

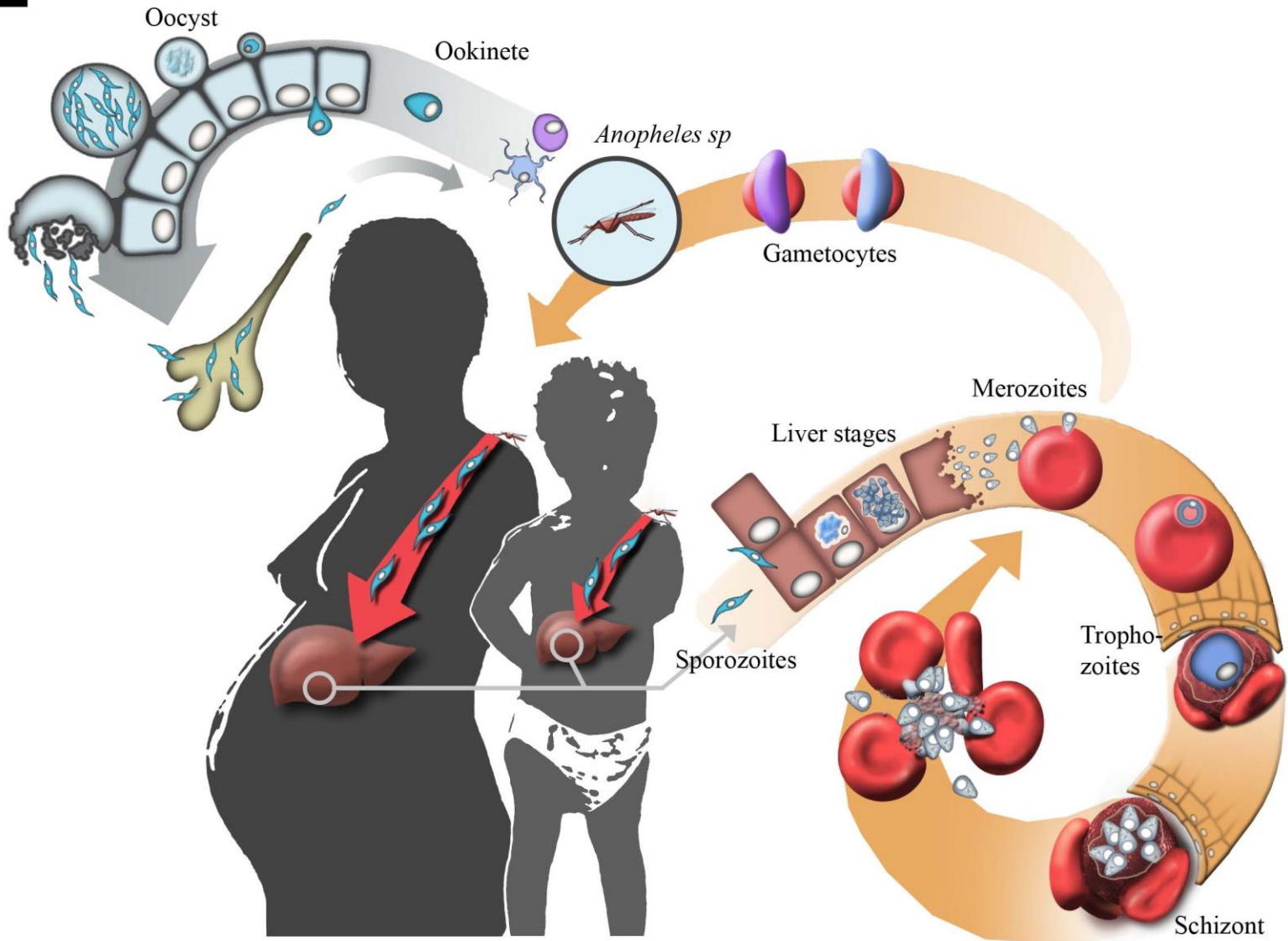


Malaria

Biologi och metabolism

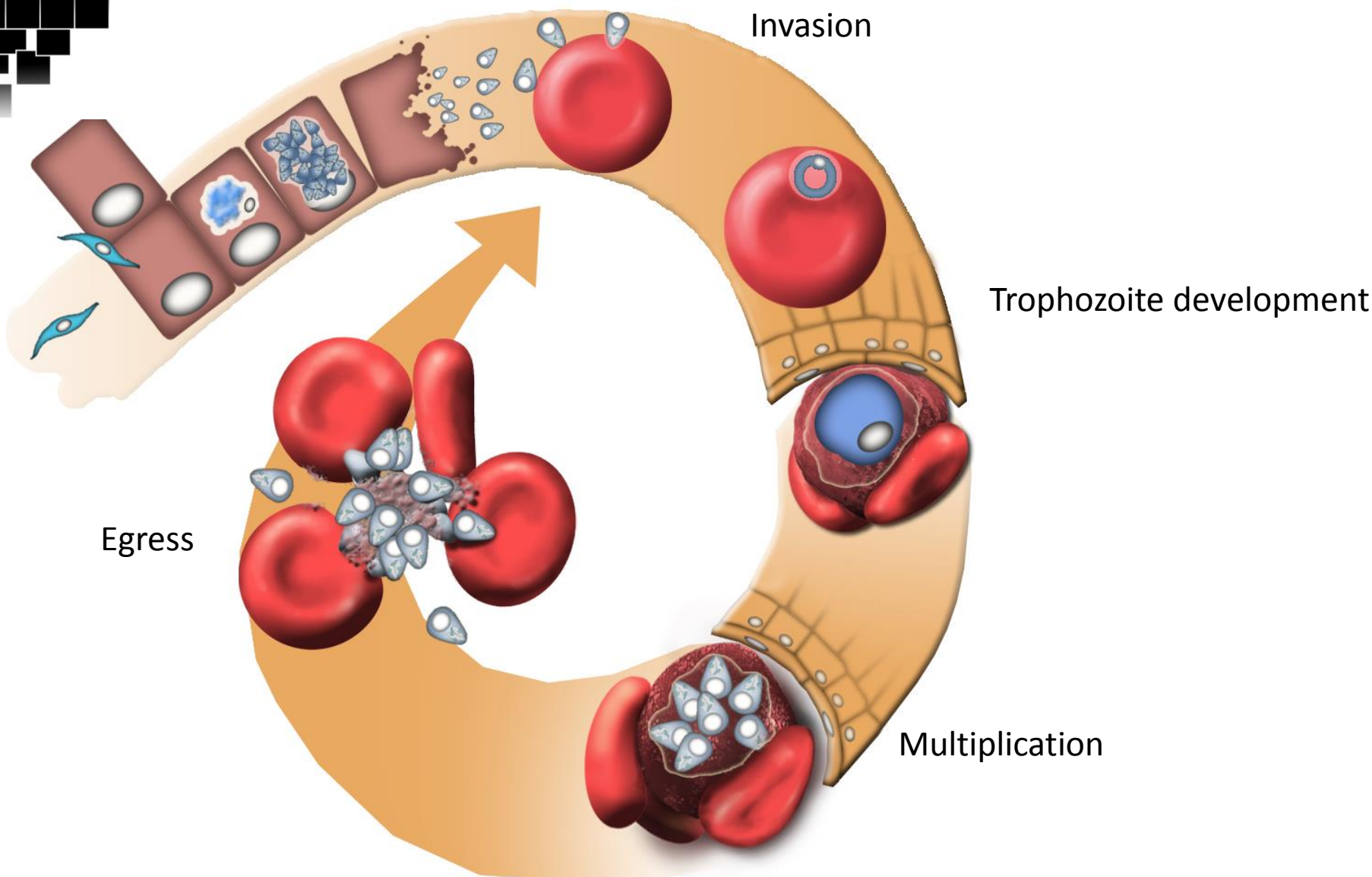
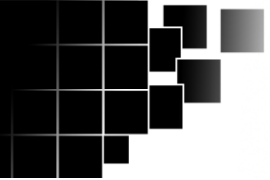
Johan Normark

Plasmodium spp livscykel



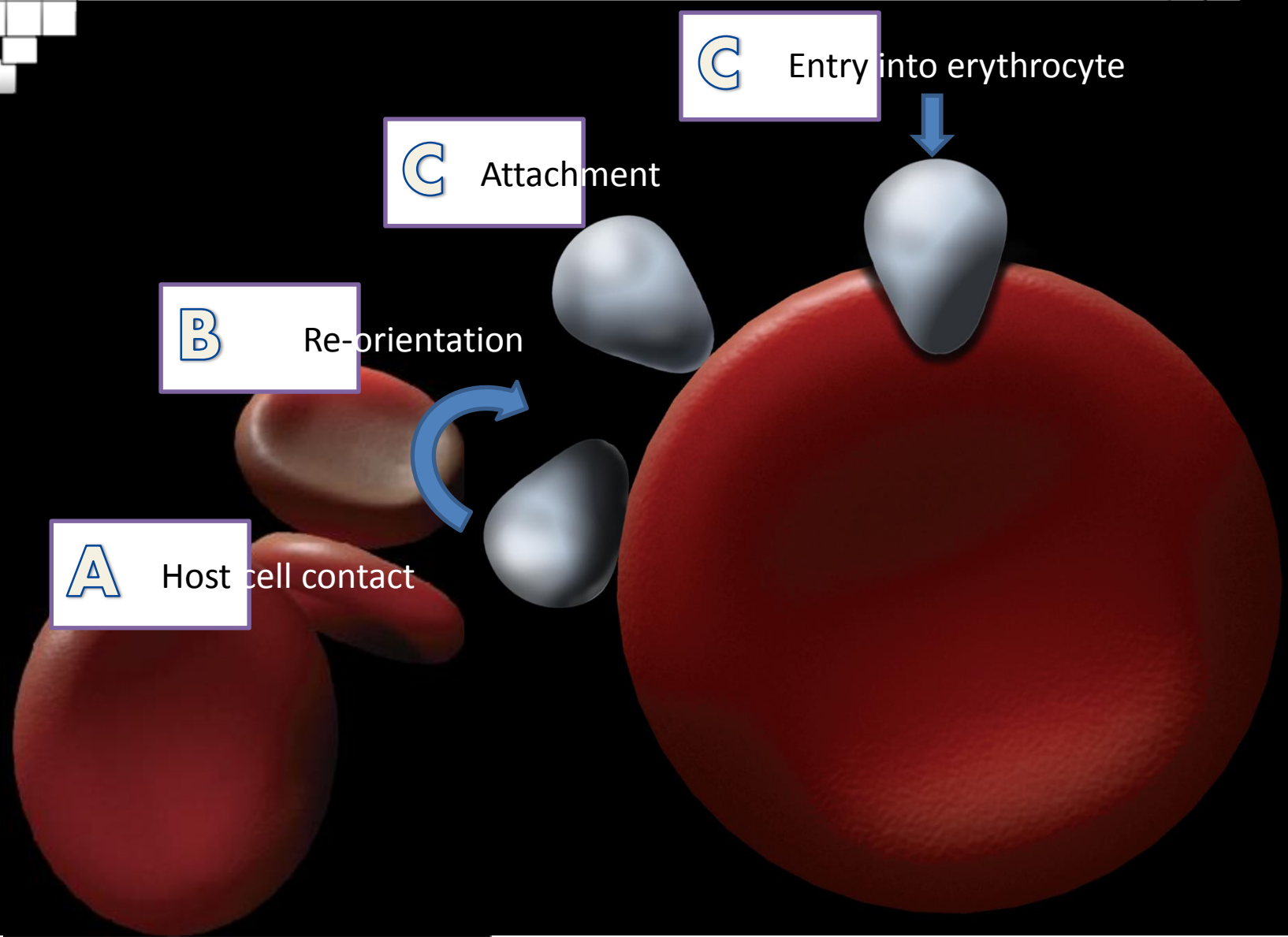
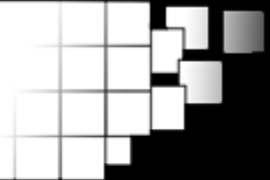


Erythrocytykeln



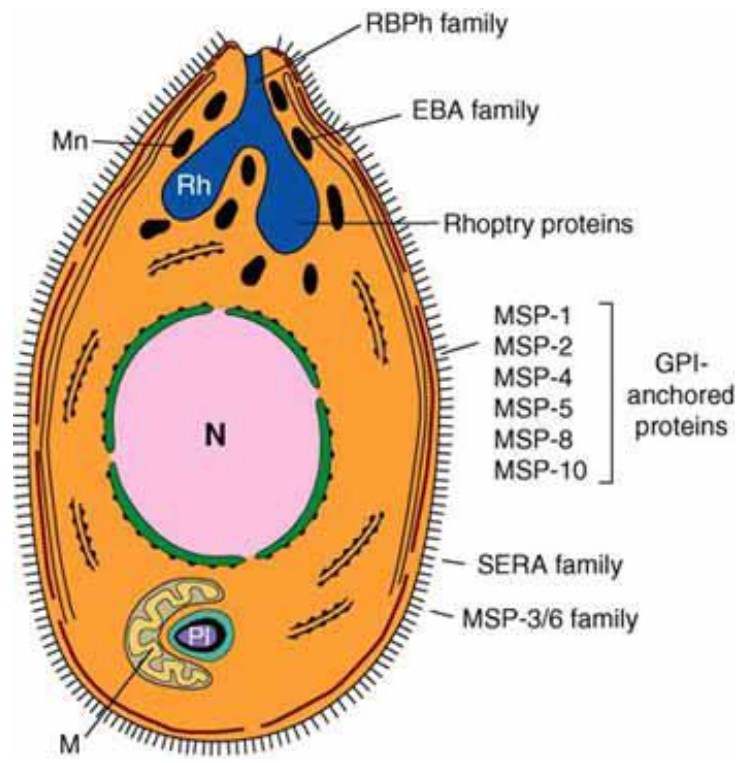
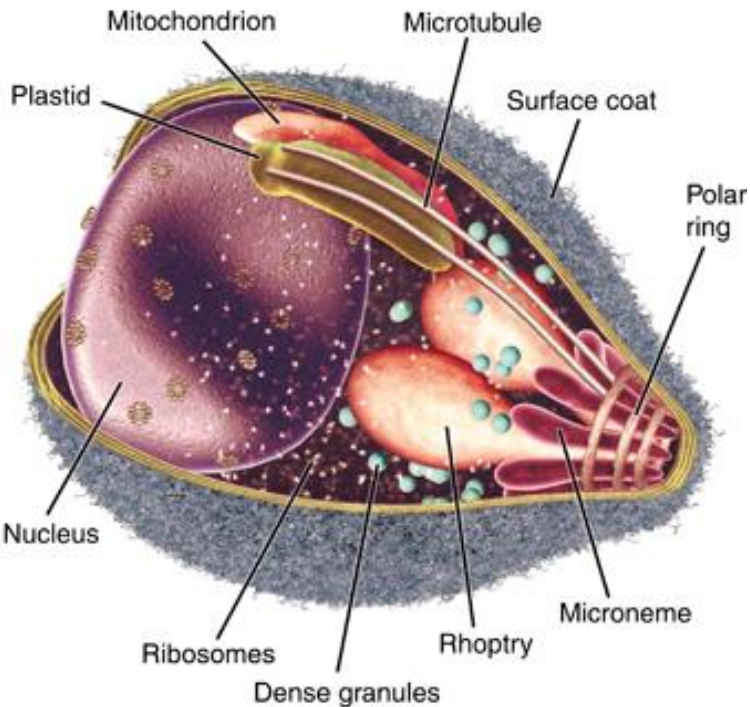
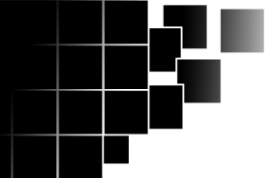


Invasionsstadien

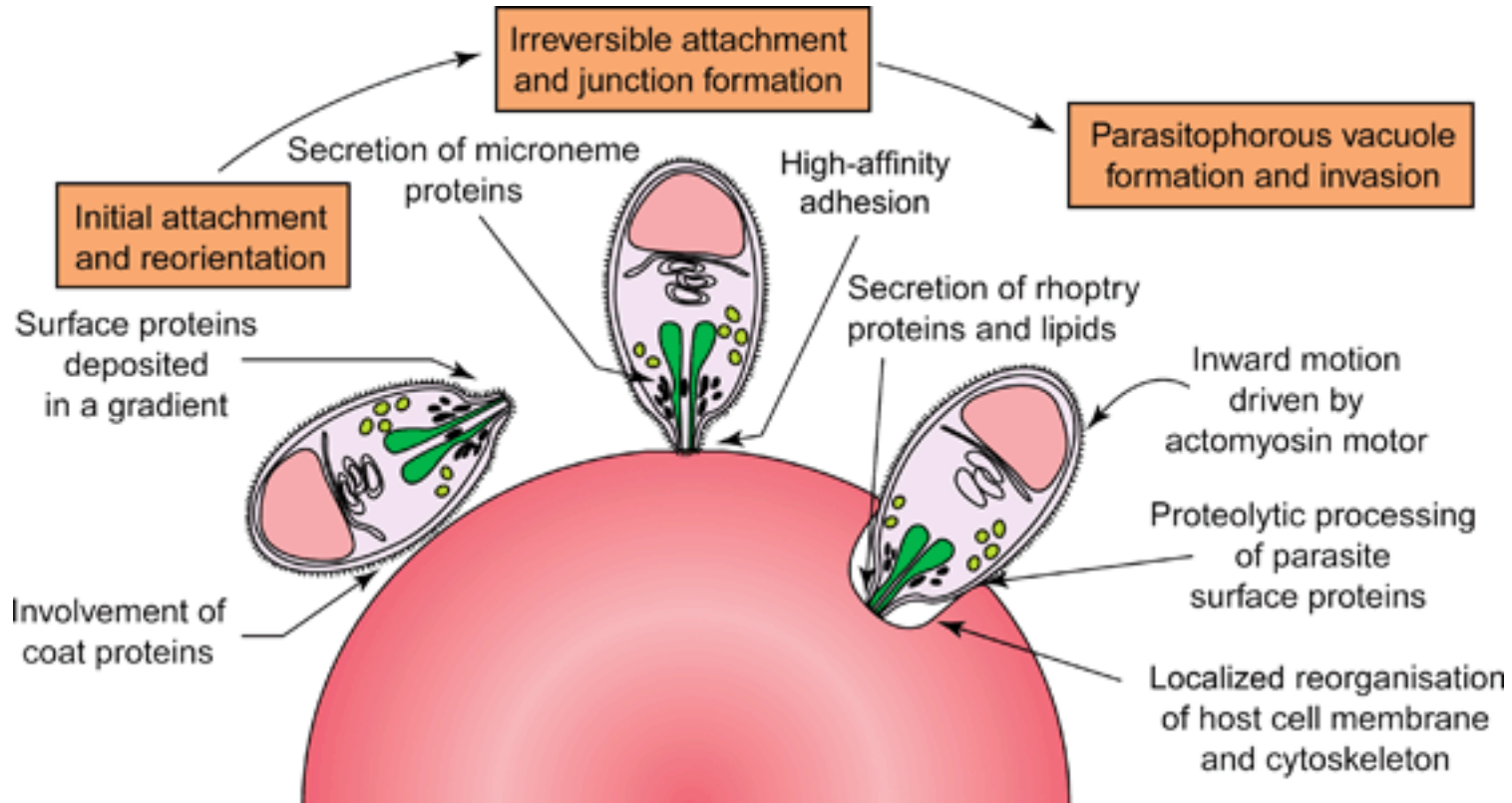




Merozoitens morfologi



Invasionsprocesser

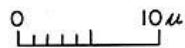
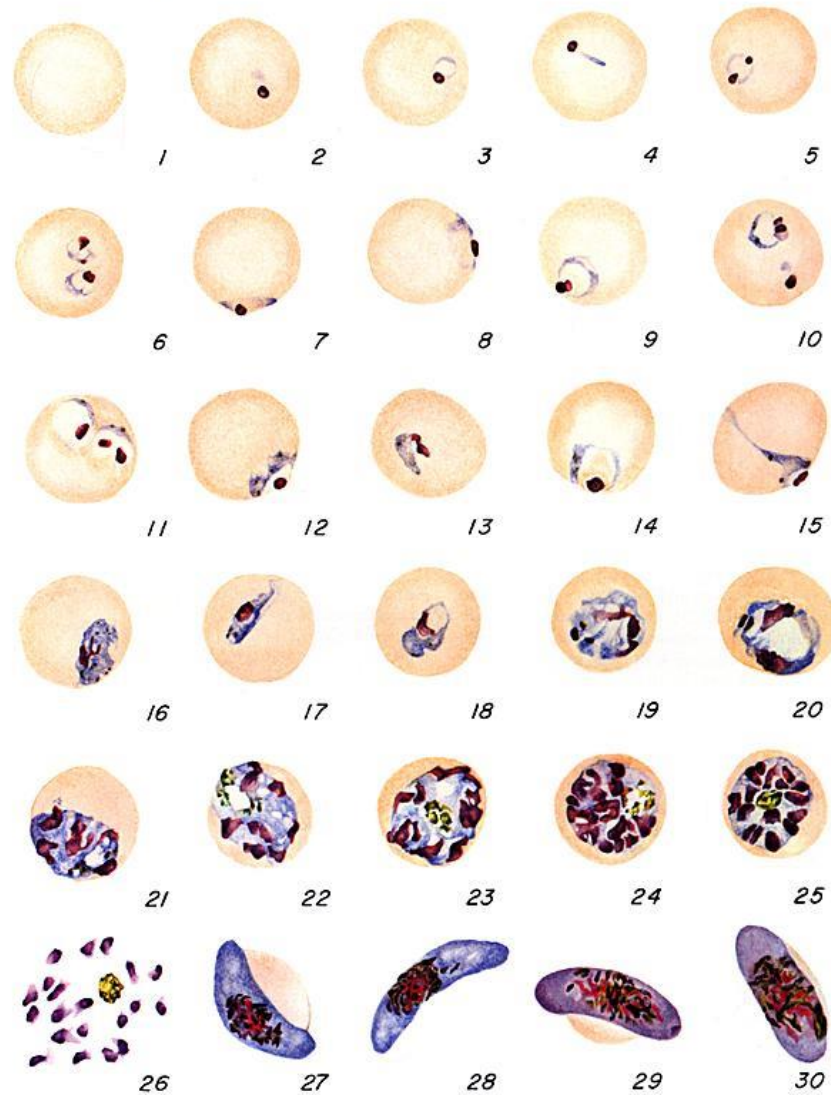


Utveckling i erythrocyten

Väl inne har den två huvudstadier
-trofisk fas
-replikativ fas

Parasiten modifierar den inre miljön så att den passar

Exempel:
Ökad membranpermeabilitet
-influx av nutrienter, små molekyler

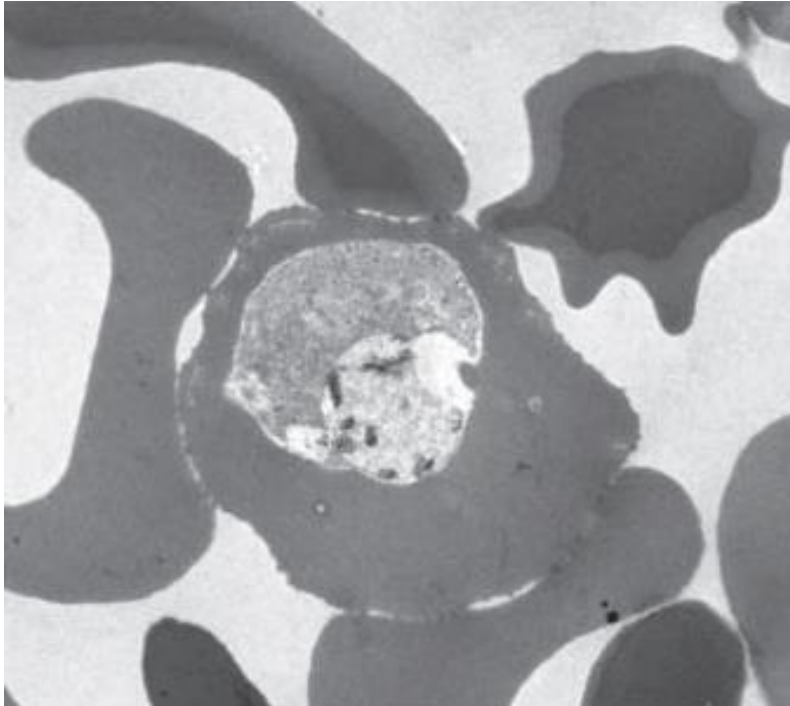


PLASMODIUM FALCIPARUM

J.H. Nicholson

Erythrocytstadiet – trofisk utveckling

Trofozoitens mognande kräver en hel mängd metabola processer och involverar exakt timing av genuttryck och tystande av gener.



Parasiten digererar hemoglobin och förvara Toxiskt hemozoin i matvacuolen

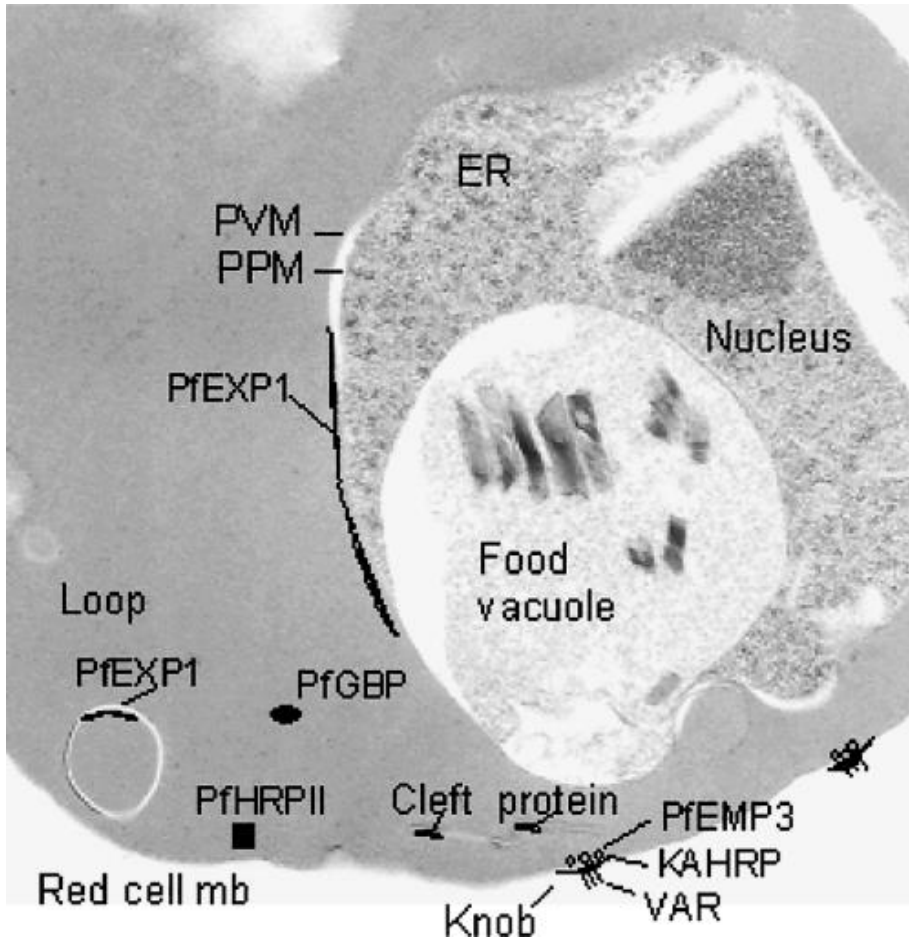
Bryter ned 80% av värdcellens Hb

Oxideras till to Fe(iii) haematin sparas som haemozoin (kristalliserade haem dimerer)

Aktiva och tidsmässigt kontrollerade metabola Program för att bygga strukturkomponenter

Erythrocytstadiet – trofisk utveckling

Proteintrafik



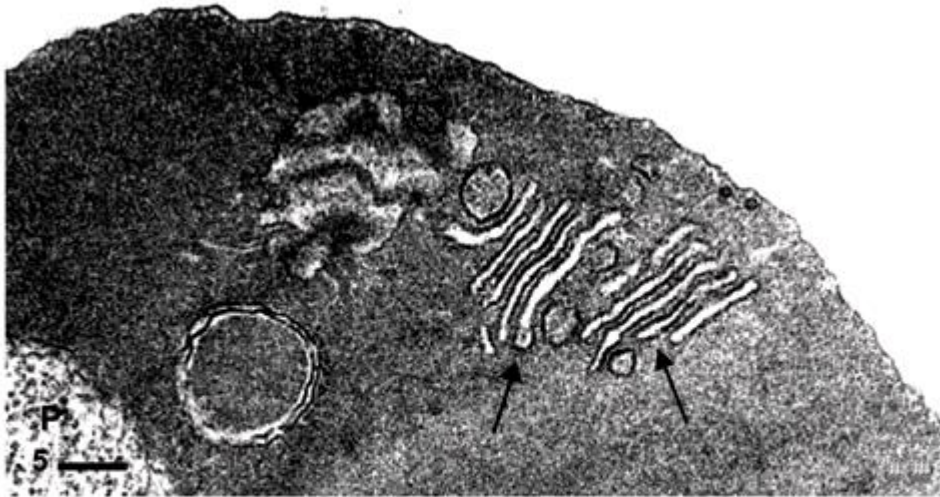
Intag av proteiner och nutrienter skickas genom parasitvakuolmembran och Interspatiet via kolesterolinnehållande aggregat av proteiner och lipider

Exporterade använder sig av dessa också.

Maurer's cleft proteiner - PEXEL

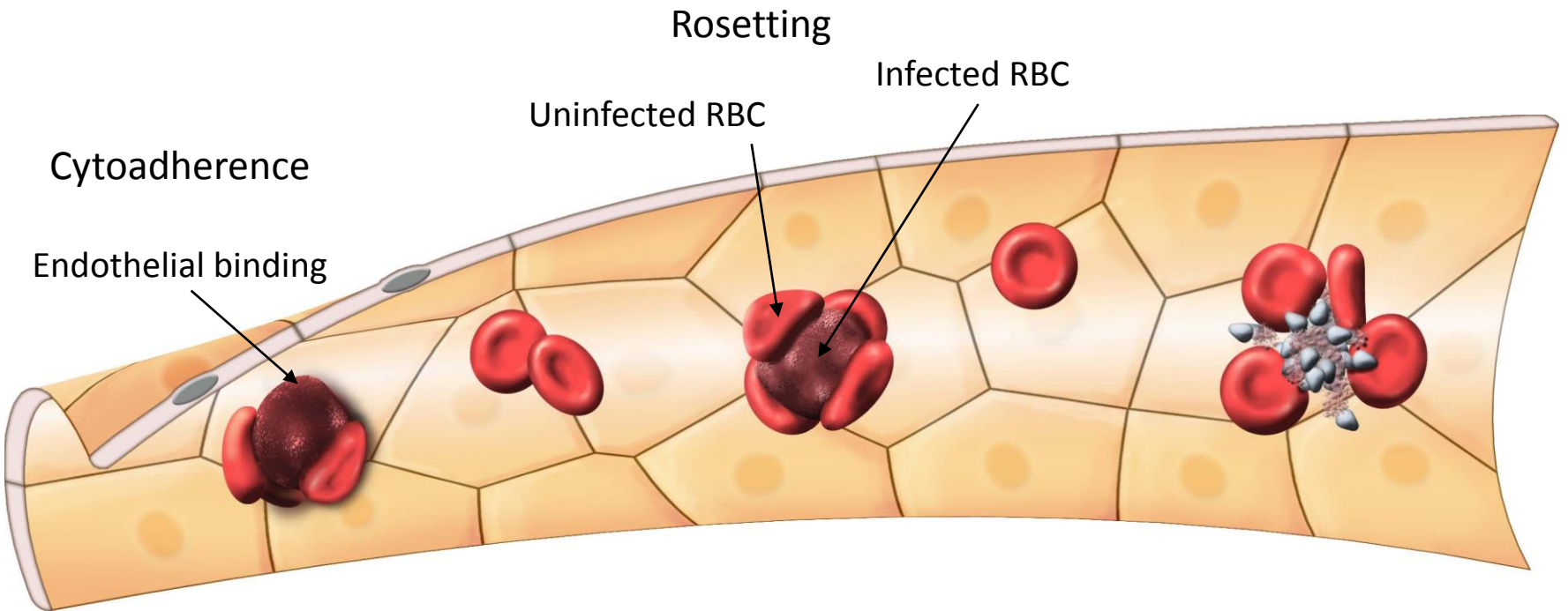
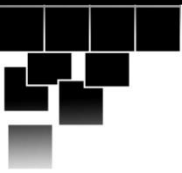
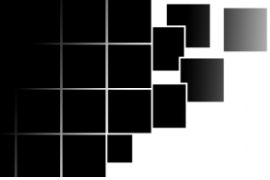
Parasiten etablerar ett tubulovesikulärt nätverk i cytoplasman i värdcellen, allt som ska genom märks med en signatursekvens

PEXEL/VTS – Plasmodium export element

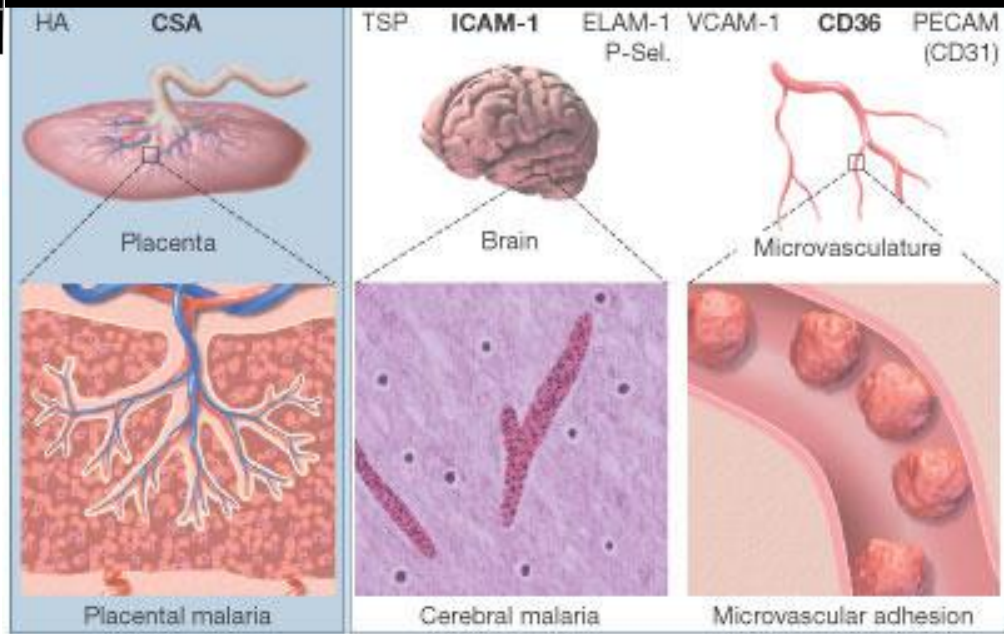




Sekvestrering



Antigenisk variation



CR1
HS-like GAGs, IgM, blood group A



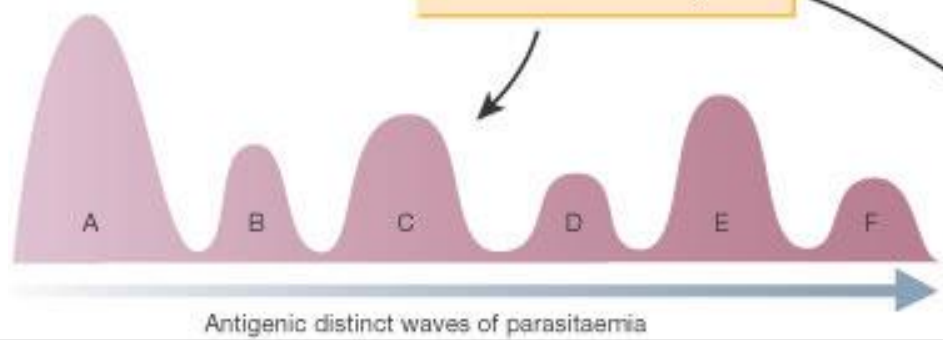
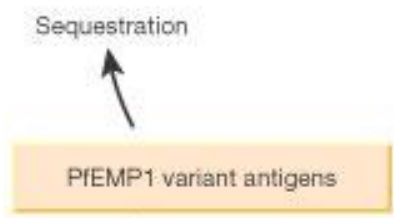
Rosetting



Clumping



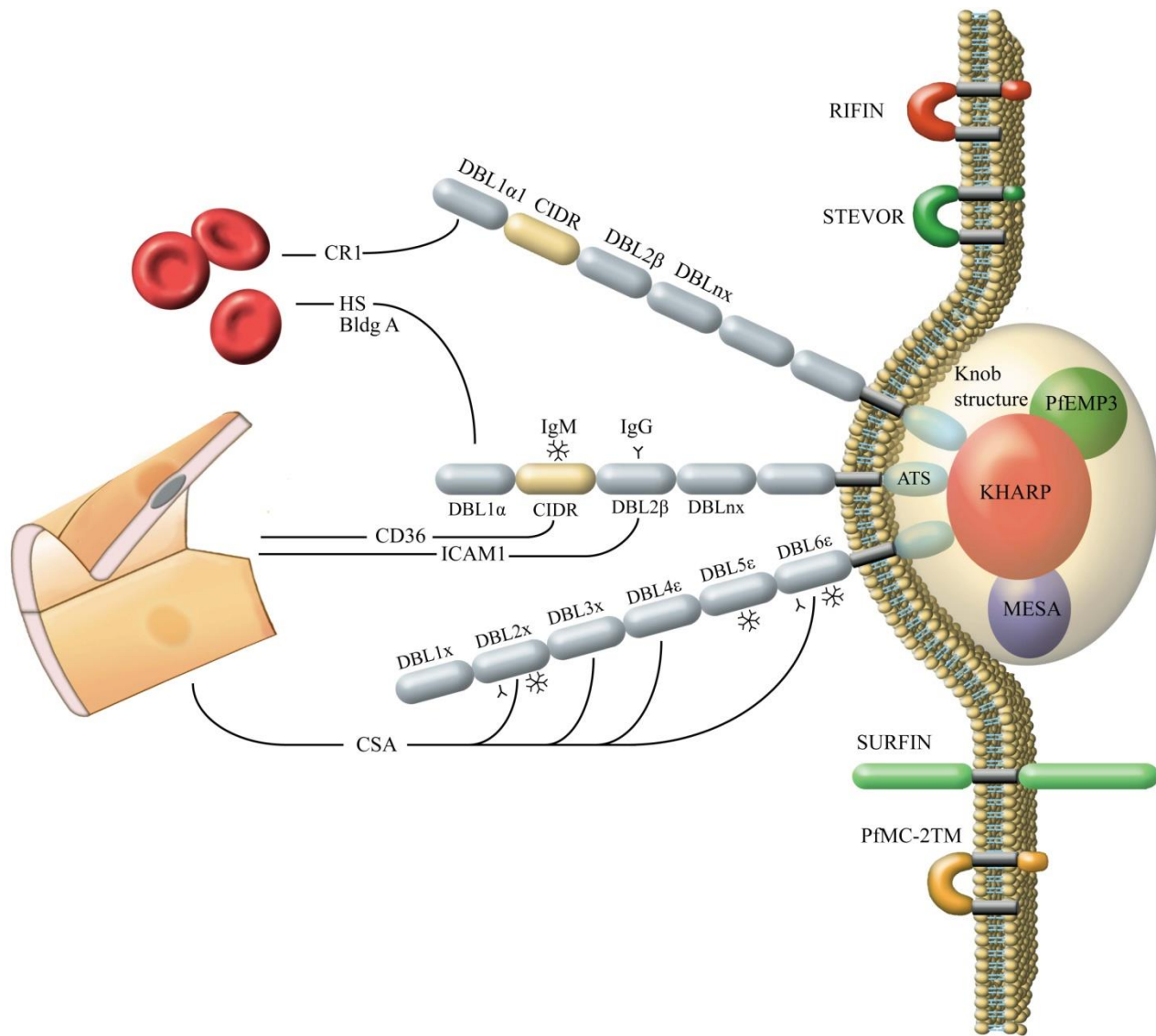
Dendritic cell





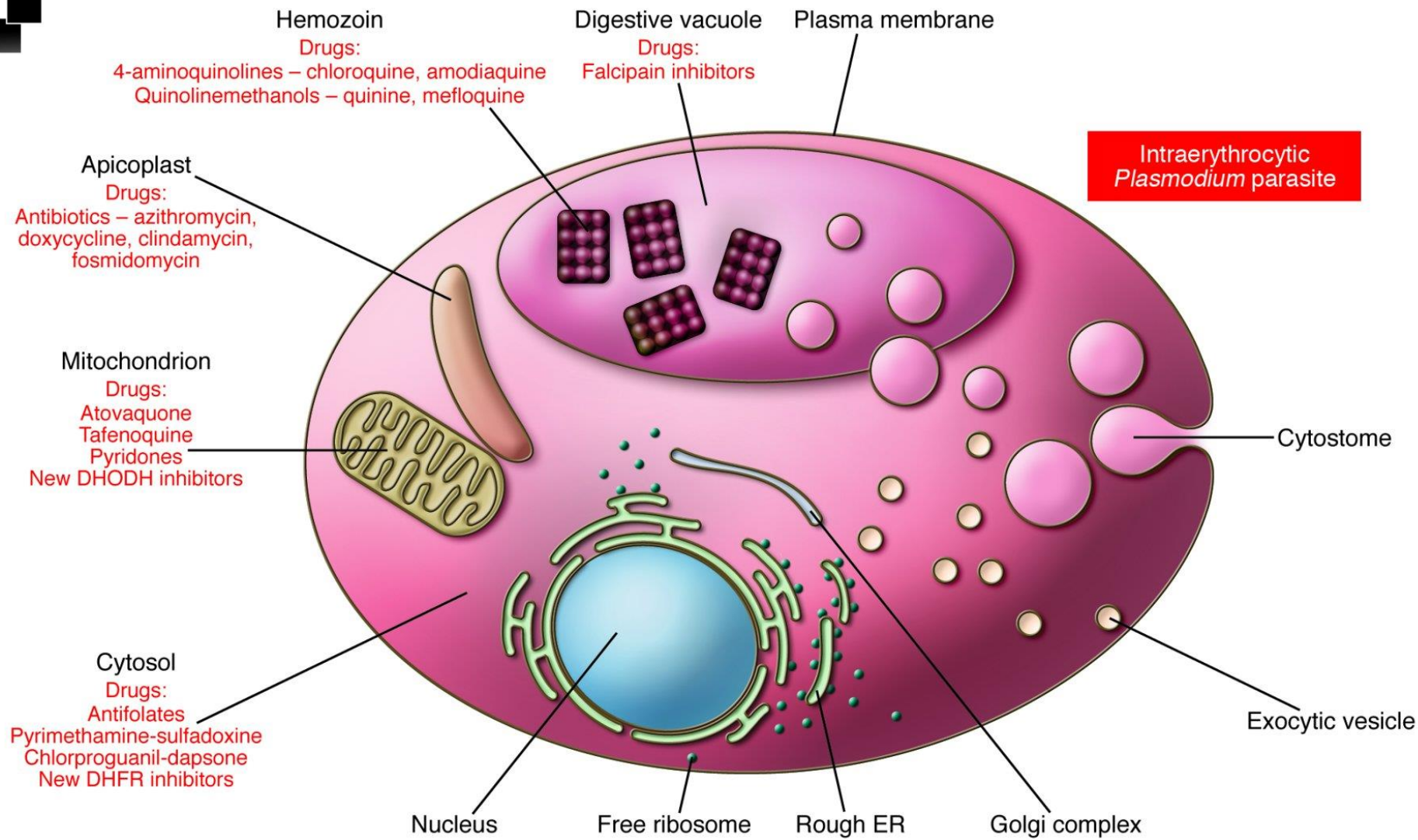
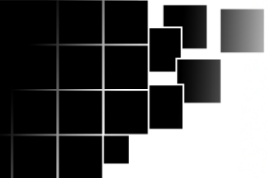
PfEMP1 – *P. falciparum* erythrocyte membrane protein 1

- PfEMP1 kudas av 60 var-geneer per parasitgenom
- Medierar bindning till yt-receptorer på endotel och RBC





Läkemedel - profylax





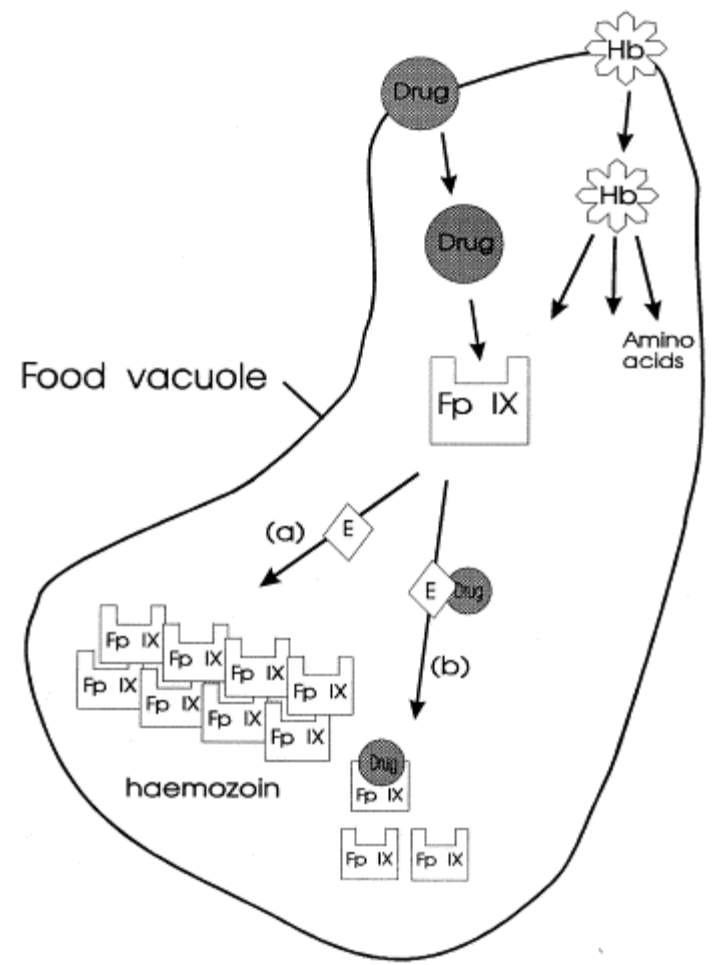
Klorokin

Target är ferriprotoporphyrin IX (FP), som faciliterar kristalliseringen av heme
Till hemozoin

Chloroquine blockerar polymeriseringen –
något oklart hur.

Klorokin blockerar de asexuella stadierna
("hemo-schizontocidal effect"). Funkar inte
på gametocyter och leverstadier

Ökad **resistens chloroquine** ses **ökad känslighet**
mot **mefloquine, varför?**



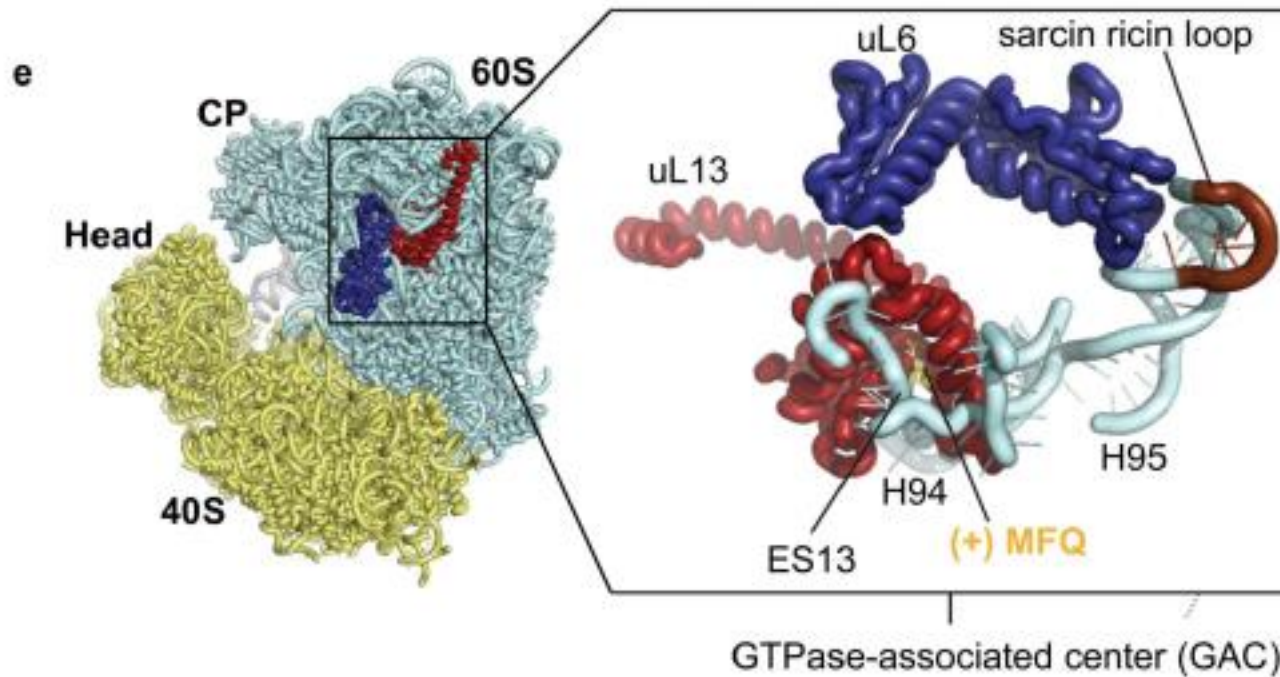


Mefloquine

Blockerar 80S subenheten I parasitens ribosom– relativt ny upptäkt (2017)

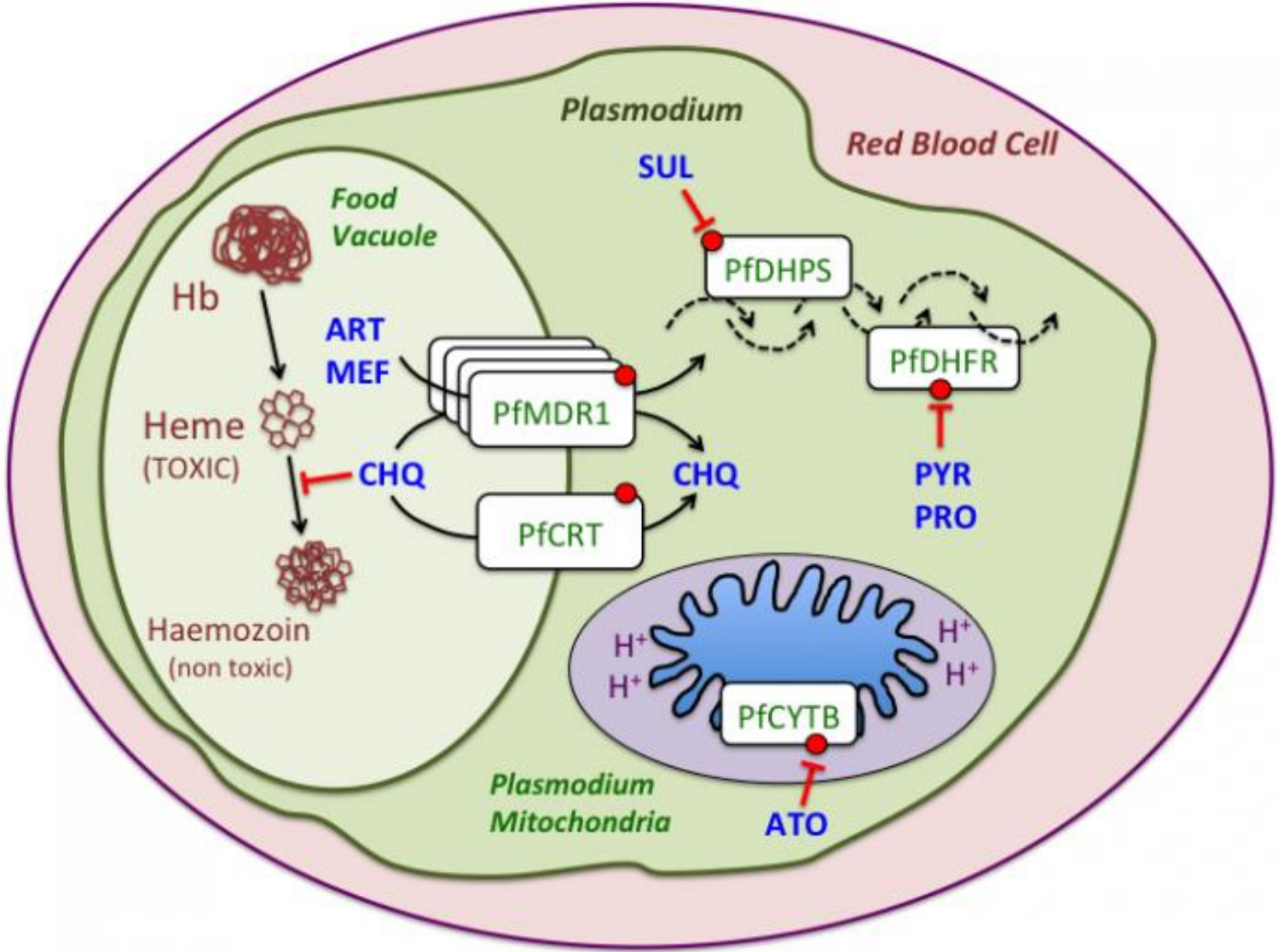
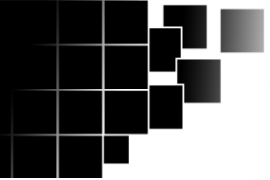
Helt ny verkningsmekanism.

Verkar inte a någon större effekt på heme inlagring





Verksamma sites



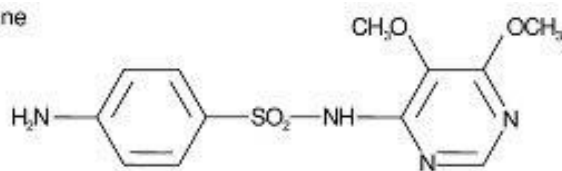
Antifolater

Reducerad folsyra behövs för parasitens nukleotid och aminosyrasyntes.

Kombinationen **2,4-diaminopyrimidin pyrimethamin**, en inhibitor av dihydrofolate reductase (DHFR) och **sulfadoxin**, en sulfonamid som interfererar med dihydroopteroate synthase (DHPS), ett annat enzym i folatkedjan

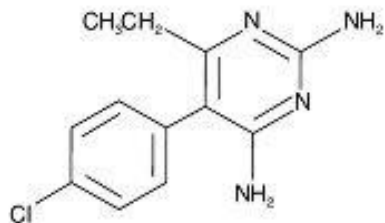
Resistens – punktmutationer i dessa gener så att proteinet inte binder läkemedlet

Sulfadoxine

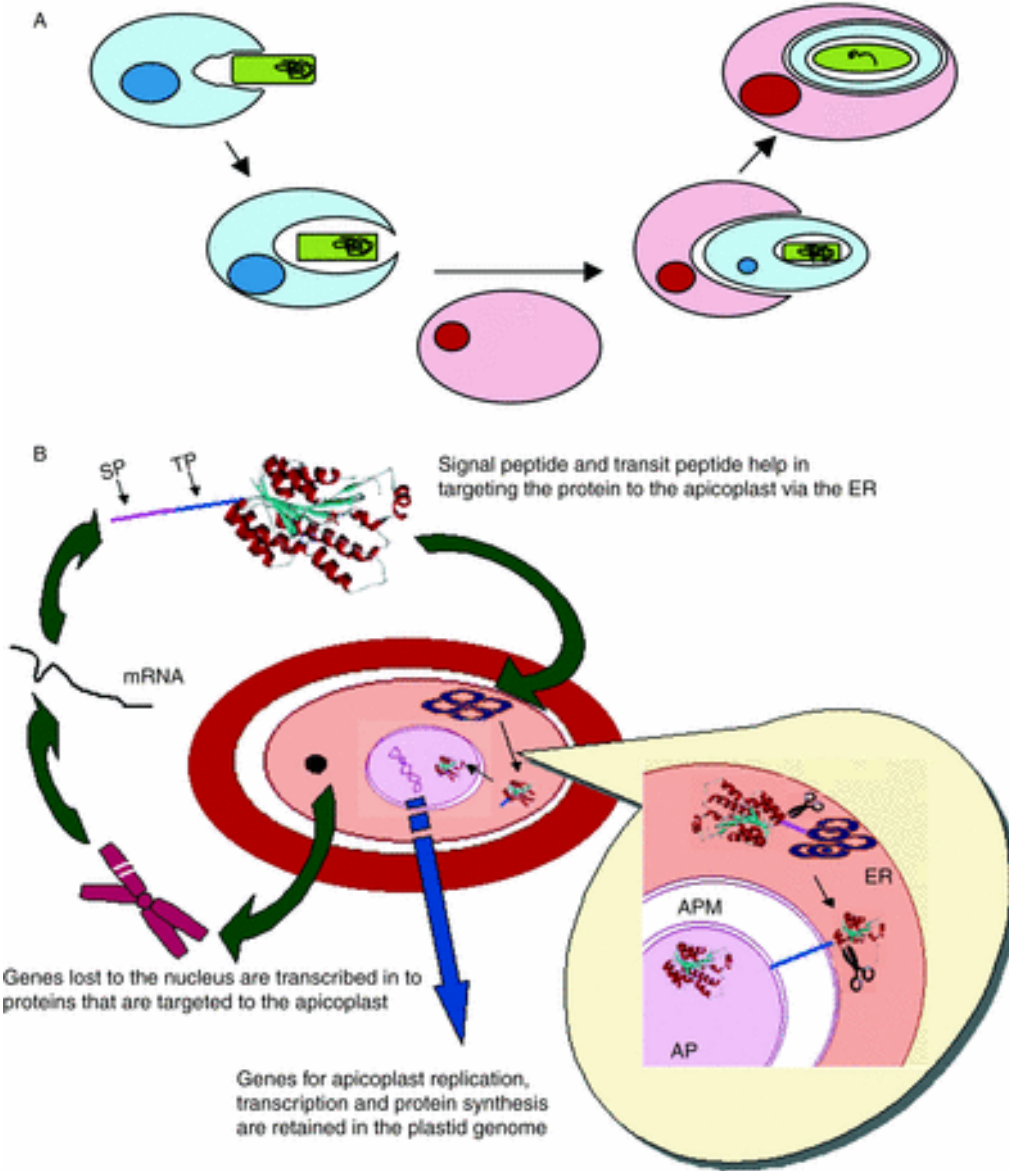


Heter = Fansidar

Pyrimethamine



Apikoplasten gammal och grön

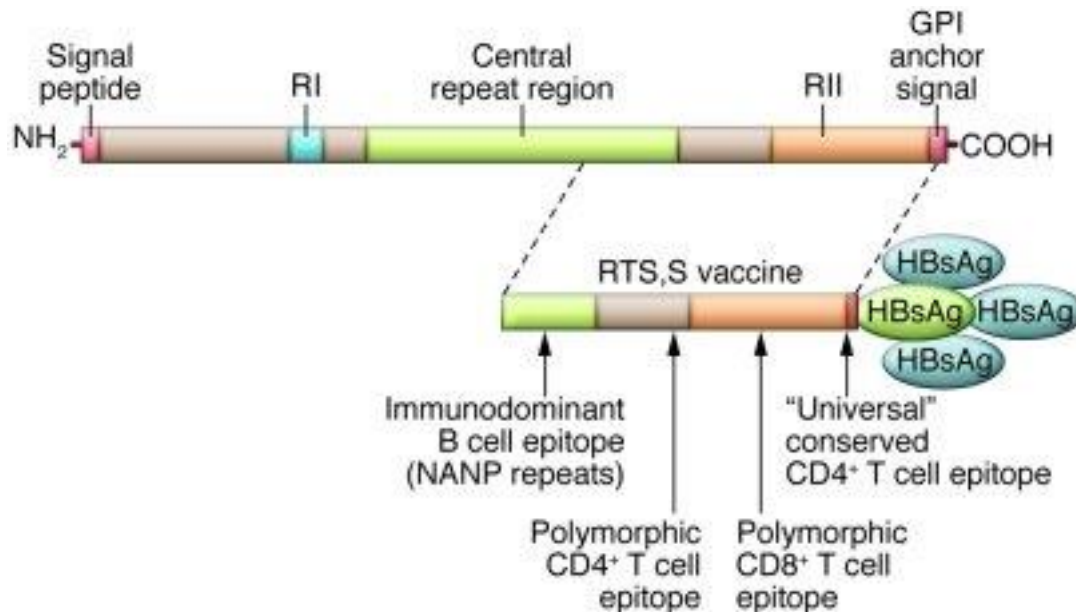


This plastid organelle contains a 35-kilobase circular genome that encodes elements of a prokaryotic transcription and translation system

Tetracycline, doxycycline and clindamycin, blockerar prokaryotisk translation

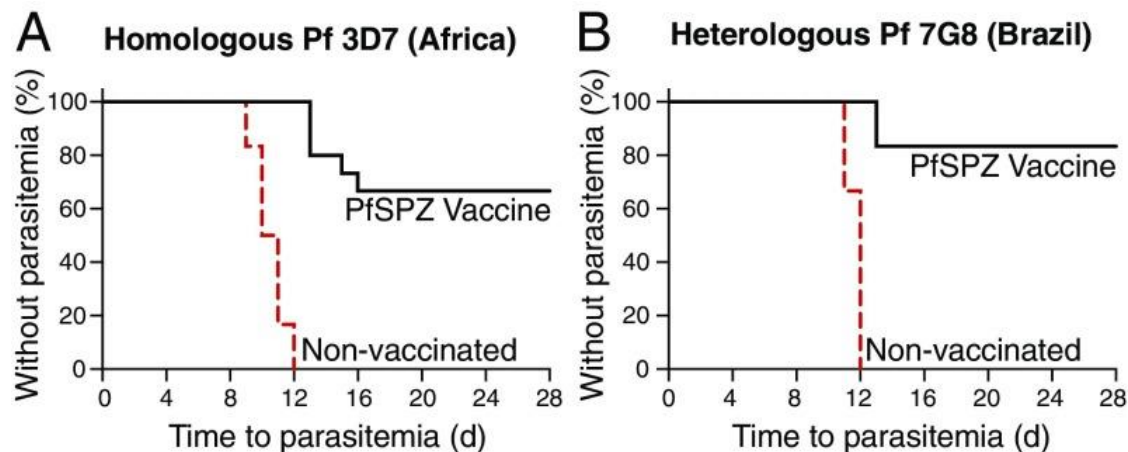
RTS,S vaccin

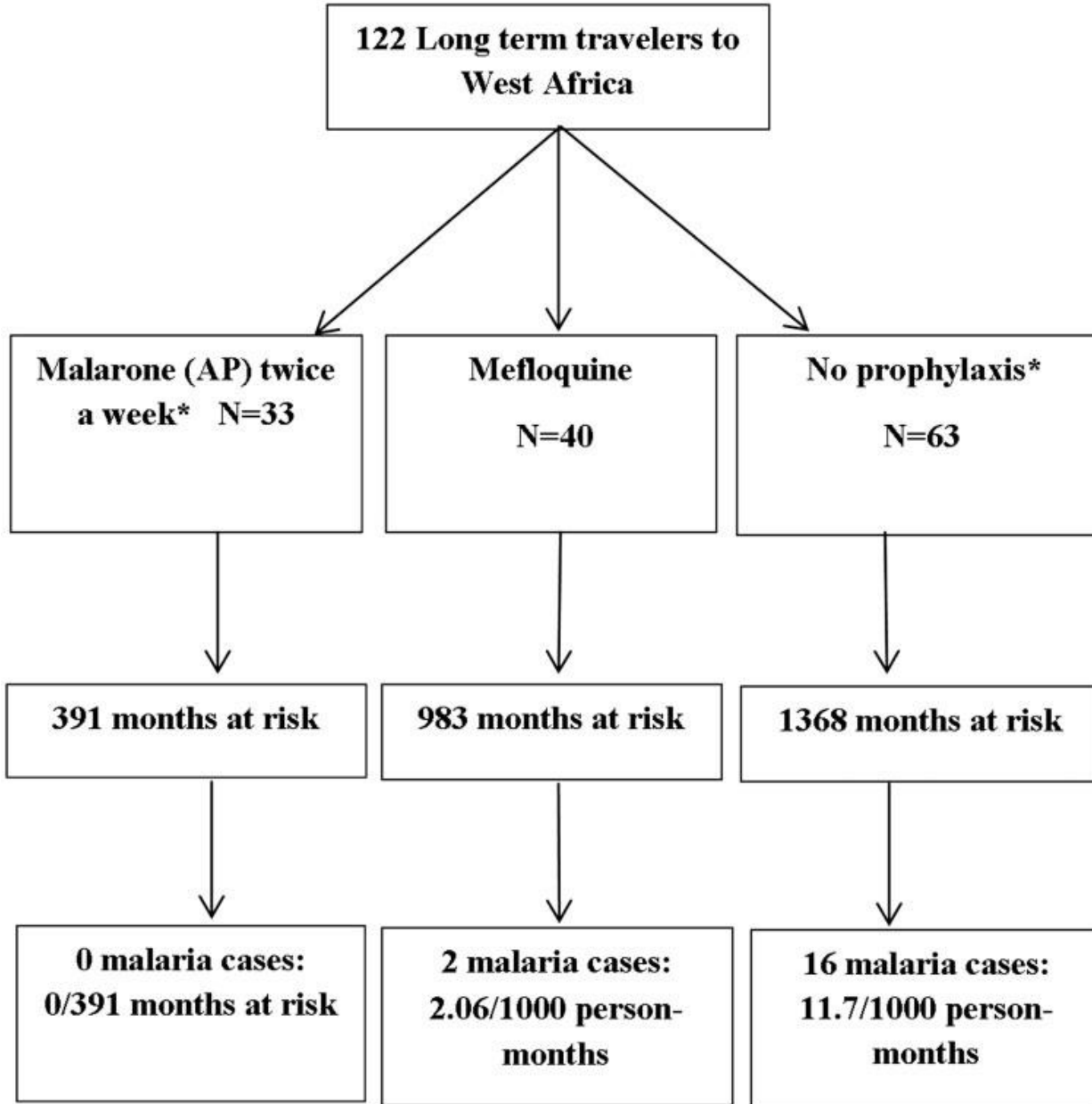
- Består av ett fusionsprotein ac sporozoitens “circumsporozoite protein (CS) repeat Region”, T-cell epitoper samt HBsAG
- Hybridpartikelvaccin som ges med adjuvant (AS01B görs av GSK)
- Ett av två vaccin som nått fas III nivå
- Inducerar CD4 men inte CD 8 svar i msk
- Man får strainspecifikt skydd (1 av 10 varianter av CS)



Sanaria

- Irradierade asepiska, renade, kryopreserverade Pf sporozoiter $1,3-2,7 \times 10^5$ st
- I.v. ger bättre skydd än s.c. eller im. Dosering håller på att prövas ut
- Ökad mängd vaccin och upprepade vaccinationer ger bättre skydd från 25-75% efter 21v
- Neutraliserande antikroppar och gamma-delta T-celler viktig för att generera skydd.



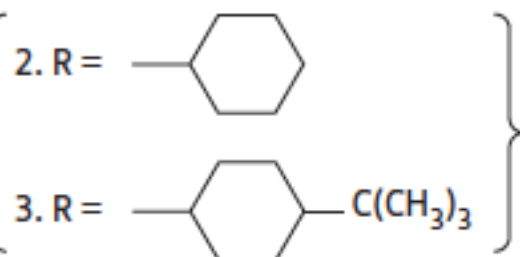


*Including the 14 expatriates from Angola who contributed at their first period to the no-prophylaxis group and at their second period to the AP twice weekly group.

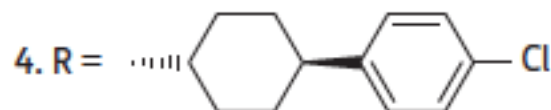
1. $R = -(CH_2)_8C(C_5H_{11})_2$



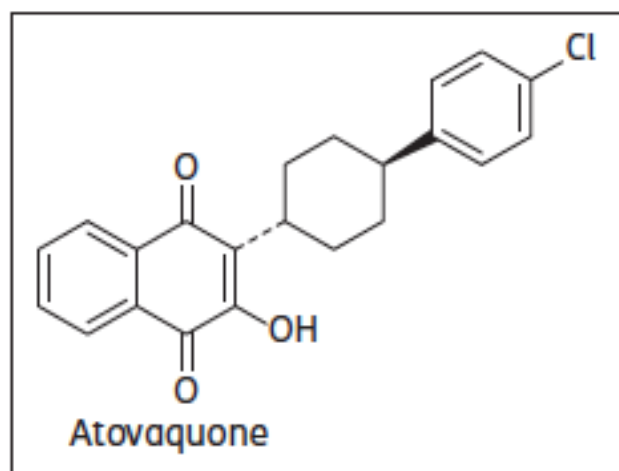
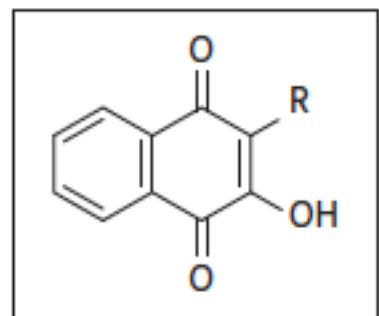
1960s - Lapinone - showed clinical activity against *P. vivax*



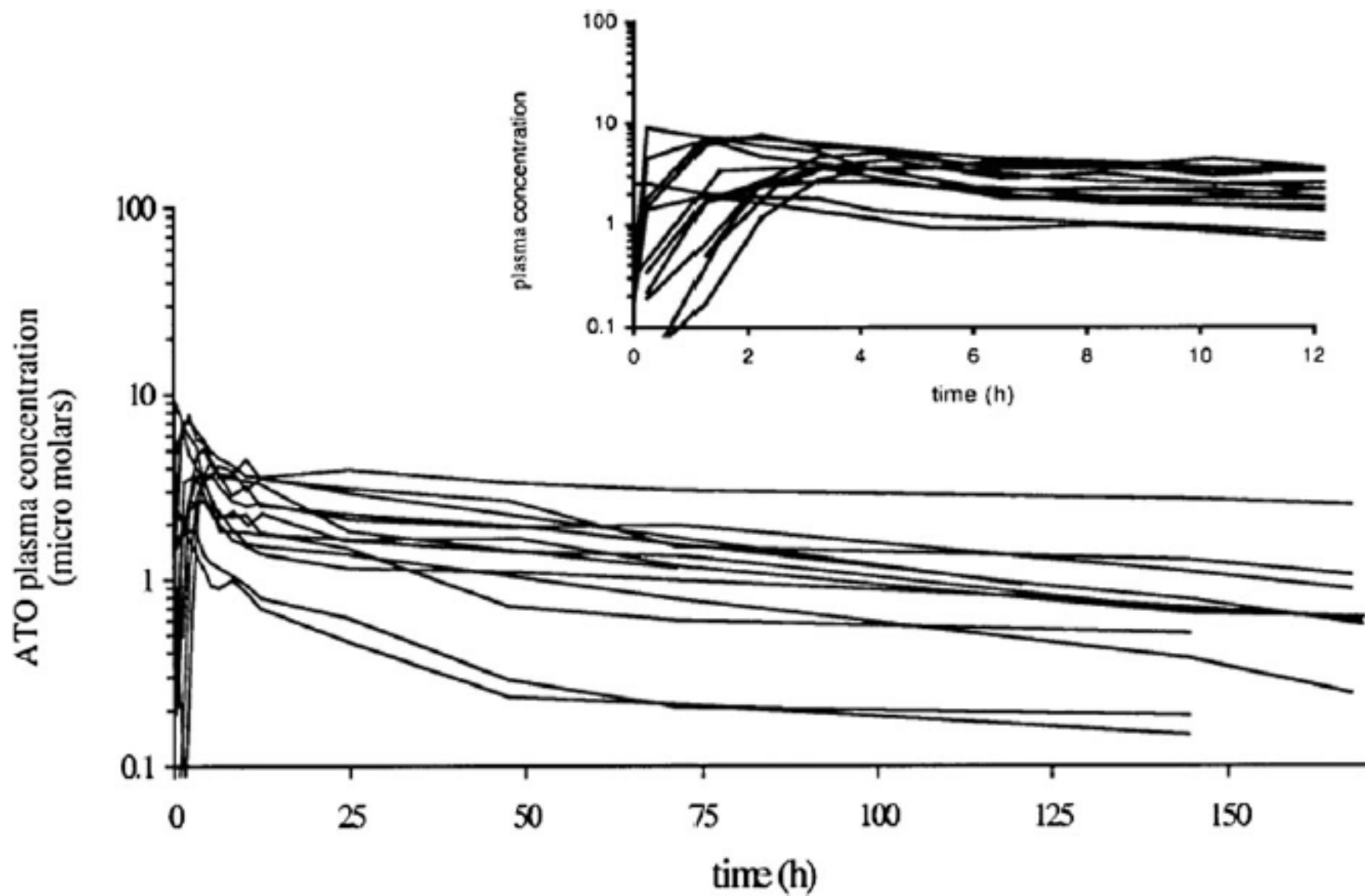
1980s - Designed to investigate the metabolic stability of quinones in humans by Wellcome Research Laboratories



Atovaquone - Only quinone found to be inert to human microsomes



	ATOVAQUONE
MW	366.837
Log P	5.8 (m), 4.74 (p)
PSA	54.37
Solubility (water) (g/L)	Insoluble (m), $7.96e^{-04}$ (p)
PPB (1-90 μ g/mL)	99.9%
Half-life (days)	2.2-3.2



Atovaquone:

Hög proteinbindningsgrad: 99,9%

Ingen metabolism i msk

Utsöndras intakt via galla 90%

Ubiquinolinhämmare – hämmar mitokondriefunktion och Purin samt Pyrimidinbiosyntes hos parasiterna

Dödar företrädesvis leverstadier men verkar långsammare på blodstadier

Bättre upptag med fet mat.

Ingen effekt på hypnozoiter

Ingen korsresistens med kinolonderivat eller ASN

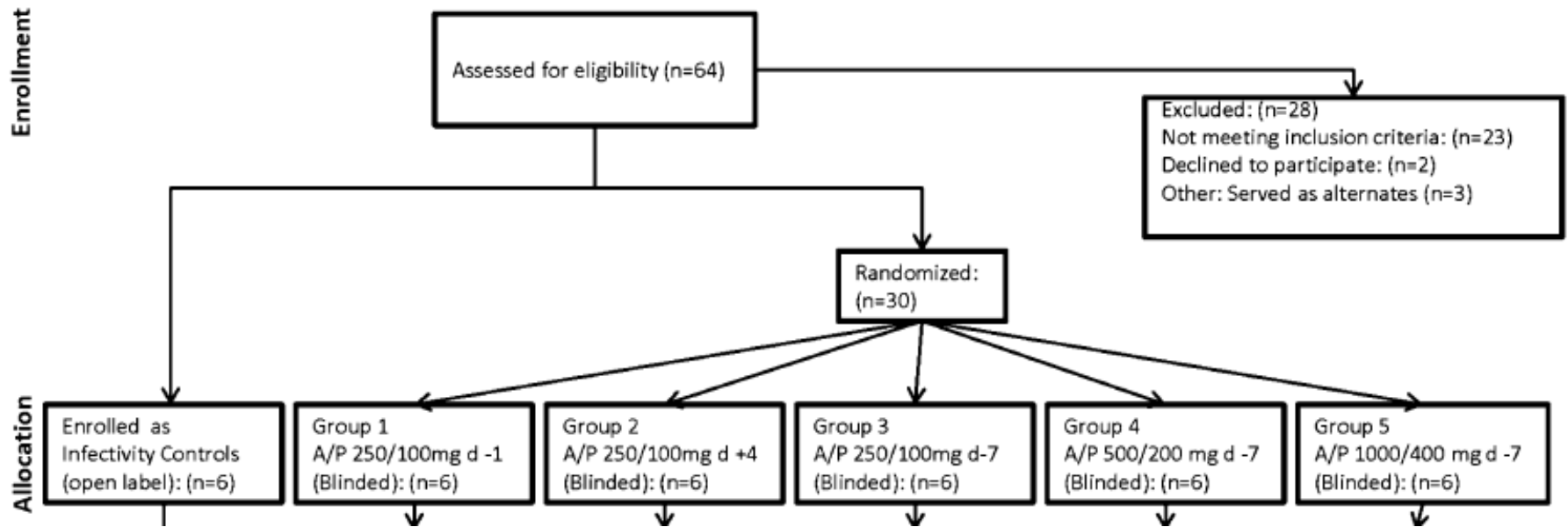
clearance: 2,2-3,2 dagar

Proguanil clearance: 12-21 h

Dihydrofolatreduktas-hämmare (antifolat) – synergisk effekt med ATO, inte utredd hur.

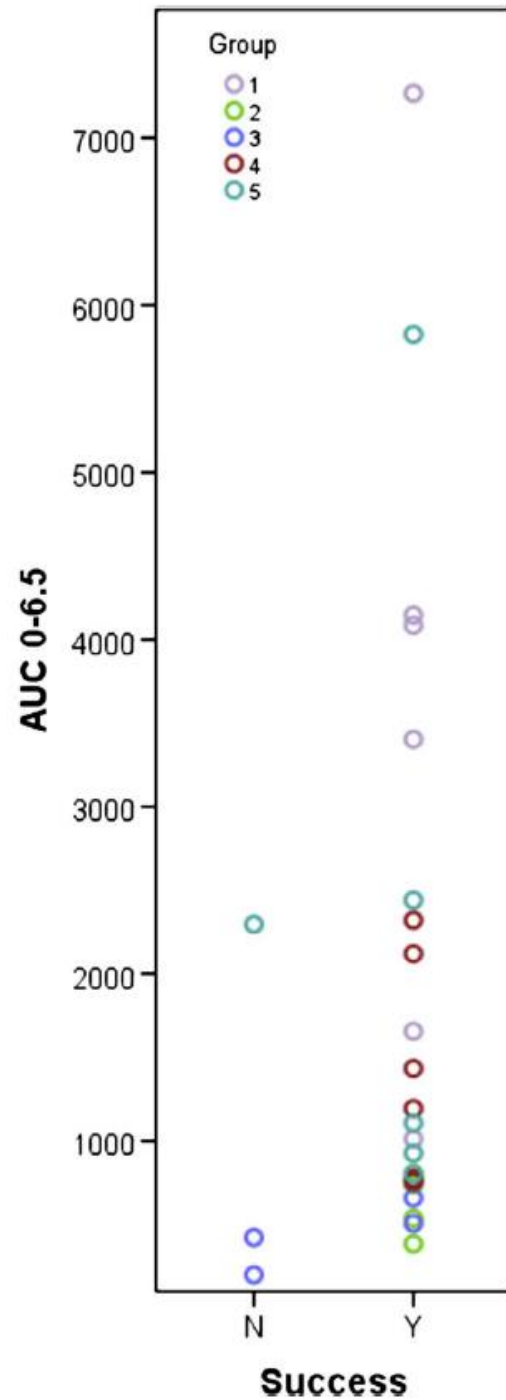
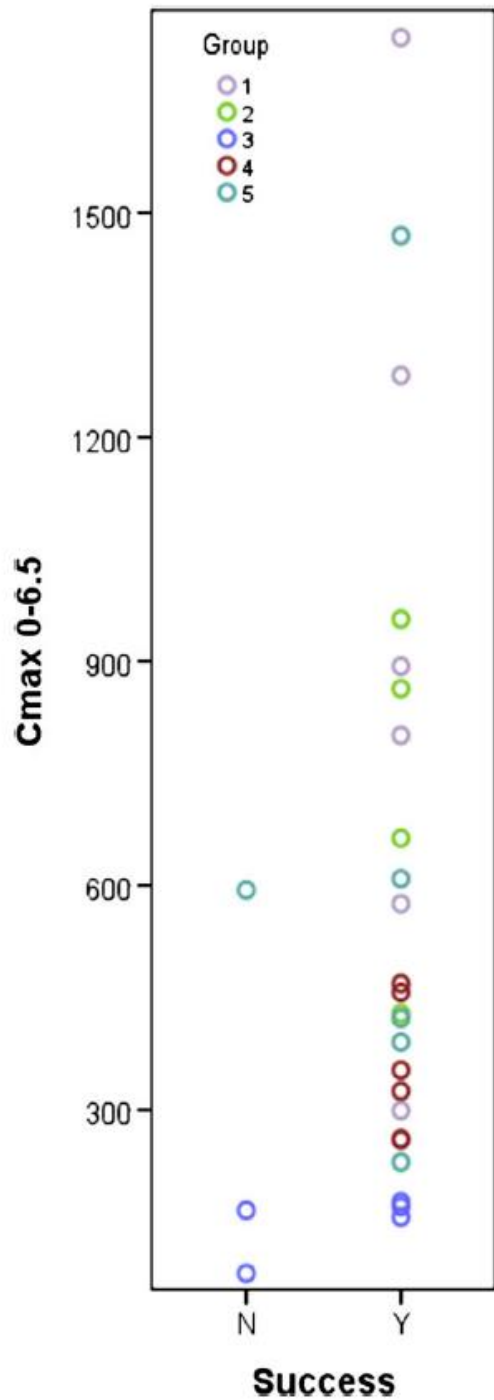
Men ATO ensamt ger snabb resistens.

Funkar också både på lever och blodstadier



Stor interindividuell variation vad gäller farmakokinetik atovakvone

Deye et al. 2012 – 35 frivilliga i olika grupper + 6 kontroller som erhöill olika doser olika dagar och blev inokulerade med levande sporozoiter före eller efter dos.



Behandlingsvikt sågs hos de som hade lägre plasmakoncentrationsnivåer ATO.

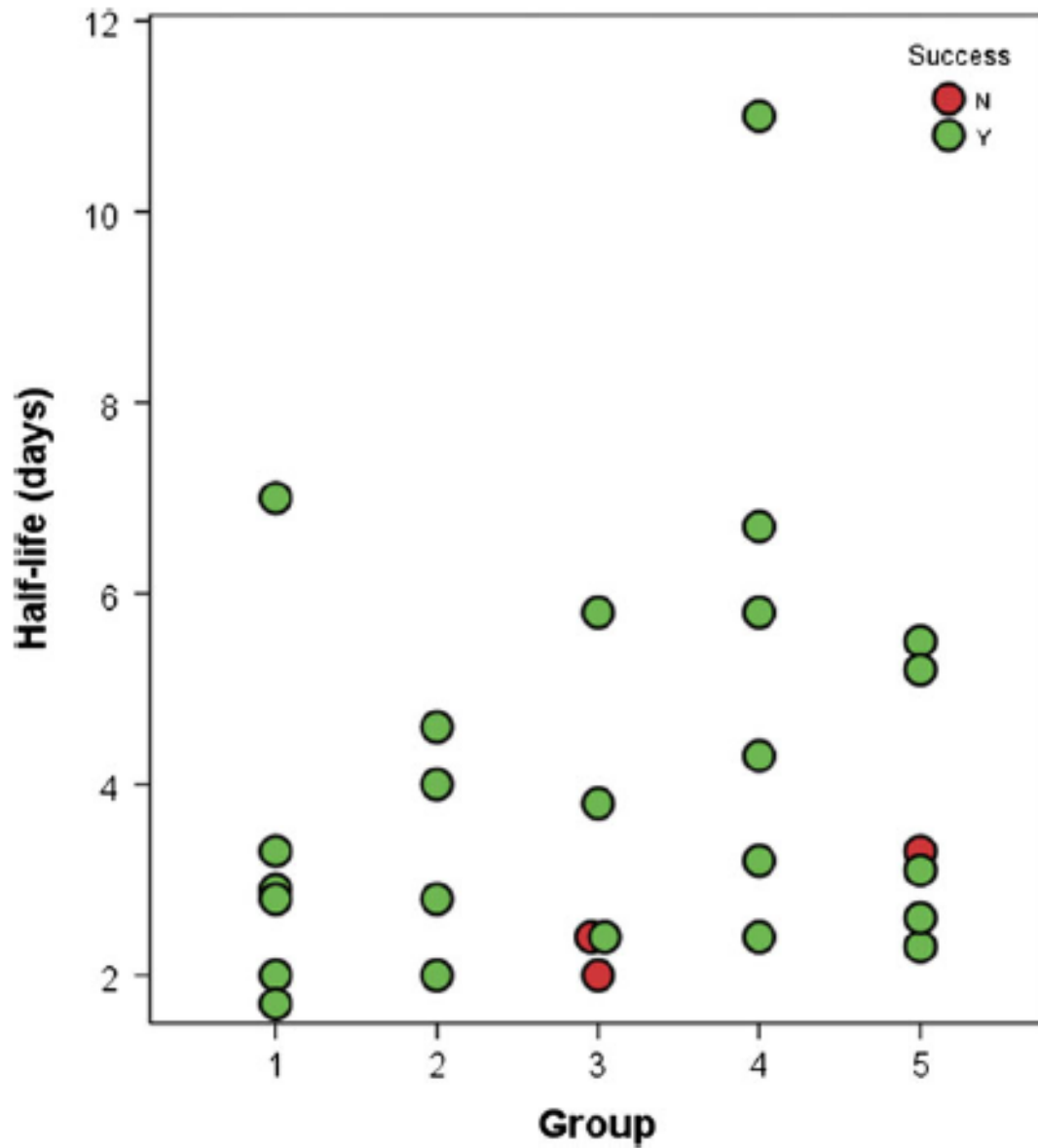


Figure 3. Scatterplot depicting plasma elimination half-life of atovaquone by study group. Red circles indicate prophylactic failures, and green circles indicate prophylactic successes.