní (osteoporóza s následnými patologickými frakturami, změny v obličejové části), bolestivé vředy na končetinách nebo žlučové kameny. Zároveň onemocnění zvyšuje predispozice k trombotickým potížím (Galanello, Origová 2010, s. 1). Jedinec může být asymptomatický až do dospělosti a trpět pouze slabou hemolytickou anémií (Galanello, Origová, s. 2).

(iii) *Thalassemia minor*

Heterozygotní forma je tzv. *thalassemia minor* a je méně nebezpečná. V tomto případě se adultní hemoglobin vytváří, jeho množství je ale sníženo na úkor hemoglobinu A₂ (HbA₂) a fetálního hemoglobinu. Oba typy hemoglobinu jsou za normálních podmínek v menším množství součástí krve dospělého člověka, ale v souvislosti s talasémií dojde v krevním oběhu ke zvýšení jejich objemu. Heterozygotní forma β-talasémie je často kombinována s dalšími variantami hemoglobinu, nejčastěji s HbS, HbC a HbE. Onemocnění HbS/β-talasémie se projevuje symptomy srpkovité anémie (Beneš 1979, s. 191-192; Galanello, Origová 2010 s. 2). Nejčastější kombinací je HbE/β-talasémie, která je s 50 % nosičů v populaci typická pro oblast jihovýchodní Asie.

5.8.2.2.b) *Oblasti výskytu β-talasémie*

Rozšíření β-talasémie je mnohem rapidnější, než je tomu v případě α-talasémie. V oblasti Středozemního moře, kde je zaznamenán vysoký výskyt β-talasémie, je místem původu Řecko. Odtud se díky řeckým kolonizátorům onemocnění rozšířilo do okolních částí, které zahrnují Itálii, Sicílii, Korsiku, Kypr, Krétu, Sardinii a do částí severní Afriky. Díky armádě Alexandra Velikého se β-talasémie rozšířila i do oblasti Kaspického moře, na Střední východ, do střední Asie, na Indický poloostrov a do Jižní Ameriky (Grmek 1989, s. 281). V současné době je zaznamenán nejvyšší výskyt případů β-talasémie v oblasti východního pobřeží Středozemního moře, zejména na Kypru. Onemocnění je přítomno zhruba u 14 % populace. Od roku 1982 se počet nemocných snížil a to díky screeningovým programům a předmanželským testům, které byly zavedeny řeckou a později i tureckou vládou (Gillham 2011, s. 72-74). U Američanů se procento defektního genu pro β-globinový řetězec pohybuje podstatně níže, v rozmezí od nuly do tří procent. Díky

migracím a uzavírání svazků mezi různými etnickými skupinami se onemocnění rozšířilo téměř do všech částí světa, např. i do severní Evropy (Galanello, Origová 2010, s. 2). „Odhaduje se, že zhruba 1,5 % světové populace (80-90 milionů obyvatel) je nosičem β -talasémie, se zhruba 60 000 symptomatickými případy ročně, zejména v rozvojovém světě. Absolutní roční přírůstek symptomatických jedinců se odhaduje na 1 případ ze 100 000 ve světě a 1 případ z 10 000 v Evropské unii.“ (Galanello, Origová 2010, s. 2).

5. 8. 3) Podstata rezistence talasémií vůči malárii

Ačkoliv je vliv talasémie na onemocnění malárií zřejmý, samotný protekční mechanismus zatím nebyl zcela objasněn. Bylo provedeno mnoho in vitro studií, které nedokázaly prokázat rezistenční vlastnosti onemocnění (Kwiatkowski 2005, s. 177).

Po použití cytometrických metod, kdy se zkoumaly jak normální erytrocyty, tak erytrocyty postižené talasémií, byla objevena schopnost talasémických erytrocytů zredukovat multiplikaci plasmodického parazita. Byla prokázána také zvýšená produkce protilátek v organismu. Tento objev se vztahoval především k onemocnění α -talasémií (Pattanapanyasat 1999, s. 3117). Konkrétní mechanismus ale stále není jasný.

6 ZÁVĚR

Onemocnění malárií je svým rozsahem a vysokým počtem nemocných již globálním problémem. Existují léky, které počty nakažených úspěšně snižují, ale riziko je stále vysoké zejména v rozvojových zemích Afriky a Asie. Klima těchto států navíc přispívá k šíření nemoci díky vhodným podmínkám pro množení moskytů z rodu *Anopheles*. S distribucí jednotlivých druhů komárů, kteří fungují jako vektoři v charakteristických částech světa, souvisí rozšíření plasmodického parazita, původce nemoci. *Plasmodium ovale* a *Plasmodium malariae* jsou typickými zástupci druhu v západní části tropické Afriky a v jižní a jihovýchodní Asii. *Plasmodium vivax* má svůj původ v jihovýchodní Asii, ale díky svým adaptabilním schopnostem se rozšířil téměř do všech malarických oblastí a stejně jako předešlé dva jmenované druhy způsobuje benigní formu malárie. Nejnebezpečnější druh, *Plasmodium falciparum*, se vyskytuje zejména v subsaharské Africe, kde jsou hlášeny vysoké počty zemřelých.

Účinnou obranou proti malárii jsou, kromě preventivní chemoprophylaxe, vrozené krevní polymorfismy, hemoglobinové varianty, způsobené genovými mutacemi. Existuje velké množství krevních abnormalit, ale pouze některé mají rezistentní schopnosti vůči malárii. V mé bakalářské práci jsem se zabývala nejznámější hemoglobinopatií - srpkovitou anémií, dalšími hemoglobinopatiemi - hemoglobinem C, hemoglobinem D, hemoglobinem E, negativním Duffy antigenem, deficiencí enzymu G6PDH, talasémií a zmínila jsem také onemocnění hereditární ovalocytózou a eliptocytózou.

Ve všech případech se jedná o onemocnění, postihující správnou funkci erytrocytů. Hlavní složkou erytrocytů, která je cílem působení parazita, je krevní barvivo hemoglobin. Hemoglobin se skládá ze 4 řetězců – dvou globinových řetězců α a dvou globinových řetězců β , jejichž struktura nebo celková syntéza je při postižení některou z hemoglobinopatií narušena. Strukturální změny jsou charakteristické pro onemocnění srpkovitou anémií, hemoglobinem C, D a E, negativním Duffy antigenem. Z molekulárního hlediska jde o záměny aminokyselin, tedy bodové mutace. U onemocnění talasémií se jedná o delece v genech pro globinové řetězce, mající za následek poruchy celkové syntézy hemoglobinu.

Vlastní rezistentní mechanismy, jimiž erytrocyty postižené krevní abnormalitou bojují s malárií, nejsou zcela objasněny. Všechny hemoglobinopatie se vyznačují podobnými důsledky. Při narušení struktury nebo syntézy globinových řetězců vzniká nehostinné prostředí pro přežití plasmodického parazita, zapříčiněné většinou oxidačním

stresem a přítomností kyslíkových radikálů (zejména u onemocnění deficiencí G6PDH), které znemožní další replikaci plasmodia. Důsledkem je narušení membrány erytrocytů a vylučování látek, aktivizujících funkci makrofágů. Infikované a deformované krvinky jsou tímto způsobem fagocytovány a odstraněny z krevního oběhu.

Účinnost protekce je závislá na genotypu onemocnění, který jedinec zdědí. Pokud se jedná o homozygota, je ve většině případů zajištěna 100% ochrana před malárií. Zároveň však jedinec trpí symptomy, spojenými s danou hemoglobinopatií, což je obvykle závažná forma hemolytické anémie a s ní související problémy (nedostatečné zásobování tkání a orgánů kyslíkem, selhání orgánů apod.). Zřídka se tito jedinci dožívají dospělosti (zejména v případě srpkovité anémie nebo talasémie). Lze tedy logicky konstatovat, že v souvislosti s onemocněním malárií, jsou v selektivní výhodě jedinci, trpící některou z hemoglobinopatií v heterozygotní formě. Jsou totiž odolnější vůči malárii ve větší míře než zdraví jedinci a zároveň netrpí příznaky krevní abnormality. V současné době se tyto poznatky využívají při výzkumu účinné malarické vakcíny.

7 O AUTORCE

Martina Čížková (*18. 3. 1990, Čáslav)



Studium na osmiletém gymnáziu v Čáslavi zakončila maturitní zkoušku v roce 2009. V témže roce úspěšně složila přijímací zkoušku na Přírodovědeckou fakultu Masarykovy univerzity, do oboru Antropologie. Ke studiu tohoto oboru ji vedl zájem o člověka jako celek. V průběhu bakalářského studia se prohluboval její zájem především o biologickou stránku člověka. I nadále by v tomto směru ráda pokračovala a prohlubovala znalosti v oboru.

8 SLOVNÍK DŮLEŽITÝCH JMEN A POJMŮ

Adultní – dospělý

Alela – varianta určitého genu

Alphonse Laveran – (1845-1922) francouzský lékař, zkoumající prvky a infekční choroby, nositel Nobelovy ceny

Aminokyselina (AMK) – organická sloučenina, karboxylová kyselina, obsahující uhlík, vodík, kyslík a dusík, někdy síru; existuje 20 základních aminokyselin, dělí se na esenciální a neesenciální

Antigen – látka, kterou je tělo schopno rozeznat jak cizí a proti níž je schopno vyrobit protilátky; některé antigeny patří do imunitního systému (nejsou považovány za cizí)

Anthony C. Allison – britský doktor, objasnil vztah mezi srpkovitou anémií a rezistencí vůči malárii

Balancovaný polymorfismus – genetický polymorfismus udržovaný v populaci různými mechanismy, např. zvýhodněním heterozygotů, rovnováha mezi selekcí a mutací

Deficience – ztráta části genetické informace na konci chromozomu

Delece - ztráta části genetického materiálu na chromozomu

Diabetes mellitus – cukrovka, závažné endokrinní a metabolické onemocnění, způsobené nedostatkem hormonu slinivky břišní – inzulínu

Diferenciální diagnostika – postup při stanovení diagnózy výběrem z několika nemocí se stejnými nebo podobnými příznaky

Endemie – výskyt infekčního onemocnění na určitém území bez časového omezení

Endotoxin – látka obsažená ve stěně gramnegativních bakterií; stimuluje tvorbu cytokinů, je zodpovědný za příznaky a poškození vyvolané bakteriální infekcí

Erytrocyt – červená krvinka

Eukaryotický – organismy, tvořené buňkami s morfologicky diferencovaným jádrem obaleným membránou a membránovými organelami (mitochondrie, Golgiho aparát, endoplazmatické retikulum, vakuoly, plastidy)

Favismus – druh hemolytické anémie, způsobený dědičnou poruchou metabolismu červených krvinek; vzniká po požití bobů fava; vyskytuje se zejména u středomořské populace

Fetální – plodový

Giovanni Maria Lancise – (1654-1720) italský epidemiolog, který objasnil vztah mezi šířením malárie a výskytem moskytů, je známý také díky výzkumu kardiovaskulárních chorob

Globinové řetězce – bílkovinné součásti krevního barviva

Glykoprotein – bílkovina, obsahující ve své molekule glukózu, galaktózu; je součástí buněčných membrán

Gramnegativní bakterie – skupina bakterií, které se Gramovým barvením neobarví, dodatečně se barví růžově, mají tenčí a složitěji uspořádanou stěnu

Haplotyp – (ze slov haploidni genotyp) určitá sestava navzájem vázaných alel v oblasti příslušných genů

Hematopoéza – vznik a vývoj formovaných elementů periferní krve (v kostní dřeni, v lymfatických uzlinách, thymu atd.)

Hemoglobin – červené krevní barvivo v červených krvinkách, podílí se na transportu kyslíku krví ke tkáním

Hemoglobinopatie – nemoci, jejichž podstatou je tvorba vadného krevního barviva hemoglobinu v důsledku dědičné poruchy

Hemolytická anémie – chudokrevnost, vyvolaná předčasným a nadměrným zánikem červených krvinek při déletrvajícím hemolýze s následným poklesem koncentrace hemoglobinu v krvi, příčinou bývá dědičná choroba

Hepatosplenomegalie – zvětšení jater a sleziny

Hereditární eliptocytóza – jeden z druhů dědičné hemolytické anémie, výskyt krvinek eliptického tvaru

Hereditární ovalocytóza – jeden z druhů dědičné hemolytické anémie, výskyt krvinek oválného tvaru

Heterozygot – jedince, který v příslušných genech nese různé alely

Homér – (asi 8. století př. n. l.) nejstarší řecký epický básník, autor eposů Ílias a Odyssea

Homozygot – jedinec, který v příslušných genech nese stejné alely

Hypertrofovaný – zvětšení, zbytnění orgánu v důsledku zvětšení jeho buněk

Chemoprophylaxe – podání chemoterapeutik k zabránění vzniku infekčního onemocnění

Chromozom – struktura v jádře eukaryotické buňky, která je nositelem genetických informací, tvořen dvoušroubovicí DNA s proteiny

Imunita – odolnost, obranyschopnost organismu proti cizorodým látkám pomocí imunitního systému

Insekticidy - prostředky a přípravky k hubení hmyzu, které se dělí jednak podle způsobu vniknutí na dýchací jedy, kontaktní jedy a požerové jedy, jednak podle původu na přirozené (nikotin, DDT) a syntetické

John B. S. Haldane – (1892-1964) skotský genetik a popularizátor vědy, který přispěl k rozvoji populační genetiky

Longitudinální – ve směru dlouhé osy

Makrofág – buňka, která je schopna pohlcovat cizorodý materiál včetně mikroorganismů

Malárie – horečnaté krevní onemocnění, způsobované prvoky z rodu Plasmodium

Migrace – pohyb jedinců mezi různými populacemi, jejich vzájemné páření, vedoucí k změnám v genetické struktuře

Mutace – trvalá dědičná změna genetického materiálu

Neolit – (neos, „nový“) mladší doba kamenná, období vzniku a rozvíjení zemědělství a chovu zvířat, dělí se na protoneolit, starý, střední a mladší neolit

Oxidace – oksylichování; předání elektronů jednou složkou soustavy (oxidovaná) druhé složce (redukovaná); je základem buněčného dýchání a zisku energie

Parazit – cizopasník, příživník, využívající jiné organismy jako zdroj pro přežití

Pigment – nerozpustné barvivo, barevná látka

Plasmodium – (zimnička) parazit, způsobující krevní onemocnění malárii

Prenatální diagnostika – zdravotní vyšetření dosud nenarozeného plodu

Recesivní – schopnost se projevit pouze v homozygotním stavu

Rezistence – odolnost

Ronald Ross – (1857-1932) britský lékař, zabývající se epidemiologií a prevencí malárie, za výzkum malárie byl oceněn Nobelovou cenou

Substituace – záměna, náhrada

Transverzální – roviny probíhající napříč, rozdělují organismus (orgán) na horní a dolní

Slovník důležitých jmen a pojmů byl vypracován s pomocí:

Malina, Jaroslav a kol. (2009): *Antropologický slovník aneb co by mohl o člověku vědět každý člověk (s přihlédnutím k dějinám literatury a umění)*. Brno. CERM. 4738 s.

Carniero, Carlos – Junqueira, Carlos L. – O’Kelley, Robert (1997): *Základy histologie*. Jinočany. H+H. 502 s.

Vokurka, Martin – Hugo, Jan a kol. (2009): *Velký lékařský slovník*. 9. aktualizované vydání. Praha. Maxdorf. 1147 s.

9 REJSTRÍK

A

adultní hemoglobin	22, 40
alela	14, 28, 29, 31, 32, 38
Alphonse Laveran	14
anémie	8, 11, 12, 14, 20, 21, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 34, 36, 37, 39, 40, 42, 43, 53
<i>Anopheles</i>	8, 10, 15, 19, 42, 52
Anthony C. Allison	14, 25, 27
α -talasémie	9, 36, 37, 38, 40, 41

B

benignost	17, 18, 20, 21, 42
β -globinový řetězec	25, 28, 29, 35

C

Cooleyho anémie	39
-----------------	----

D

DARC	31
DDT	14
deficience G6PDH	8, 11, 15, 33, 34
delece	36, 37
Duffy antigen	8, 11, 15, 31, 42

E

endemické oblasti	10, 11, 27, 35
erytrocyty	16, 18, 25, 26, 31, 41
<i>exoerytrocytární merogonie</i>	16

F

favismus	34
fetální hemoglobin	11, 22
frekvence	30, 32, 35

G

Giovanni Battista Grassi	14
Giovanni Maria Lancise	14

H

<i>Haemosporidia</i>	15
HbH	36, 37
HbS	5, 8, 11, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40
hemoglobin	2, 3, 5, 8, 11, 12, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 33, 38, 39, 40, 42
hemoglobinopatie	5, 8, 24, 25, 28, 29, 35, 42
hereditární	5, 11, 42
heterozygot	14, 25, 26, 28, 29, 37, 38
homozygot	28, 29
hostitel	16, 18, 26

Ch

chemokinové receptory	31
chininovník	13, 14
chromozom	22, 33, 36

I

infekce	10, 18, 20, 21, 26
insekticidy	11, 14

J

jihovýchodní Asie	17, 30, 35, 40
John B. Haldane	14

K

komár	14, 19, 42
-------	------------

L

letištní malárie	10
------------------	----

M

makrofágové	18, 20
<i>malaria maligna</i>	13
<i>malaria quartana</i>	13
<i>malaria tertiana</i>	13, 17
malarické oblasti	10, 24, 34
malarický záchvat	16, 21
malárie	5, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 27, 32, 35, 42, 51, 53, 55
merozoity	11, 16, 20
mutace	5, 11, 14, 22, 27, 28, 29, 31, 35, 38, 42

N

nákaza	19
neolit	11, 13
nepohlavní cyklus rozmnožování	15

O

oblasti	5, 14, 17, 19, 20, 27, 29, 30, 32, 34, 35, 37, 40, 55
ochrana	11, 29, 43
onemocnění	5, 10, 12, 14, 16, 17, 18, 20, 22, 24, 25, 28, 29, 30, 34, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 42
oxidace	32
oxidační stres	32, 34

P

parazit	10, 26
<i>Plasmodium</i>	8, 10, 11, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 26, 31, 32, 42, 48, 49, 50
pohlavní cyklus rozmnožování	15
populace	14, 24, 25, 30, 33, 37, 40
prevence	10
primáti	18, 19
profylaxe	10

R

rekrudescence	19
relapsy	17, 18, 19, 20
rezistence	10, 32, 35
Ronald Ross	14, 15

rozšíření	19, 27, 29, 42
-----------	----------------

S

skeletální změny	39
smrt	10, 21, 25
sporozoity	16
subsaharská Afrika	18
substituce	28, 31
symptomy	10
syntéza	5, 11, 22, 29, 35, 42

Š

šíření nemoci	13, 42
---------------	--------

T

talasémie	5, 9, 11, 15, 24, 30, 35, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 51
Thalassemia intermedia	9, 40
thalassemia major	38, 39
Thalassemia minor	9, 40
transport kyslíku	24
tropická malárie	18, 20

U

účinná léčba	13
--------------	----

V

variabilita	10
výskyt	10, 11, 19, 27, 30, 32

Z

západní Afrika	18, 26, 27, 29
----------------	----------------

10 SEZNAM ODBORNÉ LITERATURY

Agarwal, A. a kol. (2000): Hemoglobin C associated with protection from severe malaria in the Dogon of Mali, a West African population with a low prevalence of hemoglobin S. *Blood*, 96(7), 2358-2363.

Allison, Anthony C. (1961): Genetic Factors in Resistance to Malaria. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 91, 710-729.

Amoz, Chernoff I. (1958): The Hemoglobin D Syndromes. *Blood*. 13, 116-127.

Barnes, Ethne (2005): *Diseases and Human Evolution*. University of New Mexico Press. 484 s.

Beeson, James. B – Craab, Brendan S. (2007): Towards a Vaccine against Plasmodium vivax Malaria. *PLoS Medicine*. 4(12), 1862-1864.

Beneš, Jan (1979): *Člověk se mění a přizpůsobuje*. Krajský pedagogický ústav v Brně. 348 s.

Beneš, Jan (1990): *Homo sapiens sapiens. Hominizace ve světle biologických, behaviorálních a sociokulturních adaptací*. Brno. UJEP.

Beneš, Jiří (2009): *Infekční lékařství*. Praha. Galén. 651 s.

Cox – Singh, Janet a kol. (2007): Plasmodium knowlesi Malaria in Humans is Widely Distributed and Potentially Life Threatening. *Oxford Journals*, 46(2), 165-171.

Cunha, Cheston B. – Cunha, Burke A. (2008): Brief history of the clinical diagnosis of malaria: from Hippocrates to Osler. *Journal of vector borne diseases*, 45, 194-199.

- Dostál, Václav (2005): *Infektologie*. Praha. Karolinum. 338 s.
- Daniels, Geoff – Bromilowá, Imelda (2010): *Essential Guide to Blood Groups*. West Sussex. Wiley-Blackwell. 288 s.
- Dronamraju, Krishna R. – Arese, Paolo – Haldane, John B. S. (2006): *Malaria: Genetic And Evolutionary Aspects*. New York. Springer Science. 190 s.
- Franková, Jennifer E. (2005): Diagnosis and Management of G6PD Deficiency. *American Family Physician*, 72(7), 1277-1282.
- Friedman, Milton. J. (1978): Erythrocytic mechanism of sickle cell resistance to malaria. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 75(4), 1994-1997.
- Galanello, Renzo – Origová, Raffaella (2010): Beta-thalassemia (review). *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 5(11), 1-15.
- Ganczakowski, M. a kol. (1995): Multiple Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase-Deficient Variant Correlate with Malaria Endemicity in the Vanuatu Archipelago (Southwestern Pacific). *The American Journal of Human Genetics*. 56, 294-301.
- Gillham, Nicholas W. (2011): *Genes, Chromosomes and Disease: From Simple Traits, to Complex Traits, to Personalized Medicine*. New Jersey. FT Press. 336 s.
- Grmek, Mirko D. (1989): *Disease in the ancient Greek world*. Baltimore. John's Hopkins University Press. 281 s.
- Isäacson, M. (1989): Airport Malaria: a Review. *The Bulletin of the World Health Organization*, 67(6), 737-743.

- Jarolim, P. a kol. (1991): Deletion in erythrocyte band 3 gene in malaria-resistant Southeast Asian ovalocytosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 88(24), 11022-11026.
- Jobling, Mark A. – Hurles, Matthew – Tyler-Smith, Chris (2004): *Human Evolutionary Genetics. Origins, Peoples and Disease*. New York. Garland Science. 523 s.
- Kiszewski, Anthony a kol. (2004): Global Distribution (Robinson Project) of Dominant or Potentially Important Malaria Vectors. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 70(5), 486-498.
- Kwiatkowski, Dominic P. (2005): How Malaria Has Affected the Human Genome and What Human Genetics Can Teach Us about Malaria. *American Journal of Human Genetics*, 77(2), 171-192.
- Livingston, Frank B. – Marks, Jonathan (2009): *Abnormal Hemoglobins in Human Populations*. New Jersey. Transaction Publishers. 483 s.
- Liu, S. C. a kol. (1990): Molecular defect of the band 3 protein in Southeast Asian ovalocytosis. *The New England Journal of Medicine*, 323(22), 1530-1538.
- Luzzatto, L. – Usanga, E. A. (1985): Adaptation of Plasmodium falciparum to glucose 6-phosphate dehydrogenase-deficient host red cells by production of parasite-encoded enzyme. *Nature*, 313(6005), 793-795.
- Mackey, J. P – Vivarelli, F. (1954): Sickle-cell Anaemia. *British Medical Journal*. 1(4856), 276.
- Mielke, James H. – Konigsberg, Lyle W. – Relethford, John H. (2006): *Human Biological Variation*. Oxford, New York. Oxford University Press. 418 s.

- Modiano, David a kol. (2001): Hemoglobin C protects against clinical Plasmodium falciparum malaria. *Nature*, 414(6861), 305-308.
- Molnar, Stephen (1983): *Human Variation. Races, Types and Ethnic Groups*. New Jersey. Prentice – Hall, Inc. 384 s.
- Mohandasová, Narla a kol. (1984): Rigid membranes of Malayan ovalocytes: a likely genetic barrier against malaria. *Blood*, 63(6), 1385-1392.
- Mohandasová, Narla – Gallagher, Patrick G. (2008): Red cell membrane: past, present and future. *Blood*, 112(10), 3939-3948.
- Murray, Robert a kol. (2002): *Harperova biochemie*. Jinočany. H+H. 872 s.
- Nussbaum, Robert L. – McInnes, Roderick R. – Willard, Huntington F. (2004): *Klinická genetika*. Praha. Triton. 426 s.
- Pattanapanyasat, Kovit a kol. (1999): Impairment of Plasmodium falciparum growth in thalassemic red blood cells: further evidence by using biotin labeling and flow cytometry. *Blood*, 93(9), 3116-3119.
- Ruwende, Cyril a kol. (2002): Natural Selection of Hemi- and Heterozygotes for G6PD in Africa by Resistance to Severe Malaria. *Nature*, 376, 246-249.
- Sabbatani, Sergio – Manfredi, Roberto – Fiorino, Sirio (2010): Malaria infection and the anthropological evolution. *Saúde e Sociedade*, 19(1), 64-83.
- Scriver, Charles a kol. (1995): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (7.vyd). New York. McGraw-Hill. 255 s.
- Volf, Petr – Horák, Petr a kol (2007): *Paraziti a jejich biologie*. Praha. Triton. 318 s.

Wertheim, Heiman F. L. – Horby, Peter – Woodall, John P. (2012): Atlas of Human Infectious Diseases. Oxford. Wiley-Blackwell. 306 s.

Williams, Thomas N. a kol. (1996): High incidence of malaria in alfa-thalassaemic children. *Nature*, 383(6600), 522-525.

Wrong, Oliver a kol. (2002): Band 3 mutations, distal renal tubular acidosis, and Southeast Asian ovalocytosis. *Kidney international*. 62, 10-19.

Internetové zdroje:

Centers for disease control and prevention: Image Library (Malaria). Dpd.cdc.gov [on-line], [cit. 1. 5. 2012]. Dostupné na www:
< http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/ImageLibrary/Malaria_il.htm>

Centers for disease control and prevention: The History of Malaria, an Ancient Disease. Cdc.gov [on-line], [cit. 25. 4. 2012]. Dostupné na www:
< <http://www.cdc.gov/malaria/about/history/>>

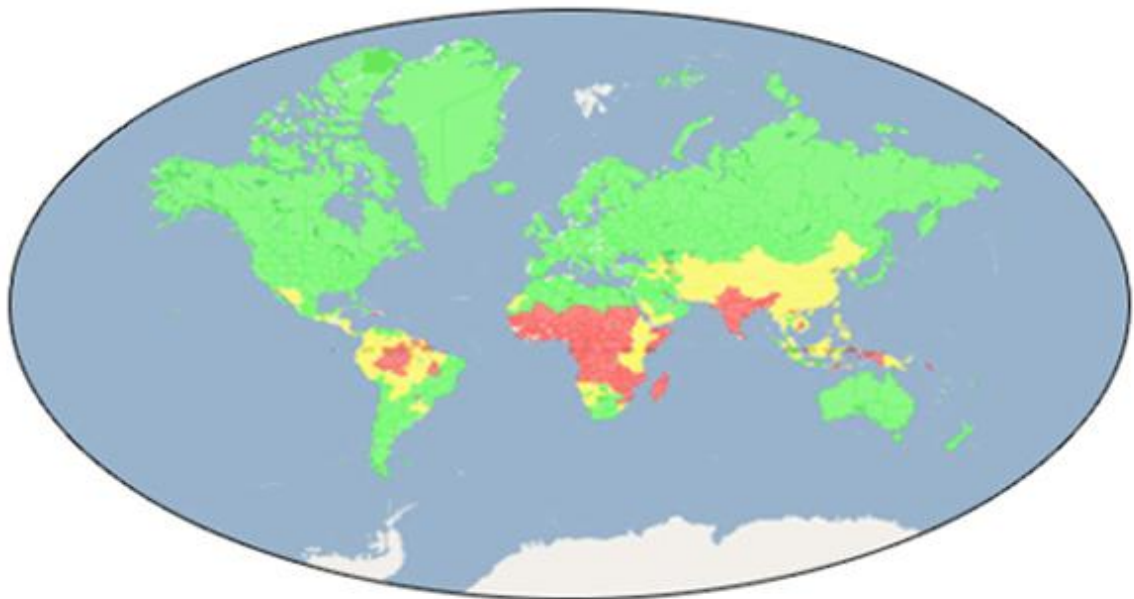
The University of North Carolina: Care of the Child with Thalassemias. Unc.edu [on-line], [cit. 30. 4. 2012].
Dostupné na www:
<<http://www.unc.edu/courses/2007spring/nurs/842/001/Week%205/Thalassemia.html>>

UNC School of Medicine: Heinz Bodies (G6PD Deficiency). Med.unc.edu [on-line], [cit. 27. 4. 2012]. Dostupné na www:
<<http://www.med.unc.edu/medicine/web/Smearreview/sld024.htm>>

WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean: The Life Cycle of Malaria. Emro.who.int [on-line], [cit. 30. 4. 2012]. Dostupné na www:
<<http://www.emro.who.int/rbm/aboutmalaria-quickoverview.htm>>

11 PŘÍLOHY

- Příloha 1:** Endemické oblasti výskytu malárie (čerpáno z www.dpd.cdc.gov)
- Příloha 2:** Fáze trofozoitů a schizontů u vybraných plasmodických parazitů (čerpáno z www.dpd.cdc.gov)
- Příloha 3:** Světová distribuce jednotlivých druhů komára rodu *Anopheles* (podle Kiszewski a kol. 2004)
- Příloha 4.1:** Distribuce srpkovité anémie ve světě (podle Wertheim a kol. 2012)
- Příloha 4.2:** Porovnání distribuce malárie a srpkovité anémie v Africe a Eurasii (podle Molnar 1983)
- Příloha 5:** Procentuální zastoupení distribuce negativního Duffy antigenu (podle Wertheim a kol. 2012)
- Příloha 6:** Procentuální znázornění distribuce deficiencie enzymu G6PDH ve světě (podle Scriver a kol. 1995)
- Příloha 7:** Porovnání oblastí výskytu talasémie a malárie (podle Mielke, Konigsberg, Relethford 2006)
- Příloha 8:** Model dětské hlavy, nesoucí typické znaky Cooleyho anémie. Archeologický nález pochází z pobřeží Turecka (Smyrna) (podle Sabbatani, Manfredi, Fiorino 2010)
- Příloha 9:** Porovnání oblastí výskytu α -talasémie a β -talasémie (podle Wertheim a kol. 2012)



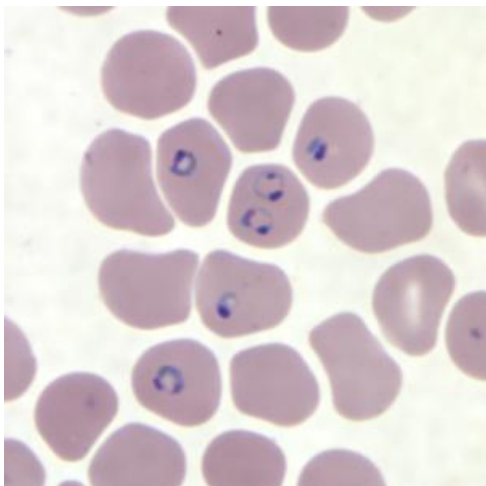
Malárie se vyskytuje
v celé oblasti



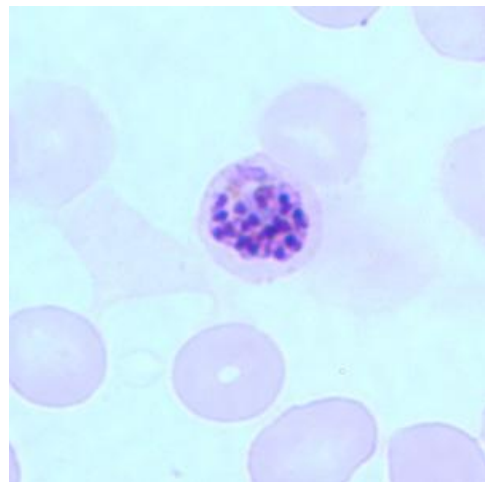
Malárie se vyskytuje
pouze v některých
částech



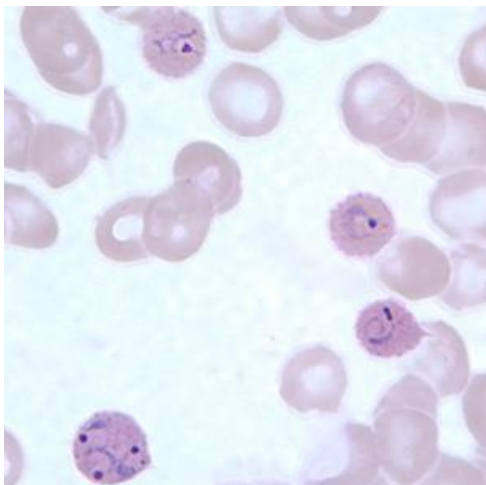
Malárie se nevyskytuje



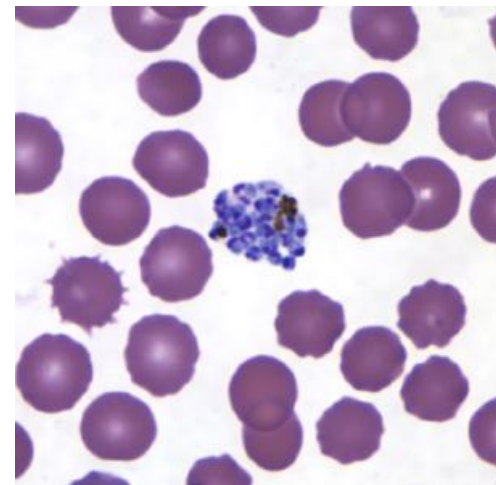
2.1 Trofozoity Plasmodia falciparum



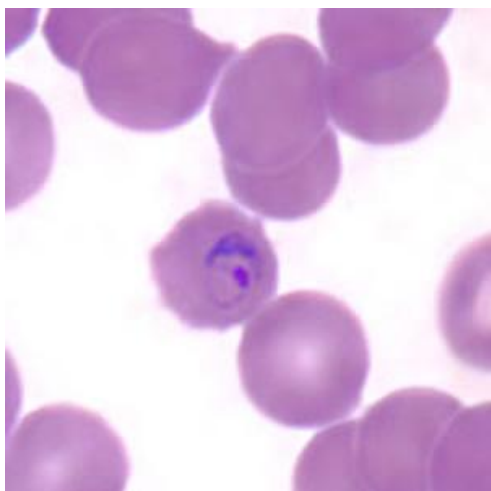
2.2 Schizonty Plasmodia Falciparum



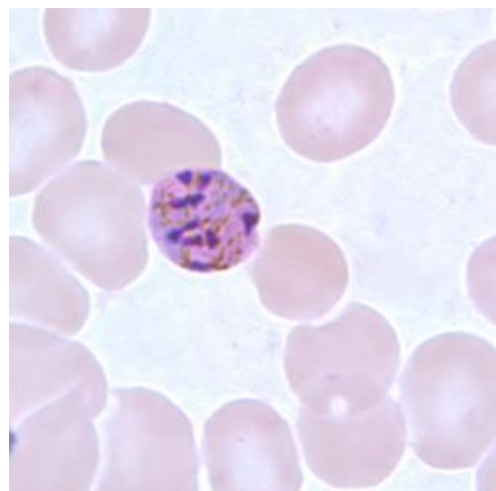
2.3 Trofozoity Plasmodia ovale



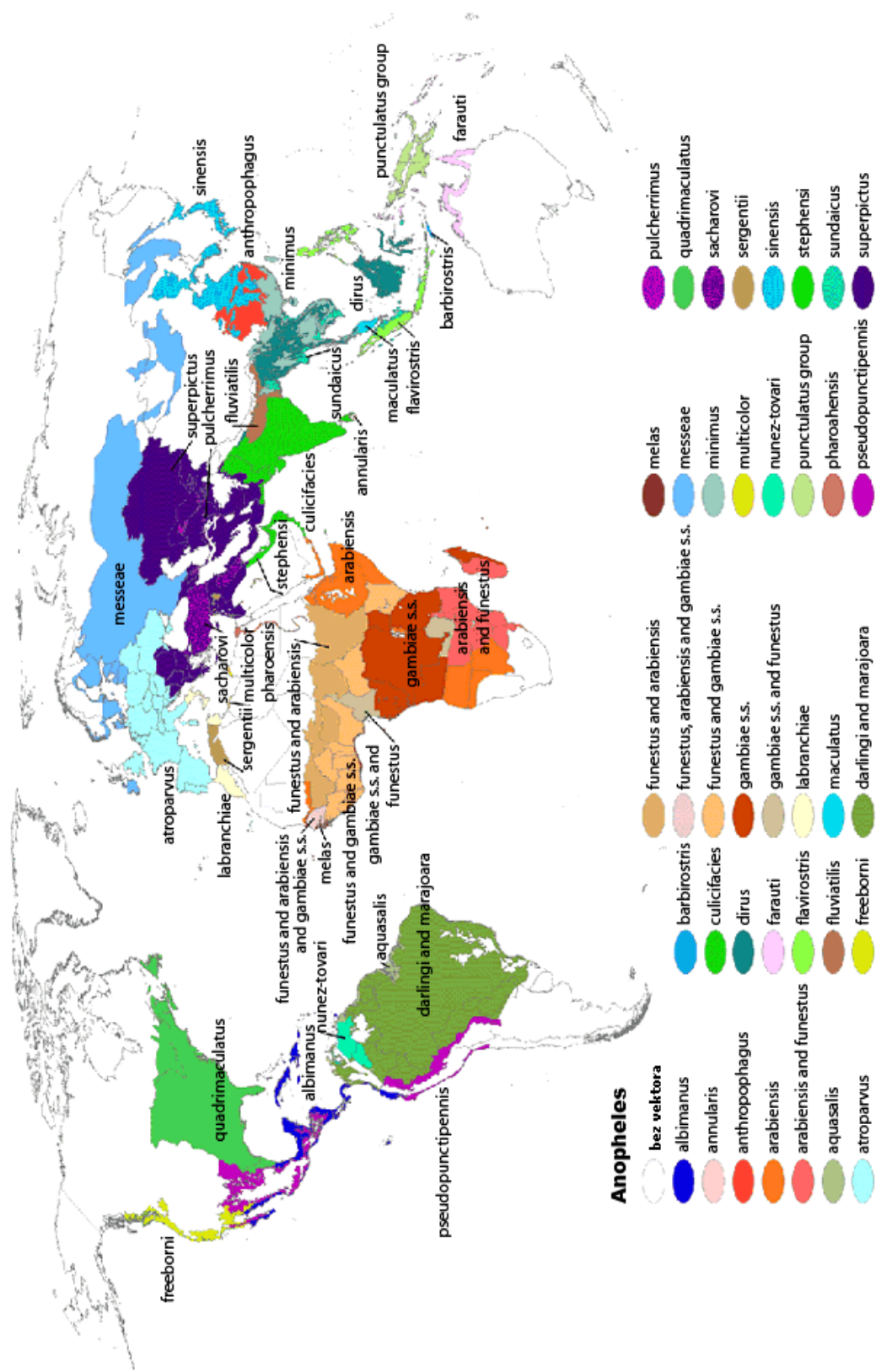
2.4 Schizonty Plasmodia ovale



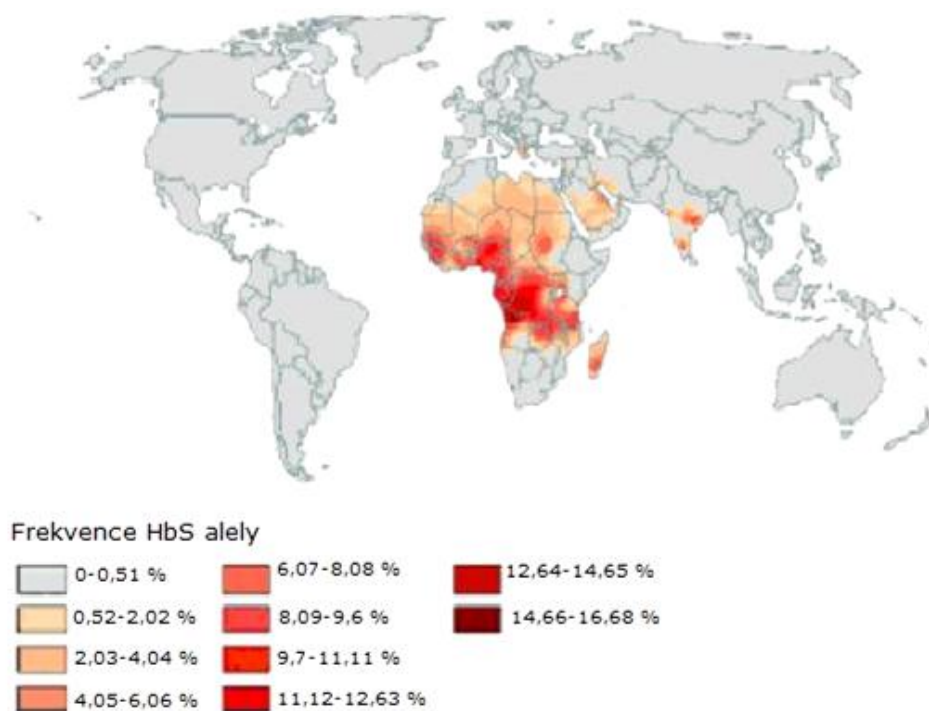
2.5 Trofozoity Plasmodia malariae



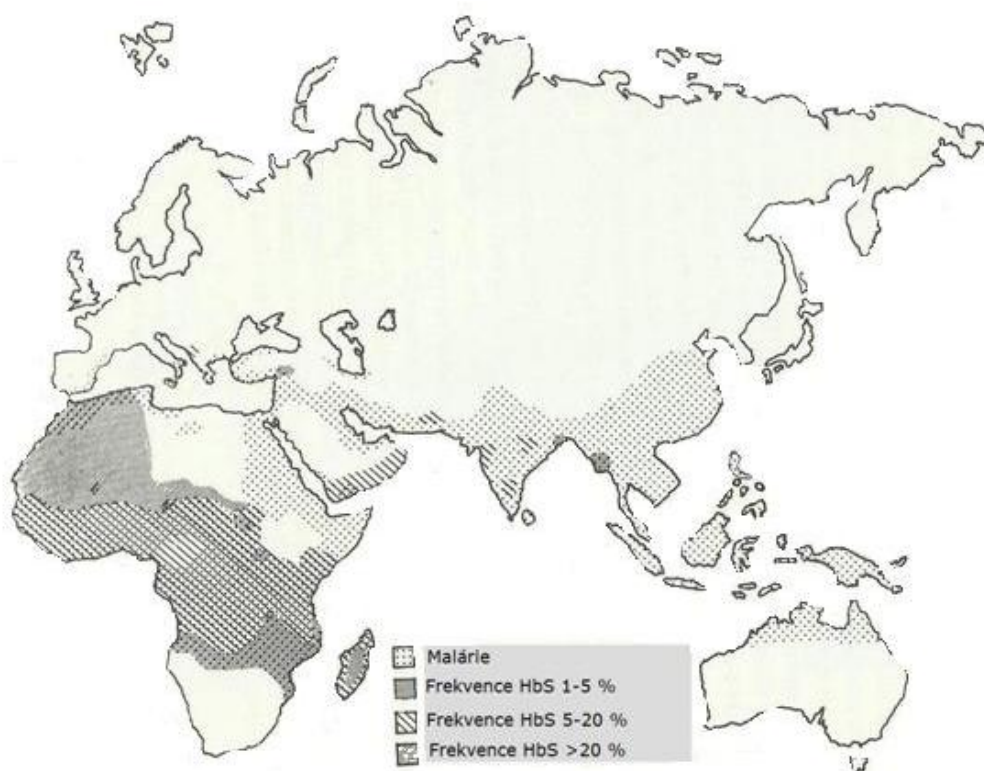
2.6 Schizonty u Plasmodia malariae



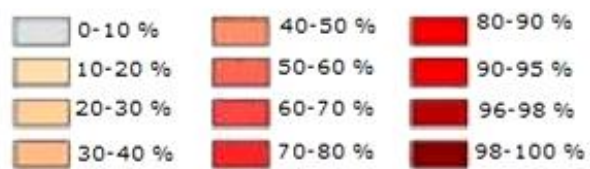
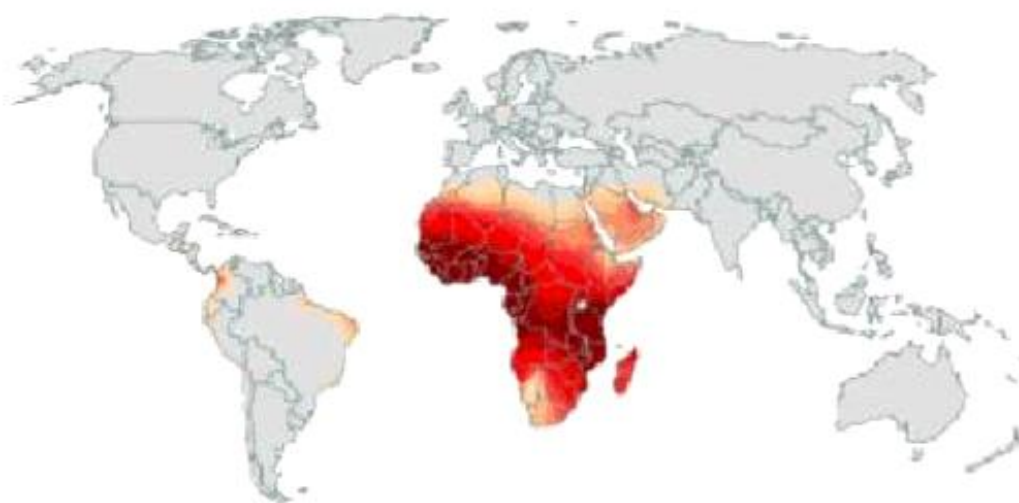
Příloha 4.1

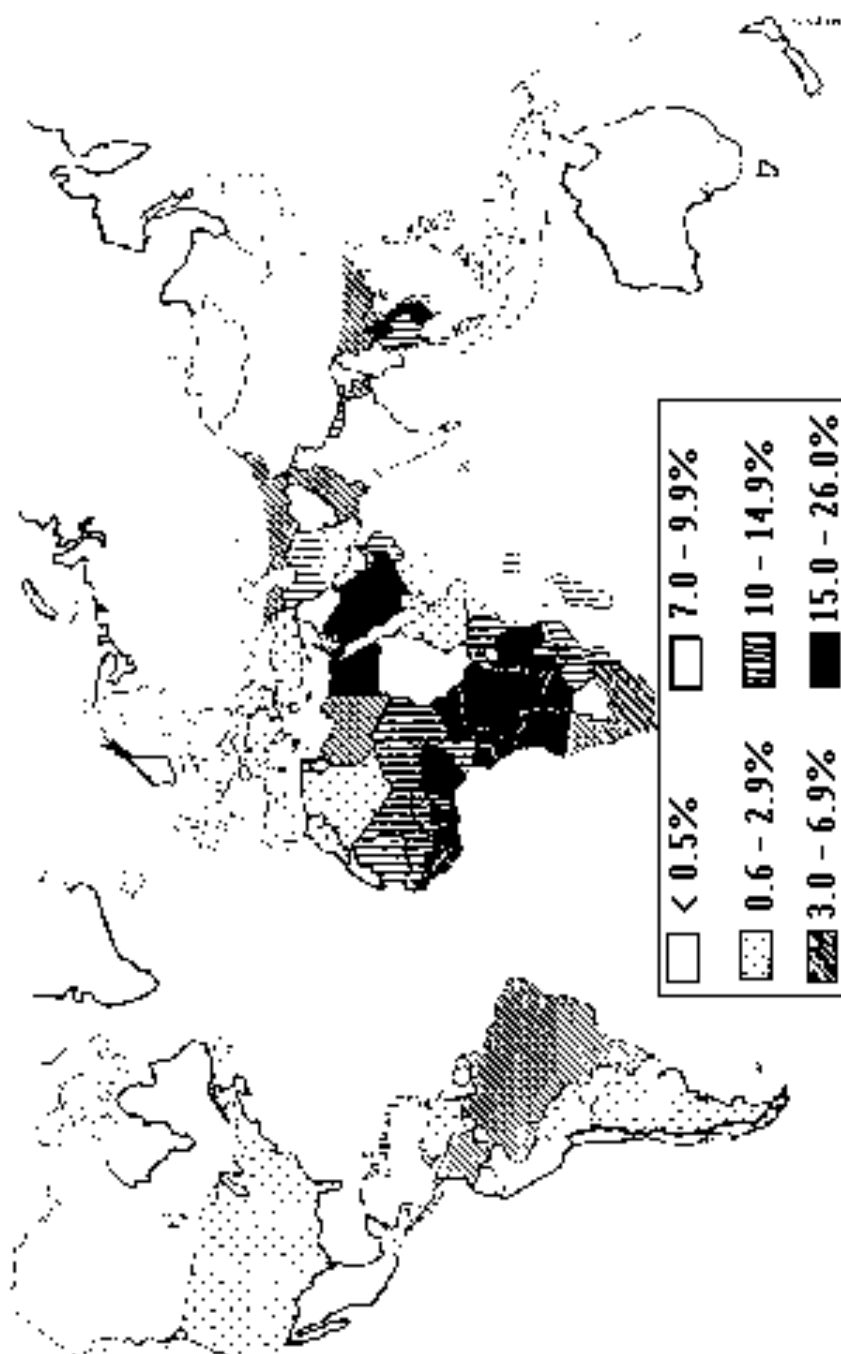


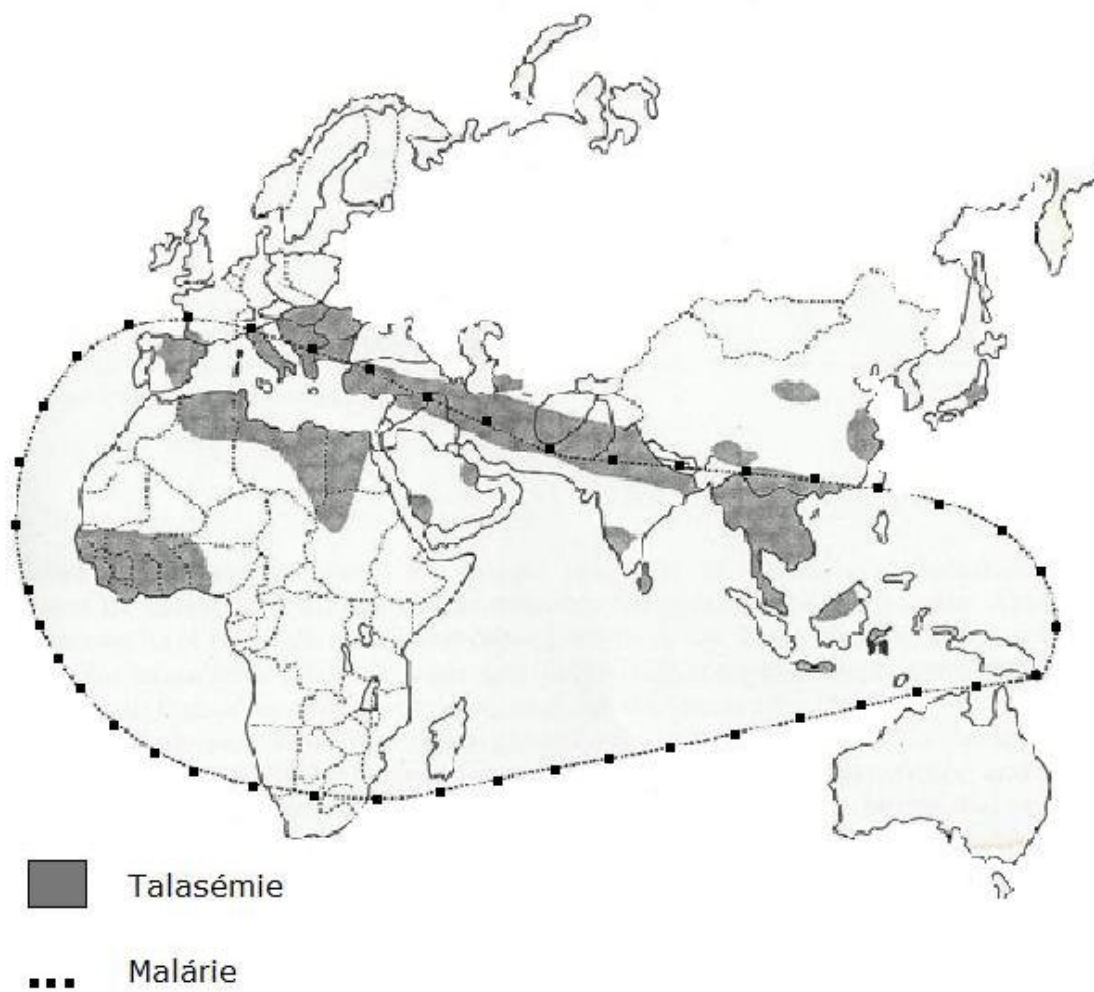
Příloha 4.2



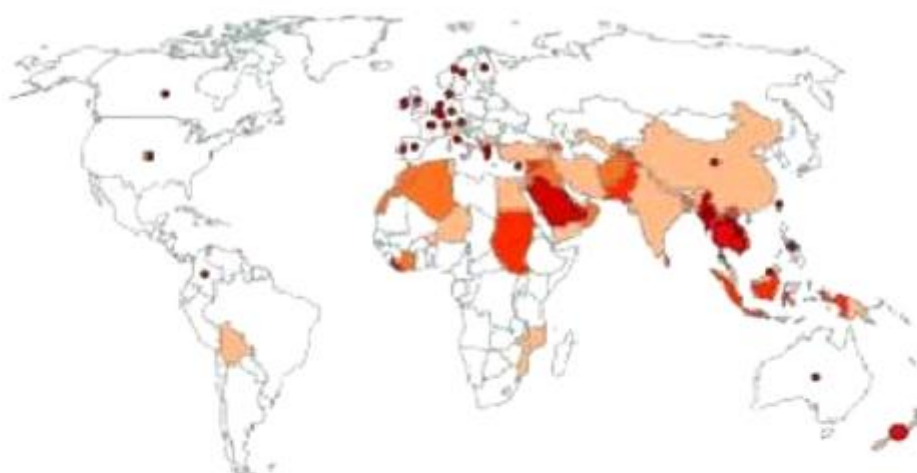
Příloha 5



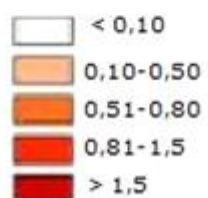








Rozložení β -talasémie/1000



Rozložení α -talasémie/1000

