List of Abbreviations

Abbreviation	Meaning
Abs	Antibodies
Ags	Antigens
AMA-1	Apical membrane antigen I
An	Anopheles
CDC	Centre of Disease Control
CS	Circumsporozoite
CSA	Chondroitin sulphate A
CSP	Circumsporozoite Protein
CTL	Cytotoxic T lymphocyte
DHA	Dihydroartenisinin
DP	Gross domestic product
EBA	Erythrocytic-Binding Antigen
ELISA	Enzyme- linked immunosorbent assay
EMP	Erythrocyto membrane proteins
EMVI	European Malaria Vaccine Initiative
GBP	Glycophorin binding protein
GDP	Gross Domestic Product
GPI	Glycosylphosphotidyl-inositol
GSK	Glaxo Smith Kline
GSKBio	Glaxo Smith Kline Biologicals
HRP-2	Histidine rich protein 2
ICM	Immune clusters of merozoites
IFN	Interferon
IL-2	Interleukin-2

Abbreviation	Meaning
IL-12	Interleukin-12
IPT	Intermittent preventive treatment
LSA-1	Liver Stage-Specific Antigen
MAC	Multiple antigen constructs
MAP	multiple antigen peptide
MHC	Major histocompatibility complex
MRC	Medical research council
MSP	Merozoite Surface Protein
MVDU	Malaria Vaccine Development Unit
MVI	Malaria Vaccines Initiative
NIH	National Institutes of Health
P	Plasmodium
Pf	Plasmodium falciparum
PfEMP1	Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1
PGluDH	Plasmodium falciparum glutamate dehydrogenase
PLDH	Plasmodium falciparum lactate dehydrogenase
PRBCs	Parasitized red blood cells
RESA	Ring-Infected Erythrocytic Surface Antigen
SERA	Serine repeat antigen
SERP	Serine rich protein
SSP2	Sporozoite surface protein
TBI	Transmission blocking immunity
Th	T helper
TNF	Tumor necrosis factor
TRAP	Thrombospondin-related anonymous protein

Abbreviation	Meaning
USD	United States Dollar
VLPs	Virus-like particles
VSAs	Variant surface antigens
WHO	World Health Organization
WRAIR	Walter Reed Arny Institute of Research

LIST OF TABLES

No.	*Title*	*Page*
1	The plasmodia life cycle	14
2	Antigens for different stages of malaria parasite	26
3	Immune Response in relation to Life Cycle Stage	29
4	Differentiation of Malarial Parasites	38
5	Drugs and dosage for treatment	50
6	Drugs and dosage for chemoprophylaxis	53

LIST OF FIGURES

No.	Title	Page
1	Global distribution of Malaria	5
2	Distribution of Malaria in Sudan	7
3	Life cycle of malaria	17
4	Breaking the cycle with vaccine	89

الملخص العربى

يعتبر مرض الملا ريا من أهم المشاكل على صحة المجتمع. ويسبب طفيل الملاريا معظم الحالات المرضية والوفيات فى المناطق الاستوائية. يعانى ملايين البشر من أثار مرض الملاريا والتي تؤدى إلى وفاة ما يزيد عن المليون شخص معظمهم من الأطفال.ويؤدى الطفيل إلى إصابة أكثر من ٣٥٠مليون إلى ٥٠٠ مليون بمرض الملا ريا سنويا .

يعتبر طفيل البلازموديوم فالسيبارم و البلازموديوم فيفاكس المسببين الرئيسين لمرض الملاريا. ويؤدى طفيل البلازموديوم فالسيبارم إلى وفاة حوالي مليون شخص سنويا ٨٠% منهم فى شبة الصحراء الإفريقية خاصة الأطفال اقل من ٥ سنوات.ويؤثر مرض الملاريا على الحوامل والأجنة ويؤدى إلى مرض فقر الدم ونقص النمو والولادة المبكرة.

المعركة الحالية ضد مرض الملاريا استخدمت فها الكثير من الوسائل مثل مصدات البعوض والرش بالمبيدات الحشرية . ولكن يعتبر وجود لقاح ضد مرض الملاريا هو الأهم لمكافحة الملاريا.

الهدف من موضوع الرسالة هو مراجعة ما نشر عن لقاحات مرض الملاريا حتى الآن.

تطوير عمل لقاح واجه صعوبات وقامت العديد من الأبحاث في السنوات الأخيرة ونتج عنها الوصول لعدد من اللقاحات.

الهدف من اللقاحات هو تخفيف حدة الإصابة بمرض الملاريا والوصول إلى القضاء الكامل على مرض الملاريا.

الكثير من برامج محاربة مرض الملاريا ركزت على المجموعات البشرية وليس الأفراد. والعديد من اللقاحات تمت تجربتها وقد أثبت لقاح RTS-S وهو لقاح لمرحلة ما قبل كريات الدم الحمراء، أن لديه فاعلية في تخفيف حدة مرض الملاريا.

لم تثبت اللقاحات الخاصة لمنع انتقال الطفيل أن لديها فاعلية على مرض الملاريا ولكن يمكن أن تؤدى هذه اللقاحات إلى كسر الحلقة بين الإنسان وبعوض الانوفليس الناقل لمرض الملاريا. ويمكن أن تستعمل لوحدها ولكن الأفضل لو استخدمت ضمن برنامج متكامل يشمل العلاج الدوائي ومكافحة بعوض الأنوفليس .

مبدأ استعمال لقاح متعدد المكونات متعدد المراحل مع تأثير مكون محدد على المرض له دور ظاهر ولكن يعتمد على نوع اللقاح لقتل الطفيل أو جعل الجاميتات غير منقولة لبعوض الأنوفليس. والمطلوب هو برنامج متكامل لإنتاج لقاح فعال لدحر مرض الملاريا.

خطة تطوير لقاح الملاريا تتضمن مرحلتين . المرحلة الأولى إنتاج لقاح بحلول عام ٢٠١٥ لديه فاعلية أكثر من ٥٠% لتقليل حدة مرض الملاريا وتقليل الوفيات وتستمر فعاليته لفترة أكثر من سنة. والمرحلة الثانية إنتاج لقاح بحلول عام ٢٠٢٥ لديه فاعلية أكثر من ٨٠% لتقليل حدة مرض الملاريا وتقليل الوفيات وتستمر فعاليته لمدة أكثر من ٤ سنوات.

هذه الأهداف تركز على منع مرض الملاريا وخاصة شدة خطورته وتهديداته للحياة وذلك بإنتاج لقاح يمكن إعطاءه في الأماكن التي يكثر فيها انتشار المرض.

يهدف اللقاح الذي يستمر تطويره حتى عام ٢٠١٥ إلى حماية ٥٠% من الذين تم تلقيحهم به وهو جزء من برنامج متكامل يشمل الوقاية بالعقاقير ومكافحة البعوض الناقل للمرض، ومعدل فاعليته لا يعنى استعماله لوحده كبديل لوسائل مكافحة مرض الملاريا الأخرى.

لقاحات مرض الملاريا

رسالة

مقدمة توطئة للحصول على درجة الماجستير في طب المناطق الحارة

مقدمة من

الطبيب / محمد الفضل الحسين الأمين

بكالوريوس الطب والجراحة

تحت إشراف

أ.د/ محمد رضا محمود الوكيل

أستاذ طب المناطق الحارة

كلية الطب . جامعة عين شمس

د. داليا محمد حسن غرابة

مدرس طب المناطق الحارة

كلية الطب . جامعة عين شمس

كلية الطب

جامعة عين شمس

٢٠١٠

Malaria Vaccines

Essay Submitted for Partial Fulfillment of
Master Degree ***in Tropical Medicine***

Presented by

Mohamad Elfadl Elhussien Alamin

M.B.,B.Ch

Under supervision of

Prof. Dr. Mohamad Reda Mahmod Elwakil

Professor of Tropical Medicine
Faculty of Medicine - Ain Shams University

Dr. Dalia Mohamd Hassan Ghoraba

Lecturer of Tropical Medicine
Faculty of Medicine - Ain Shams University

Faculty of Medicine
Ain Shams University
2010

Contents

	Page
Introduction	1
Aim of the Work	2
Epidemiology of Malaria	3
Pathogenesis of Malaria	10
Life cycle and mode of infection of malaria	13
Immune Response	18
Clinical Presentation of Malaria	31
Diagnosis of Malaria	37
Prevention of Malaria	42
Treatment and Chemoprophylaxis for Malaria	46
Introduction to Malaria Vaccines	56
History of Malaria Vaccines	59
The clinical development of candidate malaria vaccines	69
Progress with vaccine development	90
Vaccine trials upto date	99
Summary	105
Discussion and Conclusion	109
References	110
Arabic Summary	--

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لاَ عِلْمَ لَنَا إِلاَّ مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

صدق الله العظيم

سورة البقرة آية (٣٢)

Acknowledgment

First and foremost, thanks to God who; gave me the ability to complete this work.

I would like to express my sincere and deep gratitude, to Prof. Dr. Mohamad Reda Mahmod El-Wakil, Professor of Tropical Medicine, Faculty of Medicine, Ain Shams University, for his help, cooperation, and valuable suggestions. It is a great honor to work under his guidance and supervision.

Also, I am very grateful to Dr. Dalia Mohamad Hassan Graba, Lecturer of Tropical Medicine, Faculty of Medicine, Ain Shams University, for her valuable help and keen interest in the progress and accomplishment of this work.

Lastly I tried to make this tiny work to be useful to every body who wants to read and I hope it will be.

Mohamad El Fadl El Hussien Alamin

Introduction

Malaria represents one of the international community's most pressing public health problems. The parasitic, mosquito-borne disease, is a leading cause of death and illness, hitting hardest in resources of poor tropical and subtropical regions. ***(WHO, 1995)***.

The current fight against the disease is being waged on a variety of fronts, including development of new medicines and insecticides. A vaccine is needed to close the gap left by these interventions. From small pox to polio to whooping cough, vaccines have offered a cost-effective and efficacious means of preventing disease and death. Even a modestly efficacious malaria vaccine would protect hundreds of thousands of people from disease and death each year ***(MVI, 1999)***.

Malaria vaccine scientists evaluate different vaccine candidates and formulations that are designed to stimulate the immune system to destroy or arrest the malaria parasite. A malaria vaccine's desired actions can take place at several points during the life cycle of the parasite ***(Matuschewski, 2006).***