

Ernst HEMPELMANN (Tübingen, Niemcy), Iwona TESAROWICZ (Kraków), Barbara OLEKSYN (Kraków)

MALARIA WCIĄŻ GROŹNA

MALARIA STILL DANGEROUS

It is estimated that about 40% of human population lives in the areas of malaria risk. This parasitic disease affects about 350–500 millions of people and causes about 1 million of deaths annually. Its victims are mainly children under 5 years old and pregnant women.

Human malaria is caused by four species of protozoan parasite of Plasmodium genus: Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale and Plasmodium malariae. Mosquito of Anopheles genus plays a vector role.

There are many antimalarial drugs known, the most important being artemisinin, Cinchona alkaloids, synthetic mefloquine and chloroquine. However, despite several decades of intensified studies and eradication efforts it is still not easy to control malaria expansion, especially in Africa and south-eastern Asia.

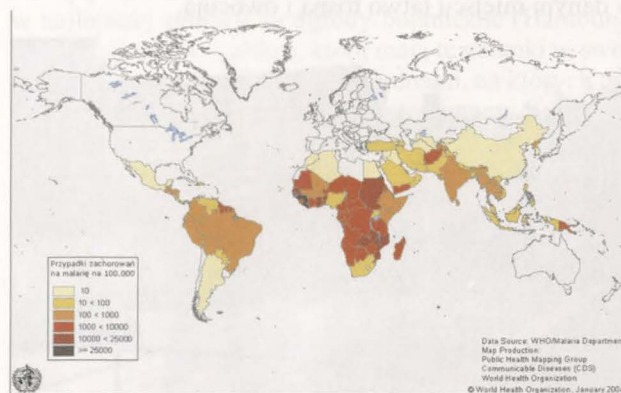
At present, the most worrying phenomenon is spread of Plasmodium drug resistance, which significantly limits the usage of available antimalarials in some world regions.

In this article the most important facts about malaria, short history of its studies and problems connected with its treatment are presented.

Wstępne wiadomości o malarii (zimnicy)

Okolo 40% ludzi zamieszkujących kulę ziemską żyje w zagrożeniu malarią — chorobą zakaźną, na którą rocznie zapada od 350 do 500 milionów osób (ryc. 1). Jej nazwa pochodzi z języka włoskiego, w którym „mal’aria” oznacza „złe powietrze”. Dokładne określe-

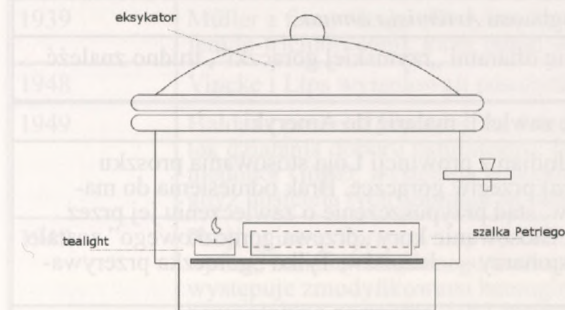
nie liczby przypadków śmiertelnych jest trudne, gdyż większość chorych umiera w domu. Ostatnio przyjmuje się, że liczba ta wynosi około miliona rocznie, przy czym większość umierających na malarię to dzieci w wieku poniżej pięciu lat. W Afryce tę chorobę uważa się za przyczynę 25% zgonów wśród dzieci. Prawdziwa liczba ofiar malarii może być nawet wyższa ze względu na pośredni wpływ tej choroby na inne infekcje.



Ryc. 1. Liczebność przypadków zachorowań na malarię według WHO (na rok 2004)

Malarię (po polsku — zimnicę) powodują jednokomórkowe pasożyty z rodzaju *Plasmodium*, znane w języku polskim pod nazwą zarodźców zimnicy. Stwierdzono istnienie ponad 160 gatunków tego pasożyta, z których cztery wywołują chorobę u ludzi. Są to: *Plasmo-*

dium falciparum, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* i *Plasmodium malariae*. Pierwszy z wymienionych gatunków znany jest jako przyczyna najgroźniejszej, złośliwej formy malarii, tzw. trzeciaczki, która powoduje prawie wszystkie przypadki śmiertelne. Drugi gatunek wywołuje tzw. łagodną trzeciaczkę. *Plasmodium vivax* może rozwijać się w pierwszym żywicielu, tj. komarze, w niższej temperaturze niż *Plasmodium falciparum*, w związku z czym jego zasięg geograficzny jest szerszy. Trzeci gatunek pasożyta, o charakterze podobnym do *Plasmodium vivax*, występuje głównie w Afryce Zachodniej, natomiast czwarty, wywołujący tak zwaną czwartaczkę, jest stosunkowo rzadko spotykany.



Ryc. 2. Schematyczne przedstawienie ciągłej hodowli *Plasmodium* metodą „szklanego znicza i szalki Petry’ego” (Trager i Jensen). W metodzie tej wykorzystuje się podłoże RPMI 1640 z dodatkiem 10% surowicy człowieka nieodpornego na malarię. Po zapewnieniu niskiego poziomu tlenu poprzez wypalenie znicza (tealight), studzienki hodowli są utrzymywane w temperaturze 37°C. Faza gazowa w eksykatorze zawiera ok. 3% CO₂ i 15–17% O₂.

Inne ssaki naczelne, gryzonie i nietoperze, a także ptaki i gady również zapadają na malarię, jednakże jej forma jest zwykle inna niż ta, która występuje u ludzi.

W latach pięćdziesiątych ubiegłego wieku Światowa Organizacja Zdrowia uruchomiła ogólnoświatowy program zwalczania malarii (*Global Malaria Eradication Programme*, 1957–1972). Dzięki wprowadzeniu tego programu zasięg występowania choroby uległ znacznej redukcji, jednak na początku lat 90. okazało się, że sytuacja znacznie się pogorszyła. Do niepokojącego wzrostu obszarów zagrożonych malarią przyczyniło się kilka zjawisk:

- gwałtowne rozprzestrzenianie się oporności pasożytów malarii na chlorochinę oraz inne pochodne chinoliny;

- częste konflikty zbrojne i niepokoje społeczne w wielu krajach, wymuszające osiedlanie się dużych populacji w trudnych warunkach, niekiedy na obszarach o wysokim ryzyku zarażenia się malarią;

- migracja nieodpornych populacji wywołana przyczynami ekonomicznymi;

- zmiany warunków klimatycznych (zwłaszcza ilości opadów) oraz wodnych, wywołanych budową tam i systemów irygacyjnych, które stwarzają nowe stanowiska lęgu komarów;

- niesprzyjające warunki socjoekonomiczne prowadzące do znacznego zmniejszenia środków budżetowych przeznaczonych na ochronę zdrowia, a zwłaszcza na odpowiednie leki;

- wysoki przyrost naturalny prowadzący do gwałtownego wzrostu populacji w wieku poniżej pięciu lat, szczególnie podatnej na zarażenie się malarią;

- zmiany zachowania się nośników (wektorów) malarii, tj. komarów, a zwłaszcza sposobu atakowania ludzi: obecnie często wewnątrz pomieszczeń, dawniej — na zewnątrz.

Strefy zagrożenia malarią

Rozprzestrzenienie się malarii na duże obszary kuli ziemskiej jest spowodowane przemieszczaniem się ludzi. Nie ulega wątpliwości, że malaria znowu się odraza. Według aktualnych oszacowań malaria dotarła do stu krajów, w których infekcja tą chorobą zagraża dwóm miliardom ludzi. Zagrożenie zimnicą dotyka w większym stopniu ludzi ubogich, a więc bezbronnych wobec choroby. Obok czynników geograficznych i klimatycznych, częstość występowania malarii zależy od aktywności jej nośników, tj. komarów. Przypadki tzw. lotniskowej malarii oraz infekcji wywołanej transfuzją zakażonej krwi są bardzo rzadkie. Zarodźce z gatunku *Plasmodium vivax* mają największy zasięg: od strefy o klimacie tropikalnym przez subtropikalną aż do umiarkowanej i są stosunkowo mniej liczne w Afryce tropikalnej. Zasięg *Plasmodium falciparum* ogranicza się głównie do tropików, natomiast gatunek *Plasmodium malariae* jest szeroko rozpowszechniony, choć jego główne skupiska znajdują się na obszarach tropikalnych i subtropikalnych. *Plasmodium ovale* występuje głównie w Afryce tropikalnej i w pewnych rejonach wysp południowego Pacyfiku.

Cykl życiowy zarodźców zimnicy

Pasożyty z rodzaju *Plasmodium*, tzn. zarodźce zimnicy bytują „kursując” pomiędzy dwoma żywicielami („gospodarzami”). Znajomość cyklu życiowego zarodźców, przedstawionego w uproszczeniu na rysunku 3, jest warunkiem zrozumienia metod stosowanych w celu kontroli epidemicznej natury tych pasożytów. Nośnikiem ludzkiego zarodźca jest samica komara z rodzaju *Anopheles* (z greckiego: nicpoń) żywiąca się krwią człowieka. Spośród czterystu gatunków komarów należących do rodzaju *Anopheles* tylko sześćdziesiąt zalicza się do nośników malarii ludzkiej. Przyczyną tego, że nie wszystkie komary są nośnikami pasożytów *Plasmodium* jest ich duże zróżnicowanie pod względem wydajności przenoszenia pasożytów, która jest uzależniona od tego jak komary zachowują się w stosunku do ludzi, jaka jest ich przeżywalność, płodność i zdolność przystosowania się do różnych miejsc pobierania pokarmu. Najbardziej wydajnymi nośnikami są komary należące do gatunku *Anopheles gambiae*, szeroko rozpowszechnionego w tropikalnej Afryce. Samica przed złożeniem jaj zazwyczaj musi pobrać pokarm z krwi ciepłokrwistego zwierzęcia. Wiele gatunków komarów woli raczej krew zwierząt niż ludzi, co ogranicza rozprzestrzenianie się malarii na niektórych terenach. Tylko samice komarów są zdolne do wysysania krwi, podczas gdy samce są nieszkodliwe, gdyż żywią się nektarem kwiatów i sokiem roślin. Większość gatunków pobiera krew nocą, pomiędzy zmrokiem a świtem, wewnątrz pomieszczeń. Również nocą samica

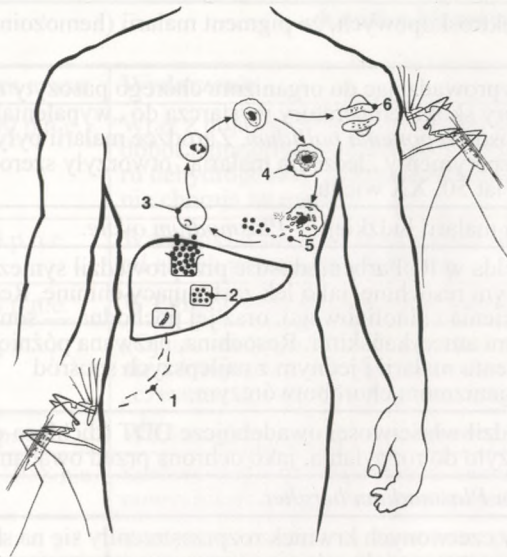
Krótką historia walki człowieka z malarią

Okres czasu	Wydarzenie
10000 p.n.e.	Wraz z pojawieniem się rolnictwa rozpoczyna się okres znacznego wpływu malarii na życie ludzi; dobór naturalny prowadzi do rozprzestrzenienia genów anemii sierpowatej, α - i β -talasemii, niedoboru dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, owalocytocyty i eliptycytozy, gdyż ludzie o takich genach nie chorują na malarię.
5000 p.n.e.	Wzmianki o śmiertelnej gorączce (febrze), prawdopodobnie malarii, występują w różnych tekstach od chwili pojawienia się pisma.
2700 p.n.e.	W Egipcie wchodzi w użycie moskitiery.
400 p.n.e.	„Ojciec medycyny” — Hipokrates opisuje objawy „gorączki przerywanej”; wiąże jej występowanie z klimatem i warunkami środowiska; wyróżnia trzy typy febrzy: „trzeciaczka” (co trzeci dzień), „czwartaczka” (co czwarty dzień) i codzienna lub ciągła (zwana obecnie tropikalną).
168 p.n.e.	W Chinach przeciwko malarii stosuje się zioło Qinghaosu <i>Artemisia annua</i> .
939-1058 n.e.	Siedmiu papieży pochodzenia niemieckiego staje się ofiarami „rzymskiej gorączki”, trudno znaleźć nowych kandydatów na urząd papieski spoza Italii.
1500	Europejscy osadnicy i niewolnicy prawdopodobnie zawlekli malarię do Ameryki.
1600	Hiszpańscy misjonarze uczą się od peruwiańskich Indian z prowincji Loja stosowania proszku „peruwiańskiej kory” (drzewo <i>Cinchona succirubra</i>) przeciw gorączce. Brak odniesienia do malarii w „medycznych księgach” Majów lub Azteków, stąd przypuszczenie o zawleczeniu jej przez Europejczyków i niewolników do Nowego Świata. Stosowanie kory „drzewa gorączkowego” zostało wprowadzone do medycyny europejskiej przez misjonarzy — Jezuitów. Tylko „gorączka przerywana” poddawała się działaniu kory.
1677	Opis kory drzewa chinowego w farmakopei brytyjskiej jako <i>Cortex peruvianus</i> .
1717	Grafitowe zabarwienie śledziony i mózgu, stwierdzone na podstawie sekcji zwłok, zostało opublikowane przez Lancisiego w jego podręczniku na temat malarii pt. „De noxiis paludum effluviis eorumque remediis”. Przedstawił w niej dowód na to, że choroba przenoszona jest przez owady („muchy”). Lancisi wprowadził termin „mal'aria” oznaczający „złe powietrze”.
1820	Caventou i Pelletier wyizolowali alkaloidy, cynchoninę i chininę, ze sproszkowanej kory drzewa chinowego. Od tej chwili można podawać chorym odpowiednie dawki leku.
1848	Meckel zauważył dużą liczbę ziaren czarno-brunatnego barwnika we krwi i śledzionie pacjenta, zmarłego w szpitalu dla umysłowo chorych. Prawdopodobnie oglądał pasożyty malarii nie zdając sobie z tego sprawy, gdyż nie wymienił malarii w swoim sprawozdaniu. Uważał, że obserwowany przez niego „pigment” jest melanimą i chorobę, w której powstaje, nazwał „melanemią”.
1856	Prowadzone przez Perkina próby syntezy chininy na drodze procesu, który mógłby mieć znaczenie przemysłowe, nie powiodły się. Nie poszły jednak na marne, gdyż przez utlenienie o-toluidyny został otrzymany „róż Perkina”, jako pierwszy w historii barwnik syntetyczny. Odkrycie to przyczyniło się do postępu w medycynie, fotografii i innych dziedzinach.
1865	Ledger i Mamani przemycili ziarna „drzewa gorączkowego” z Boliwii. Plantacje tego drzewa <i>Cinchona ledgeriana</i> zostały założone na Jawie (Indonezja), co dało Holandii monopol na handel chininą.
1880	Laveran odkrył przyczynę powstawania pigmentu malarii na podstawie badań, z użyciem mikroskopu, świeżej krwi 44 pacjentów chorych na malarię. W zakażonych erytrocytach odkrył zabarwione „ciała”. Zaobserwował zjawisko „ekksflagelacji” pasożytów i poruszające się „witki” (<i>flagellae</i>) uznał za należące do pasożytniczych mikroorganizmów. Stwierdził, że działanie chininy polega na niszczeniu pasożytów.
1885	Marchiafava, Celli i Golgi na podstawie badań cyklu reprodukcyjnego pasożytów w krwi człowieka (cykl Golgi'ego) zaobserwowali, że podziały wszystkich pasożytów obecnych we krwi odbywają się prawie równocześnie w regularnych odstępach czasu i są synchroniczne z atakami gorączki. Golgi rozpoznał trzy typy malarii powodowane przez różne pierwotniaki.
1891	Guttman i Ehrlich zauważyli, że błękit metylenowy wykazuje duże powinowactwo do niektórych tkanek a także słabe działanie przeciwmalaryczne. Ehrlich zaproponował racjonalne projektowanie leków („magicznych pocisków”) z wykorzystaniem różnic biochemicznych pomiędzy organizmem człowieka i pasożyta.
1891	Romanowsky wprowadził technikę „barwienia różnicowego” komórek z użyciem mieszaniny eozyny Y i zmodyfikowanego błękitu metylenowego (azuru).
1897	Ross wykrył obecność komórek zawierających pigment komórki w ciałach dwóch „siedzących na ścianie komarów o brunatnej barwie, nakrapianych skrzydłach i uniesionych odwłokach”. Zauważył, że komary te (moskity) nakłuwają swoich żywicieli wielokrotnie.
1898	Grassi, Bignami i Bastianelli stwierdzili, że malaria jest przenoszona przez komary i ostatecznie udowodnili, że wyłącznie ukłucia komara z gatunku <i>Anopheles</i> (widliszek) mogą zainfekować człowieka pasożytami malarii.

1911	Carbone i Brown udowodnili za pomocą badań spektroskopowych, że pigment malarii (hemozoina) jest hematyną.
1920 i dalsze lata	Wagner-Jauregg rozpoczął leczenie neurosyfilisu wprowadzając do organizmu chorego pasożyta malarii <i>Plasmodium vivax</i> . Stwierdził, że trzy lub cztery skoki temperatury wystarczają do „wypalenia” czułych na podwyższoną temperaturę bakterii syfilisu <i>Treponema pallidum</i> . Zarodźce malarii były następnie usunięte przez zastosowanie chininy. Eksperymenty „leczenia malarią” otworzyły szerokie pole badań w zakresie piroterapii, uprawianych do lat 50. XX wieku.
1922	Stephens zidentyfikował czwarty gatunek pasożyta malarii ludzkiej — <i>Plasmodium ovale</i> .
1930 i dalsze lata	Andersag wraz z kolegami w laboratoriach Elberfelda w IG Farbenindustrie przeprowadził syntezę i przetestował około 12000 różnych związków, w tym resochinę, jako lek zastępujący chininę. Resochina, podobna do chininy dzięki zawartości pierścienia chinolinowego, oraz jej pochodna — son-tochina, zostały otrzymane we współpracy z firmami amerykańskimi. Resochina, nazwana później chlorochiną, jest inhibitorem biokryształizacji pigmentu malarii i jednym z najlepszych spośród dotychczas opracowanych leków przeciw mikroorganizmom chorobotwórczym.
1939	Müller z firmy Geigy (Bazylea, Szwajcaria) stwierdził właściwości owadobójcze DDT (dichloro-difenylo-trichloroetan), które odąd standardowo służyło do rozpylania, jako ochrona przed owadami.
1948	Vincke i Lips wyizolowali pasożyta malarii gryzoni <i>Plasmodium berghei</i> .
1949	Haldane postawił hipotezę, że dziedziczne choroby czerwonych krwinek rozprzestrzeniły się na skutek działania doboru naturalnego; takie anomalie genetyczne jak: anemia sierpowata, talasemia czy niedobór G6PD, występują w populacjach narażonych na malarię wywoływaną przez <i>P. falciparum</i> , gdyż nosiciele tych anomalii są odporni na malarię.
1949	Pauling i współpracownicy opublikowali pierwszy dowód na to, że choroby ludzkie mogą być wywołane zmianą określonego białka. Wykazali, że w erytrocytach osób chorych na anemię sierpowatą występuje zmodyfikowana hemoglobina, zaś osoby wykazujące cechę sierpowatości mają zarówno hemoglobinę normalną, jak i anomálną.
1950	Shortt, Garnham i współpracownicy wykazali istnienie pozaerytrocytarnych form <i>Plasmodium falciparum</i> .
1951	W Grecji zaobserwowano oporność komarów na DDT. Obecnie rozpylanie DDT jest zakazane ze względu na jego słabą biodegradowalność i wytwarzanie się oporności na ten insektycyd.
1960 i lata późniejsze	Pojawiły się pierwsze doniesienia o stabilnych genetycznie, opornych na chlorochinę szczepach <i>P. falciparum</i> w Ameryce Łacińskiej i Południowej Azji.
1967	Macomber i współpracownicy zasugerowali, że przeciwmalaryczne leki chinolinowe są inhibitorami powstawania pigmentu malarii. Chinina i chlorochina działają na pasożyty tylko w tych stadiach ich cyklu życiowego, w których metabolizują one hemoglobinę.
1976	Trager i Jensen opracowali metodę ciągłej hodowli <i>P. falciparum</i> <i>in vitro</i> , zwaną „metodą szklanego znicza i szalki Petry’ego” (ryc. 2).
1980	Krotoski i współpracownicy wykryli hipnozoity, jako uśpione formy pasożytów <i>P. vivax</i> i <i>P. ovale</i> .
1987	Fitch i Kanjananggulpan wykazali duże podobieństwo pigmentu malarii do syntetycznej β -hematyny, która według nich może być cyklicznym dimerem lub liniowym polimerem, w którym cząsteczki są połączone jednym lub dwoma wiązaniami pomiędzy tlenem grupy propionianowej i atomem żelaza.
1994	Hempelmann i współautorzy opracowali koncepcję dotyczącą biokryształizacji hemozoiny. Według tej koncepcji nie jest ona polimerem, ale fazą biokryształiczną, w której cząsteczki hematyny łączą się ze sobą wiązaniami wodorowymi, nie zaś kowalencyjnymi.
2000	Bohle z zespołem stwierdzili, że β -hematyna, najprawdopodobniej izostrukuralna z hemozoiną, jest cyklicznym dimerem.
2001	Międzynarodowe konsorcjum opublikowało sekwencję genomu <i>P. falciparum</i> i komara widliszka <i>Anopheles gambiae</i> — nośnika malarii.

składa jaja. Rozwój pasożytów (sporogonia) wewnątrz komara—nośnika jest zależny od temperatury środowiska, gdyż komary są zmiennocieplne. Poniżej 15°C w przypadku *Plasmodium vivax* i 20°C w przypadku *Plasmodium falciparum* cykl życiowy pasożyta poza organizmem ssaka nie może zostać ukończony i malaria nie może być przeniesiona na innego żywiciela, np. człowieka. W momencie nakłucia skóry człowieka samica widliszka wstrzykuje małą ilość swojej antykoagulującej śliny do rany, co przeciwdziała krzepnięciu krwi. Wraz z pokarmem w postaci krwi żywiciela pobiera pasożyty, stając się wektorem sporozoitów, które „zagnieżdżają się” w jej gruczołach ślinowych.

Pojedyncze ukłucie człowieka przez komara (ryc. 3) jest równoznaczne z wprowadzeniem około 10% „ładunku” sporozoitów, bytujących w komarze, do włosowatych naczyń krwionośnych lub do tkanki okołonaczyniowej. Swoją pobyt w organizmie ludzkim sporozoity (o rozmiarach 1 $\mu\text{m} \times 7 \mu\text{m}$) rozpoczynają od omijania jego barier obronnych, prawdopodobnie poprzez wiązanie się — dla kamuflażu — do białek osocza gospodarza odpornego na malarię. U osobników nieodpornych wszystkie gatunki *Plasmodium* wnikają do hepatocytów (ryc. 3: 1). Wszystkie sporozoity opuszczają peryferyjny krwioobieg w ciągu 30–40 minut.



Ryc. 3. Cykl życiowy zarodźca malarii: (1) sporozycy, (2) schizonty, (3) merozycy, (4) stadium wewnątrzerytrocytarne (mitotyczny podział), (5) pęknięcie czerwonych krwinek z uwalnianiem potomnych merozycytów i ich metabolitów, (6) gametocyty

W ciągu 7–30 dni (krótsze okresy dojrzewania obserwuje się najczęściej u *Plasmodium falciparum*, dłuższe u *Plasmodium malariae*) sporozycy dojrzewają tworząc sferyczne, wielojądrowe schizonty (2) etapu wątrobowego, które pękają uwalnając od dwóch do czterdziestu tysięcy jednojądrowych merozycytów. Ten proces ogromnego zwielokrotnienia zwany jest schizogonią egzoerytrocytarną. Zarodźce *Plasmodium ovale* i *Plasmodium vivax* mogą uruchomić schizogonię natychmiast lub z opóźnieniem, które daje w wyniku formy uśpione pasożytów, zwane hipnozycytami. W tej postaci wymienione wyżej pasożyty mogą istnieć miesiącami lub nawet przez kilka lat. Nie jest znany bodziec reaktywujący hipnozycy. Po opuszczeniu wątroby merozycy rozpoczynają inwazję czerwonych krwinek (3), a zarazem stadium płciowe swojego cyklu rozwojowego. W krwinkach następuje dalszy podział (4) merozycytów z uwalnianiem periodycznie 8–32 nowych merozycytów (5), a także metabolitów, szczątków komórek gospodarza i antygenów malarii. Klasyczne „fale gorączki” powstają wówczas, gdy „fale merozycytów” wydobywają się równocześnie w tym samym dniu, z pękających erytrocytów. Ta schizogonia erytrocytarna trwa, w przypadku *Plasmodium falciparum*, 48 godzin.

Pasożyty są względnie chronione przed atakiem układu immunologicznego człowieka, gdyż przebywają w wątrobie i w krwinkach. Aby uniknąć śmierci wraz z cyrkulującymi krwinkami, które są zabijane w śledzionie, pasożyty produkują pewne białka powierzchniowe, które powodują, że krwinki przyklejają się do ścian naczyń krwionośnych. Może to powodować komplikacje groźne dla życia człowieka. Białka powierzchniowe znane jako PfEMP1 są bardzo zróżnicowane (istnieją w przynajmniej 50 wariantach) i w związku z tym nie mogą być zwalczane przez układ immunologiczny. W czasie, gdy ludzki układ immunologiczny uczy się rozpoznawać dane białko i zaczyna wytwarzać odpowiednie antycyala, pasożyty wytwarzają inną formę białka utrud-

niając układowi immunologicznemu nadążenie za tymi zmianami. Po kilku cyklach przemian we krwi, niewielki odsetek pasożytów przemienia się w męskie i żeńskie gametocyty (6), które dojrzewają w ciągu czterech dni, ale zachowują zdolność do przeżycia we krwi przez długi czas. Nie zachodzą w nich żadne zmiany dopóki nie zostaną pobrane wraz z krwią przez żerującą samicę komara. Pojedyncze ukłucie wprowadza do jej organizmu około 5 μ l krwi zawierającej 25 milionów erytrocytów i znajdujące się w nich gametocyty. W ciągu kilku minut od pobrania ich przez komara, w gametocytach zachodzą dramatyczne zmiany. Bodziec, który je uruchamia, nie został jeszcze poznany, ale w doświadczeniach *in vitro* stwierdzono, że spadek temperatury poniżej 30° i wzrost pH uruchamia proces pęcznienia gametocytów oraz ich „wybuchu” z erytrocytów. Męskie gametocyty wytwarzają osiem mikrogamet, z których każda składa się z wici (flagellum), do której przyłączone jest jądro. Mikro- i makrogamety (odpowiednio gamety męskie i żeńskie) łączą się ze sobą tworząc zygotę. Jest to jedyne diploidalne stadium cyklu życiowego *Plasmodium*, podczas gdy wszystkie pozostałe stadia są haploidalne. Zapłodnienie zachodzi w jelicie komara, a powstające w jego wyniku nowe sporozycy rozwijają się i wędrują do gruczołu ślinowego komara, zamykając w ten sposób cykl życiowy pasożyta.

Wrodzona odporność na malarię wywołaną przez *Plasmodium falciparum*

Wrodzona odporność na określoną chorobę należy do tych charakterystycznych cech organizmu, które są w nim obecne od urodzenia.

Istoty ludzkie żyły w zagrożeniu malarią złośliwą (virulent) przez około 50 000 lat, a być może jeszcze wcześniej były również narażone na mniej złośliwe jej formy. Wobec tego musiały wytworzyć pewien rodzaj odporności na tę chorobę. Odporność ta powstała w bardzo specyficzny sposób, a mianowicie na skutek większych szans przeżycia tych populacji, w których występowały określone mutacje genów kodujących syntezę i strukturę hemoglobiny. Tak więc, chociaż krwinkę czerwoną można uważać po prostu za woreczek zawierający hemoglobinę przenoszącą tlen i pozbawioną ścieżki glikolitycznej, jest ona dobrym przykładem działania doboru naturalnego. Okazuje się, że większość genetycznych defektów występujących w pewnych populacjach ludzkich wynika właśnie z narażenia tychże populacji na malarię, a w szczególności na potencjalnie śmiertelną infekcję zarodźcami *Plasmodium falciparum*. Takie choroby czerwonych krwinek jak anemia sierpowata, Hb C, Hb E i talasemia występują głównie wśród populacji narażonych na działanie *Plasmodium falciparum*.

Anemia sierpowata, typowa choroba molekularna, polega na jednopunktowej mutacji hemoglobiny, tj. na zastąpieniu kwasu glutaminowego w pozycji 6 białkowego łańcucha β -globiny przez walinę, a gen tej choroby jest obecny u około 40% ludności Afryki centralnej.

Talasemia to choroba polegająca na zaburzeniu syntezy hemoglobiny. W heterozygotycznej β -talasemii

zredukowane jest wytwarzanie łańcucha β -globiny. Prawdopodobieństwo rozwoju tzw. malarii mózgowej u człowieka z genem talasemii jest mniejsze niż u człowieka bez takiego genu. Ma to związek ze specyficznymi zmianami wprowadzanymi przez talasemię do charakterystyki erytrocytów. Malaria mózgowa jest jedną z kluczowych przyczyn śmiertelności wywołanej przez *Plasmodium falciparum*. Liczba spowodowanych przez nią zgonów to prawie 80% przypadków śmierci spowodowanych łącznie przez wszystkie odmiany zimnicy. Chory na malarię mózgową jest splątany, traci orientację a w końcu pogrąża się w terminalnej śpiączce. Jest to konsekwencja przyłączenia się zainfekowanych krwinek do śródbłonna naczyń krwionośnych a stąd — hamowania mikroobiegu krwi w mózgu. Za taką sytuację odpowiedzialny jest pasożyt, który zmienia charakterystykę błony komórkowej erytrocytów w taki sposób, że stają się „lepkie” i tworzą klasterki blokujące przepływ krwi i w konsekwencji — niedotlenienie mózgu. „Korzyść” organizmu ludzkiego wynikająca z wrodzonej talasemii polega na tym, że przyleganie erytrocytów człowieka, obciążonego dziedzicznie tą chorobą, do krwinek zainfekowanych malarią zachodzi znacznie trudniej niż w przypadku normalnych erytrocytów.

Antygeny Duffy to białka transmembranowe, które działają jako powierzchniowe receptory merozoitów. Gdy u potencjalnego gospodarza *Plasmodium* brak takich antygenów, nie może mieć miejsca inwazja pasożytów do wnętrza jego krwinek. W związku z tym prawie całkowitą nieobecność infekcji *Plasmodium vivax* w wielu rejonach Afryki tropikalnej można tłumaczyć faktem, że większość czarnoskórej populacji nie posiada antygenów Duffy.

Inną anomalią chroniącą organizm ludzki przed pasożytami jest południowoazjatycka owalocytoza. Polega ona na mutacji białka błony erytrocytów zwanego białkiem pasma 3 (band 3). Białko to służy jako główne miejsce wiązania szkieletu błony, który jest submembranową siecią białkową złożoną z ankiryiny, spektryny, aktyny i białka pasma 4.1. Mutacja ta powoduje, że błona erytrocytu staje się bardziej sztywna i oporna na inwazję merozoitów.

Jeszcze inne zaburzenie natury krwinki, zwiększające jej ochronę przeciw malarii, to niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD). Jako mechanizm odpowiedzialny za ten rodzaj odporności sugeruje się podwyższoną aktywność systemu immunologicznego gospodarza w usuwaniu czerwonych krwinek zakażonych pasożytami.

Dodatkowym potwierdzeniem wytwarzania się opisanych wyżej rodzajów odporności na drodze doboru naturalnego jest brak takiego polimorfizmu genetycznego u populacji zamieszkujących Amerykę Południową, gdzie malaria pojawiła się zbyt późno, aby mogły zajść odpowiednie procesy ewolucyjne.

Profilaktyka

W walce z malarią, podobnie jak w przypadku wszystkich chorób, jednym z najistotniejszych elementów jest profilaktyka. Niestety nie dysponujemy efek-

tywnymi i zupełnie bezpiecznymi lekami, które mogłyby być wykorzystane w tym kierunku. W związku z tym bardzo silny nacisk kładzie się na ograniczanie dostępu wektorów choroby (komarów) do ludzkich żywicieli. Działania te obejmują np. propagowanie stosowania wszelkich repelentów, moskitier impregnowanych środkami owadobójczymi i opryskiwania domostw, m.in. z zastosowaniem DDT.

Od lat prowadzi się badania nad opracowaniem skutecznej szczepionki przeciwko malarii. Ze względu na szczególne właściwości antygenowe zarodźców malarii jest to jednak zadanie bardzo skomplikowane.

Spośród wielu opracowywanych szczepionek największe nadzieje budzi szczepionka o nazwie RTS,S/AS02D. Prace nad tą szczepionką rozpoczęto w latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku w USA. Jej głównym składnikiem jest specjalnie skonstruowane białko zawierające trzy istotne części: R, T i S. Część R to powtarzający się fragment pochodzący z białka pasożyta malarii, który powinien „mobilizować” układ immunologiczny człowieka do produkcji przeciwciał przeciwko sporozoitom (stadium, w którym pasożyt przechodzi z komara do krwi ludzkiej). Część T to inny fragment tego samego białka pasożyta, który powinien spowodować atak komórek T układu immunologicznego. Część S — to specjalny „dodatek” pochodzący ze szczepionki przeciw żółtaczce B, który zapewnia samoorganizację białka w większe agregaty, wywołujące bardziej zdecydowaną reakcję immunologiczną, niż niezasocjowane cząsteczki białka. Pod kryptonimem AS02D w nazwie szczepionki kryje się tzw. adiuwant, którym jest emulsja oleju w wodzie z dodatkiem pewnego lipidu monofosforanowego i ekstraktu z drzewa *Queillaja saponaria*. Różne adiuwanty są dodawane do wszystkich szczepionek jako „wyzwalacze” immunologicznej reakcji organizmu.

W 2003 roku w Mozambiku przeprowadzono testy tej szczepionki na grupie około 2000 dzieci w wieku od jednego roku do pięciu lat. Stwierdzono, że wśród dzieci zaszczepionych przeciw malarii liczba infekcji była o 37% niższa niż wśród niezaszczepionych. Wykazano, że szczepionka zmniejszyła o 65% liczbę zachorowań o ciężkim przebiegu.

Ogólnym wnioskiem z tych testów była obserwacja, że szczepionka RTS,S/AS02D jest bezpieczna i dobrze tolerowana oraz może powodować powstawanie przeciwciał przeciwko malarii u niemowląt z wiejskich obszarów Mozambiku. Stwierdzono jednak, że pojawienie się odporności na malarię silnie zależy od zdolności danego organizmu do produkcji przeciwciał, stąd szczepionka może okazać się mało skuteczna na skalę masową. Mimo to, osiągnięte wyniki świadczą już o pewnym sukcesie, gdyż według specjalistów pierwszym krokiem na drodze do zmniejszenia śmiertelności wśród dzieci chorujących na malarię byłoby przekształcenie jej w chorobę mniej agresywną, np. typu lekkiej grypy.

W obecnym stadium badań nad tą szczepionką można przyjąć, że jest ona dodatkowym środkiem ochrony, obok takich metod zapobiegania malarii jak moskitiery oraz insektycydy. Badania mające na celu poprawę sku-

teczności szczepionki RTS,S/AS02D wymagają czasu i środków finansowych.

Istnieje również inna koncepcja co do źródła skutecznej szczepionki, według której głównym jej składnikiem byłyby sporozycy naświetlone promieniowaniem γ . Jak stwierdzono, tak spreparowane sporozycy dostając się do krwi nie wywołują infekcji, ale mogą sprowokować organizm ludzki do wytworzenia obronnych przeciwciał. Wstępne badania nad taką szczepionką dały obiecujące wyniki, ale zostały zarzucone ze względu na żmudną i kosztoclonną procedurę otrzymywania sporozyców z organizmów komarów zarażonych malarią, po ich naświetleniu odpowiednim promieniowaniem. Prawdopodobnie badania te zostaną wkrótce wznowione.

Jak podaje tygodnik *Nature* (wersja online z 27 lutego 2008 roku), ostatnio na cele walki z malarią w krajach afrykańskich zostały przeznaczone duże środki finansowe rzędu miliarda dolarów, pochodzące z fundacji międzynarodowych takich jak Światowy Fundusz do Walki z AIDS, Gruźlicą i Malarią (*Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria*), oraz prywatnych, między innymi z Fundacji Melindy i Billa Gates'ów. Zakłada się, że pozwolą one na znaczne zmniejszenie, być może dwukrotne, liczby zachorowań na malarię. Realizacja tego celu jest bardzo trudna w warunkach afrykańskich (ubóstwo, duże odległości, brak informacji o sposobach zapobiegania i leczenia) i wymaga wielkiego wysiłku całego społeczeństwa.

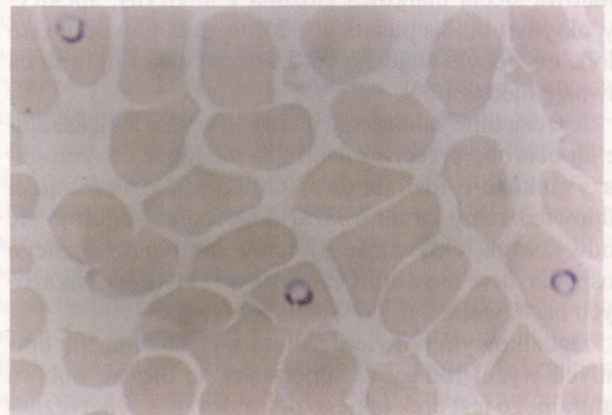
Warunkiem powodzenia akcji „wykorzenia malarii” jest również dobór takich insektycydów do impregnacji moskitier i leków przeciw malarii, na które komary i pasożyty nie wytworzyły jeszcze oporności. Obecnie jako najskuteczniejszy insektycyd stosuje się pyretroid, a jako lek — artemizynę. Konieczne jest jednak stałe monitorowanie przejawów oporności na te środki, a także pojawiania się ewentualnych ich „podróbek” produkowanych przez fałszerzy leków.

Diagnostyka laboratoryjna

Jak można stwierdzić, że dana osoba jest chora na malarię? Jest to problem nie do końca rozwiązany. Podstawowym kryterium jest obecność zarodków zimnicy we krwi, nie jest to jednak kryterium wystarczające. U wielu ludzi, narażonych na infekcję przez kilka lat rozwija się nabyta odporność na tę chorobę. U tych osób, choć są one nosicielami pasożytów, mogą nie występować objawy malarii. Określenie stopnia parazytemii może być pomocne, gdyż im jest on wyższy tym większe prawdopodobieństwo, że rzeczywiście stwierdzenie malarii jest diagnozą właściwą. Stopień parazytemii również nie stanowi jednak kryterium absolutnego. Najbardziej oczywistym objawem malarii są cykliczne stany gorączkowe o charakterystycznym przebiegu. Zawsze należy rozważyć malarię jako potencjalną przyczynę gorączki u pacjentów zamieszkujących strefę tropikalną. Z drugiej strony, zbyt często uważa się, że gorączka jest wywołana zimnicą, bez uwzględnienia alternatywnej diagnozy i niepotrzebnie zapisuje się pacjentowi leki przeciwmalarialne.

Obecnie za „złoty standard” stosowany w laboratoryjnej diagnostyce malarii uważa się mikroskopowe badanie grubo- i cienkowarstwowych barwionych rozmazów (tzw. filmów) krwi na płytce szklanej. Na przykład w Indiach rocznie bada się prawie 100 milionów filmów krwi. Gruby film krwi, utworzony przez kroplę krwi, z której na płytce szklanej usunięto hemoglobinę został wprowadzony przez Rossa i Thompsona w 1910 roku. W takim filmie znajduje się do 20 warstw czerwonych krwinek na małej powierzchni, co daje ponad dziesięciokrotny wzrost czułości oznaczenia w porównaniu z cieniem filmem, ale otrzymanie wiarygodnych wyników badania grubego filmu wymaga większej wprawy. W metodzie grubego filmu 100 mikroskopijnych pól obserwowanych w oleju immersyjnym zawiera w sumie 0,1–0,2 μ l krwi. Doświadczony technik może wykryć w grubym filmie zaledwie pięć pasożytów w jednym mikrolitrze krwi, co odpowiada infekcji 0,0001% czerwonych krwinek pacjenta. W filmie cieniowym liczba ta wynosi 100 pasożytów w jednym mikrolitrze krwi. W rutynowych diagnostycznych testach na obecność zarodków w krwi pacjenta przygotowuje się cztery grube i cztery cienkie filmy krwi i barwi je metodą Giemsa (ryc. 4). Próbkę krwi muszą być pobrane w różnym czasie, gdyż w przypadku *Plasmodium falciparum* wszystkie pasożyty w późniejszych stadiach rozwoju mogą znajdować się poza krwią peryferyjną. Jeśli podejrzewa się u pacjenta malarię tropikalną, rozmazy krwi powinny być badane w odstępach czasu od 6 do 12 godzin przez przynajmniej dwa dni. Dla zapewnienia optymalnego przebiegu badań próbki krwi powinno się pobierać, gdy temperatura pacjenta wzrasta.

Malaria wywołana przez *Plasmodium falciparum* powinna być traktowana jako zagrożenie życia, z czego wynika, że szybkie wykrycie i identyfikacja czynnika chorobotwórczego wraz z określeniem gatunku pasożyta są konieczne dla podjęcia decyzji o odpowiednim leczeniu i terapii wspomagającej.



Ryc. 4. Krwinki czerwone zakażone *Plasmodium falciparum* (metoda „cienkiego filmu”); widoczne trofozoity w formie pierścieni o niebieskawej barwie — powiększenie 3000 \times . Mikrofot. E. Hempelmann

Liczbę pasożytów obecnych w jednym mikrolitrze krwi oblicza się zakładając, że liczba czerwonych krwinek w tej objętości wynosi 8000. Wystarczy więc pomnożyć przez 40 liczbę pasożytów, zauważonych w

momencie zarejestrowania pod mikroskopem dwustu krwinek, aby oszacować liczbę pasożytów w jednym mikrolitrze krwi.

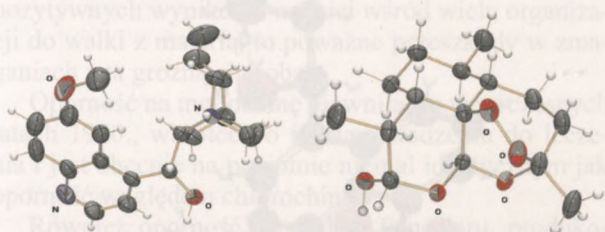
Leczenie

Malaria jest chorobą uleczalną, jeśli zastosuje się odpowiednią i szybko działającą metodę kuracji. Pierwszymi skutecznymi środkami przeciw malarii były produkty pochodzące z ogromnych zapasów świata roślinnego: kora drzewa chinowego z Ameryki Południowej i napary z liści ziola *Artemisia annua* rosnącego w Chinach (ryc. 5, 6). Od XVII wieku chinina służyła również jako środek profilaktyczny. Opracowanie takich leków jak chinakryna, chlorochina i primachina w XX wieku zredukowało stosowanie chininy, jako środka terapeutycznego o zbyt licznych działaniach ubocznych.



Ryc. 5. Rośliny dostarczające leków przeciwmalarycznych: drzewo chinowe *Cinchona calisaya* (źródło: http://species.wikimedia.org/wiki/Cinchona_calisaya) i chiński piołun *Artemisia annua*, bylica roczna (zdjęcie udostępnione przez Kenyamed — NGO)

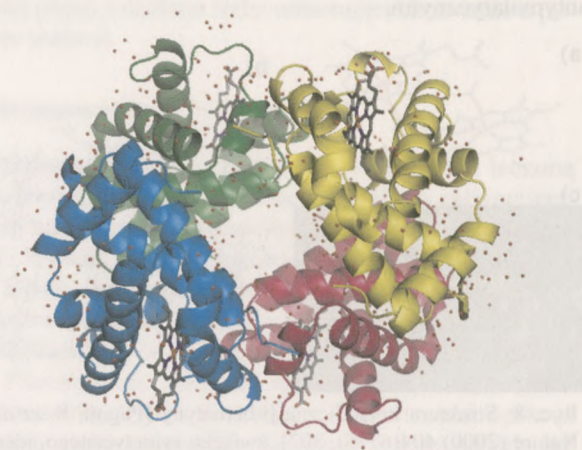
Współczesne poglądy na sposób działania leków przeciwmalarycznych opierają się na wynikach badań procesów zachodzących w erytrocytach zakażonych zarodźcami zimnicy.



Ryc. 6. Leki przeciwmalaryczne pochodzenia roślinnego: chinina i artemizyna. Rysunek wykonany na podstawie danych strukturalnych, otrzymanych metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach w Zakładzie Krystalochemii i Krystalofizyki Wydziału Chemii UJ

W czasie swojego cyklu życiowego w krwince pasożyt z gatunku *Plasmodium falciparum* konsumuje do 80% hemoglobiny gospodarza na drodze sekwencyjnych lub niesekwencyjnych procesów metabolicznych. W organizmie przeciętnego chorego na malarię, w którego układzie krwionośnym cyркуluje 750 g hemoglobiny, a pasożyty zajmują 20% czerwonych krwinek (w medycynie określa się ten stan jako 20% parazytemię),

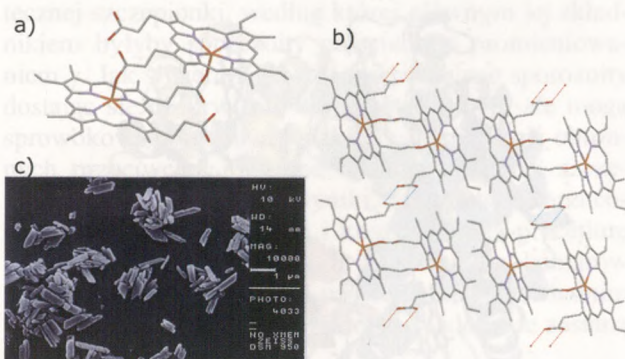
aż 100 g hemoglobiny może ulec rozkładowi w okresie, gdy pasożyty znajdują się w stadium trofozoitów.



Ryc. 7. Cząsteczka hemoglobiny z wyróżnioną grupą prosteczną: hemem. Rysunek wykonany za pomocą programu PyMOL (wersja 0.99rc6) na podstawie danych strukturalnych dla ludzkiej deoksyhemoglobiny, zaczerpniętych z PDB (*Protein Data Bank*): numer identyfikacyjny struktury: 1A3N [Tame J.R., Vallone B. *Acta Crystallogr.* (2000) Sect.D 56: 805–811]. Cztery podjednostki globiny są zaznaczone za pomocą czterech kolorów: żółtego, zielonego, niebieskiego i amarantowego. Czerwone punkty oznaczają cząsteczki wody

Hemoglobina jest chromoproteiną składającą się w około 94% z globiny i w 6% z hemu (około 18 mM w erytrocycie ludzkim) (ryc. 7). Globina jest rozkładana na aminokwasy, których część jest wykorzystywana w ogólnych metabolicznych procesach pasożytów. Hemoglobina jest więc z jednej strony niezbędna dla pasożytów, z drugiej strony stanowi jednak źródło niebezpiecznego dla nich hemu. Hem, uwolniony ze swojej „białkowej klatki”, utlenia się do toksycznej formy (zwanej hematyną) zawierającej żelazo na trzecim stopniu utlenienia. Zapoczątkowuje to łańcuch reakcji, w którym tworzy się nadtlenuk wodoru oraz różne rodnikowe formy tlenu, zdolne do niszczenia błon komórkowych oraz do inhibicji wielu enzymów. Gdyby pasożyt gromadził te niebezpieczne pozostałości konsumowanej przez siebie hemoglobiny w swojej wakuoli pokarmowej (organella pasożyta, w której odbywa się trawienie pokarmu i z której, po okresie magazynowania, wydalone są niestrawione resztki; zajmuje 3–5% objętości zarażonego erytrocytu), wkrótce osiągnęłyby one poziom 200–500 mM. W związku z tym, aby przeżyć, zarodek musi zastosować skomplikowane mechanizmy adaptacyjne, do których należy użycie odpowiednich enzymów kontrolujących „stres oksydacyjny” oraz detoksykacja polegająca na usuwaniu wolnego hemu, czyli toksycznej wolnej ferriprotoporfiryny IX (Fe(III)PPIX). Detoksykacja ta sprowadza się do samoorganizacji cząsteczek Fe(III)PPIX, na drodze biokryształizacji, w nieszkodliwy dla pasożyta pigment malarii zwany hemozoiną (HZ) (ryc. 8). Ten fizykochemiczny proces biokryształizacji jest bardzo interesujący dla malariologów, gdyż najbardziej skuteczne leki przeciwmalaryczne, są, według współczesnych poglądów, jego inhibitorami. Do tych leków należy, stosowana przez ponad 40 lat, chlorochina (CQ, ryc. 9), która pod względem efektywności przewyższa większość kiedykolwiek wynalezionych środków stosowanych przeciw

paszytom. Inne 4-aminochinoliny, stosowane jako schizontocydy, są również najtańszymi w produkcji lekami antymalarycznymi.



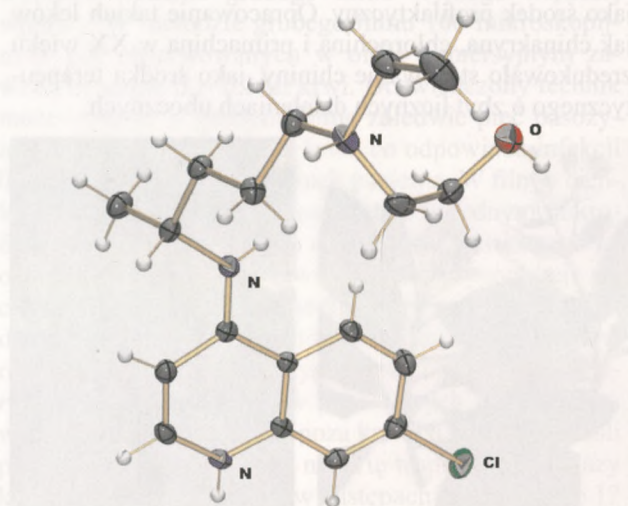
Ryc. 8. Struktura krystaliczna β -hematyny [Pagola S. *et al.*, Nature (2000) 404(6775), 307], związku syntetycznego, identycznego z hemozoiną: (a) dimer β -hematyny; (b) fragment struktury kryształu; linie przerywane oznaczają międzycząsteczkowe wiązania wodorowe, (c) kryształy hemozoiny (pigmentu malarii). Mikrofot. E. Hempelmann

W Afryce zachodniej, gdzie lokalne szczepy pasożytów malarii są szczególnie złośliwe, zaleca się obecnie stosowanie meflochiny (nazwa handlowa Lariam, ryc. 10), jako leku profilaktycznego, pomimo jej niepożądanych efektów psychologicznych występujących u niektórych podatnych osób. Jest to jednak lek drogi i z tego względu nieosiągalny do ogólnego użycia w Afryce tropikalnej.

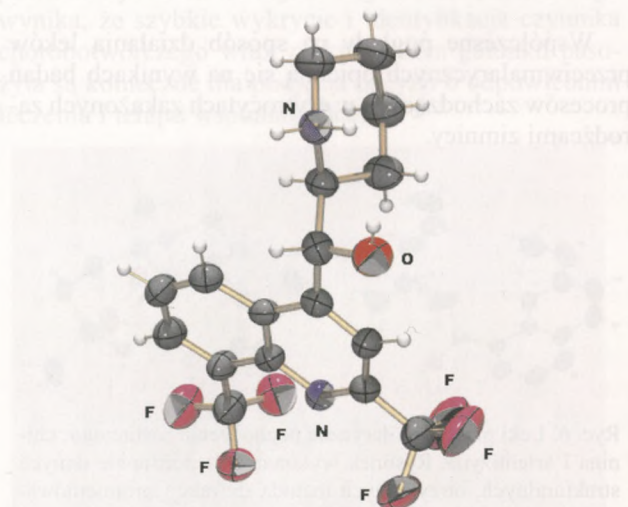
Wyciągi z rosnącej w Chinach rośliny *Artemisia annua* (w języku chińskim Qinghaosu) zawierające artemizynę, która jest związkiem niespokrewnionym chemicznie z chininą, charakteryzują się skutecznością sięgającą ponad 90%. Lek ten działa zabójczo na pasożyty w ich stadium erytrocytarnym i nie wykazuje aktywności przeciw gametocytom, czy sporozoitom. Leki, które, tak jak artemizyna, zawierają mostek nadtlenkowy O-O, reagują z hemem i ulegają chemicznej redukcji przez jony żelaza (II). Redukcja ta polega na zerwaniu wiązania między atomami tlenu w „mostku” nadtlenkowym. Prowadzi to do tworzenia wolnych rodników, tzw. reaktywnych form tlenu (RFT), podlegających różnym przemianom chemicznym, w wyniku których powstają reaktywne cząsteczki zdolne do alkilacji składników komórki pasożyta i w konsekwencji — do jego śmierci.

Mechanizm działania przeciwmalarycznego takich związków antagonistycznych względem kwasu foliowego, jak pyrimetamina, proguanil i sulfadoksyna (ryc. 11) jest dobrze znany. Polega on na inhibicji reduktazy dihydrofolianowej i syntetazy tymidylanowej, enzymów kluczowych dla syntezy deoksytymidyny. Enzym zarodźca jest znacznie bardziej wrażliwy na działanie tych leków niż enzym ssaków. Pojawiającą się oporność pasożytów na działanie tych leków można wytłumaczyć punktowymi mutacjami reduktazy dihydrofolianowej, które polegają na zmianach w pozycjach 108, 51 i 59 tego białka pasożyta. Mutacje takie występują coraz częściej w afrykańskich szczepach *Plasmodium*, podczas gdy pasożyty z południowo-wschodniej Azji często wykazują mutację również w pozycji 164 tego

enzymu. W celu utrudnienia pasożytom tworzenia mutacji, a tym samym zwiększenia efektywności leczenia, często stosuje się obecnie kombinacje związków paszytobójczych. Wśród rodziny „kominowanych” leków hamujących syntezę kwasu foliowego najczęściej stosowana jest kombinacja sulfadoksyny z pyrimetaminą, znana pod nazwą handlową Fansidar. Lek ten ma wysoką skuteczność na dużych obszarach Afryki. Podobne kombinacje obejmują sulfonamidy i sulfony, działające na drodze inhibicji syntetazy dihydroptydynowej oraz pyrimetaminę i biguanidyny, działające przez inhibicję reduktazy dihydrofolianowej.

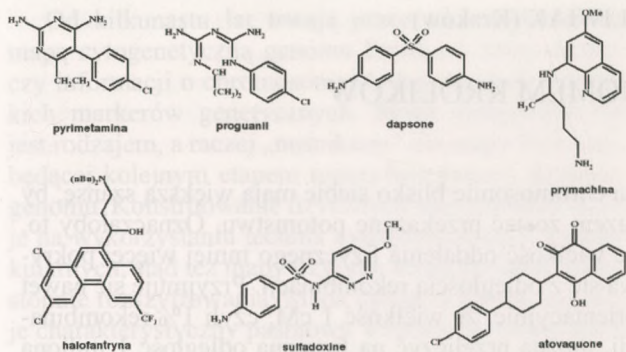


Ryc. 9. Cząsteczka hydroksychlorochiny. Rysunek wykonany na podstawie danych strukturalnych, otrzymanych metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach w Zakładzie Krystalochemii i Krystalofizyki Wydziału Chemii UJ



Ryc. 10. Cząsteczka meflochiny. Rysunek wykonany na podstawie danych strukturalnych, otrzymanych metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach w Zakładzie Krystalochemii i Krystalofizyki Wydziału Chemii UJ

Primachina (ryc. 11) odgrywa dobrze zdefiniowaną, specyficzną rolę polegającą na wytrzebieniu zarodźców z gatunków *Plasmodium vivax* i *Plasmodium ovale* w stadium wątrobowym ich cyklu życiowego po leczeniu ostrej infekcji krwi z użyciem chlorochiny.



Ryc. 11. Inne leki syntetyczne o działaniu przeciwmalarycznym

Pasożyty malarii mają zdolność do gwałtownej ewolucji i ciągłej mutacji. Przykładem tego zjawiska jest wytworzenie oporności na chlorochinę przez niektóre szczepy *Plasmodium falciparum*. Na powstanie tej oporności złożyły się takie czynniki, jak: szerokie rozprzestrzenienie chlorochiny jako jedyne, „cudownego” leku, np. w postaci łatwo dostępnej w sprzedaży soli (np. w postaci siarczynu), w okresie walki z malarią w latach 1955–1965; jej nieograniczone stosowanie jako leku dostępnego bez recepty; nieodpowiednie dozowanie i zaopatrywanie się dużej liczby chorych w leki bez porady lekarza. Oporność *Plasmodium falciparum* na chlorochinę ujawniła się w późnych latach 50. ubiegłego wieku w różnych ogniskach choroby w Ameryce Południowej i Azji południowo-wschodniej, a w 1978 roku — w Afryce. Oporność *Plasmodium vivax* stwierdzono w 1989 roku. Zwiększona mobilność ludzi również w dużym stopniu przyczyniła się do rozprzestrzenienia się malarii na rozległe obszary geograficzne. Prawdopodobieństwo pojawienia się pasożytów opornych względem wszystkich dostępnych leków przeciwmalarycznych w najbliższej przyszłości można uważać za realne. Chlorochina jest tania, podczas gdy inne leki są drogie i większość zagrożonych pacjentów nie może sobie na nie pozwolić. Brak odpowiednich funduszy, pozytywnych wyników i nadziei wśród wielu organizacji do walki z malarią, to poważne przeszkody w zmaganiach z tą groźną chorobą.

Oporność na meflochinę ujawniła się we wczesnych latach 1980., wkrótce po jej wprowadzeniu do leczenia i jest obecnie na poziomie niemal identycznym jak oporność względem chlorochiny.

Również oporność względem Fansidaru, produkowanego przez firmę Hoffman la Roche, rozszerzyła się w krajach Afryki wschodniej do tego stopnia, że zamiast tego leku zaczęto wprowadzać kombinację Atovaquone/Dapsone (ryc. 11), produkowaną przez Glaxo Wellcome pod nazwą Malarone.

W malarii mózgowej stosuje się jako główną terapię zastrzyki dożylnie z chininy, choć oporność względem tego leku również wzrasta. Dalszy rozwój oporności afrykańskich szczepów zarodźców zimnicy według tego samego schematu, który dotychczas występuje w Azji południowo-wschodniej, grozi klęską na dużą skalę.

Znanym problemem na międzynarodowym rynku leków przeciwmalarycznych jest pojawianie się leków fałszywych, w tym zwłaszcza „podrabianej” artemizy-

ny. Gdyby wszystkie dostępne leki były autentyczne i odpowiednio dawkowane, można by uniknąć śmierci jednej piątej z miliona ludzi umierających rocznie z powodu malarii.

Podsumowanie

Malaria, choć jest chorobą rozpoznawaną i leczoną od wieków, ciągle nie poddaje się próbom całkowitego jej wykorzenienia lub choćby utrzymania nad nią kontroli. Wysiłki w kierunku poprawy tej sytuacji jednak nie ustają. Na całym świecie prowadzi się wielokierunkowe badania, obejmujące prace nad skutecznymi szczepionkami, a w związku z opracowaniem genu *Plasmodium*, oczekuje się sukcesów na tym polu. Jednocześnie trwają nieustające badania nad opracowaniem skuteczniejszych kombinacji istniejących już leków, a także, co jest oczywiste, nad opracowaniem nowych związków o efektywnym działaniu przeciwmalarycznym i minimalnych efektach ubocznych. W tym kontekście istotne jest również ostateczne wyjaśnienie mechanizmu działania istniejących już leków. W przypadku najistotniejszej w leczeniu malarii grupy leków chinolinowych zagadnienie to pozostaje do dziś nierozstrzygnięte. Ponieważ jednak wiadomo, że mechanizm ten obejmuje inhibicję biokryształizacji hemozyny i wynika najprawdopodobniej z bezpośredniego oddziaływania leku z cząsteczkami hematyny, nadzieje wiąże się z opracowaniem nowych inhibitorów tego procesu. Hem (bądź hematyna), jako cząsteczka niepodlegająca mutacjom, jest niezwykle atrakcyjnym targetem leków przeciwmalarycznych. Ponadto interesującą grupą związków przeciwmalarycznych są leki aktywne redoksoowo (prooksydanty), do których należy artemizyna i flawiny. Istnieją nadzieje na poszerzenie tej grupy leków o nowych przedstawicieli.

Poszukiwania nowych leków uwzględniają także nowe strategie działania przeciwarzodźcowego, m.in. poprzez inhibicję różnych enzymów pasożyta malarii. Istotne znaczenie ma tutaj rozwój proteomiki, która stanowi potężne narzędzie w efektywnym poszukiwaniu nowych białkowych receptorów potencjalnych leków.

We wszystkie działania mające na celu walkę z malarią, poza Światową Organizacją Zdrowia, zaangażowane są liczne ośrodki naukowe, a także fundacje wspierające badania naukowe oraz wolontariat działający wśród ludności zagrożonej malarią.

Wpłynęło: 20.04.2008

Dr Ernst Hempelmann, biochemik, pracował jako starszy wykładowca na Uniwersytecie Witwatersrand Medical School, Department of Pharmacology, Parktown, South Africa.

Dr Iwona Tesarowicz, krystalograf, pracuje w Katedrze Chłodziwa i Koncentratów Spożywczych Wydziału Technologii Żywności Uniwersytetu Rolniczego w Krakowie.
e-mail: iwona.tesarowicz@ar.krakow.pl

Prof. dr hab. Barbara J. Oleksyn, krystalograf, pracuje w Zakładzie Krystalochemii i Krystalofizyki Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.
e-mail: oleksyn@chemia.uj.edu.pl