

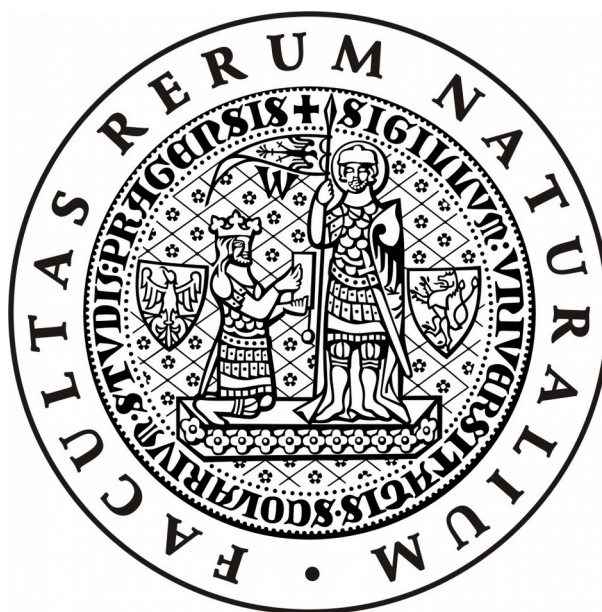
UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

Katedra parazitologie

Studijní program Biologie

Studijní obor Molekulární biologie a biochemie organismů



Lucie Nedvědová Cvanová

Viry přenášené flebotomy

Sand fly- born viruses

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Školitel: Prof. RNDr. Petr Volf, CSc.

Praha 2015

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne

podpis.....

Poděkování

Moc bych chtěla poděkovat svému školiteli Prof. RNDr. Petru Volfovi, Csc. za motivaci, cenné rady a trefné připomínky, bez kterých bych tuto práci nikdy nedokončila. Také bych chtěla poděkovat svému manželovi za neuvěřitelnou trpělivost, podporu a obětavost, které jsou pro mě jedinou skutečnou hnací silou. Děkuji.

Abstrakt

Flebotomové (Diptera: Psychodidae) jsou významní v humánní i veterinární medicíně jako přenašeči protozoárních, bakteriálních i virových nákaz. Práce se zabývá virem přenášenými flebotomy, jejich výskytem, příznaky onemocnění a cyklem v přírodě. Tyto viry jsou přenášeny flebotomy rodů *Phlebotomus*, *Lutzomyia* a *Sergentomyia* a vyskytují se na všech kontinentech s výjimkou Antarktidy. Lze je zařadit do čtyř čeledí, Bunyaviridae, Rhabdoviridae, Reoviridae a Flaviviridae, nejrozšířenější a nejznámější zástupci patří do čeledi Bunyaviridae a rodu *Phlebovirus*. Některé tyto viry způsobují pouze horečnatá onemocnění podobná chřipce, jiné mohou vyvolat vážná onemocnění doprovázená meningoencefalitidou (např. Toscana virus), u jiných nebyl vliv na obratlovce doposud prokázán. U většiny zástupců nebyl doposud odhalen zvířecí rezervoár.

Klíčová slova: *Phlebotomus*, *Lutzomyia*, Bunyaviridae, viry přenášené flebotomy

Abstract

Sand flies (Diptera: Psychodidae) are important vectors of protozoan, bacterial and viral pathogens causing diseases in humans and domestic animals. This thesis summarizes the current knowledge on sand fly-borne viruses, their distribution in the World, infection symptoms and life cycle in the nature. These viruses are transmitted by sand flies of genera *Phlebotomus*, *Lutzomyia* and *Sergentomyia* and they can be found on every continent except for Antarctica. They belong into four families, Bunyaviridae, Rhabdoviridae, Reoviridae and Flaviviridae, the most known and widespread is genus *Phlebovirus* from the family Bunyaviridae. Some of these sand fly-borne viruses cause febrile illness, sometimes accompanied by acute meningoencephalitis (e.g. Toscana virus), while the others have not been proven to cause any disease in vertebrates. Animal reservoir of most of these viruses has not been found yet.

Key words: *Phlebotomus*, *Lutzomyia*, Bunyaviridae, sand fly-borne viruses

OBSAH:

1 Úvod.....	1
2 Phlebovirus.....	2
2.1 Sicilian Virus.....	3
2.2 Naples Virus.....	4
2.3 Toscana Virus.....	6
2.4 Punique Virus.....	7
2.5 Masillia Virus.....	7
2.6 Arbia Virus.....	8
2.7 Rift Valley Fever virus.....	8
3 Vesiculovirus.....	9
3.1 Vesicular stomatitis virus.....	9
3.2 Carajas a Maraba virus.....	10
3.3 Chandipura virus.....	11
3.4 Isfahan virus.....	12
3.5 Yug Bogdanovac virus.....	12
3.5 Niakha virus.....	13
4 Orbivirus.....	13
4.1 Chanquinola virus.....	13
5 Flavivirus.....	13
6 Závěr práce.....	15
7 Seznam použitých zkratk16	16
8 Seznam použité literatury17	17

1 ÚVOD

Viry jsou všude kolem nás. Z vědeckého hlediska se jedná o komplexy makromolekul v protektivních pouzdrech, nesoucích informaci pro replikaci potomstva, z toho lidského se jedná o původce celé řady chorob u lidí i hospodářských zvířat. Viry jsou rozšiřovány vzduchem, potravinami, vodou, přímým kontaktem s nemocným člověkem, nebo také přes hmyzí vektory.

Vektoři, neboli přenašeči, kterými se budu ve své práci zabývat já, jsou flebotomové, malý bodavý hmyz z čeledi Psychodidae. Jedná se o dva až tři milimetry velký dvoukřídlý hmyz hnědé až černé barvy s chlupatým tělem a křídly. Křídla mají vztyčená na těle a nikdy je neskládají jedno přes druhé. Vyskytují se v Novém i Starém světě, konkrétně se jedná o rody *Lutzomyia* v Americe a *Phlebotomus* spp. a *Sergentomyia* spp. na Starém kontinentě. Flebotomové přenášejí především parazity, zejména prvoky rodu *Leishmania*, kteří jsou původci nebezpečného onemocnění leismaniózy. Mimo leismanií přenášejí flebotomové i bakterie rodu *Bartonella* a virové infekce, na které bude má práce zaměřena.

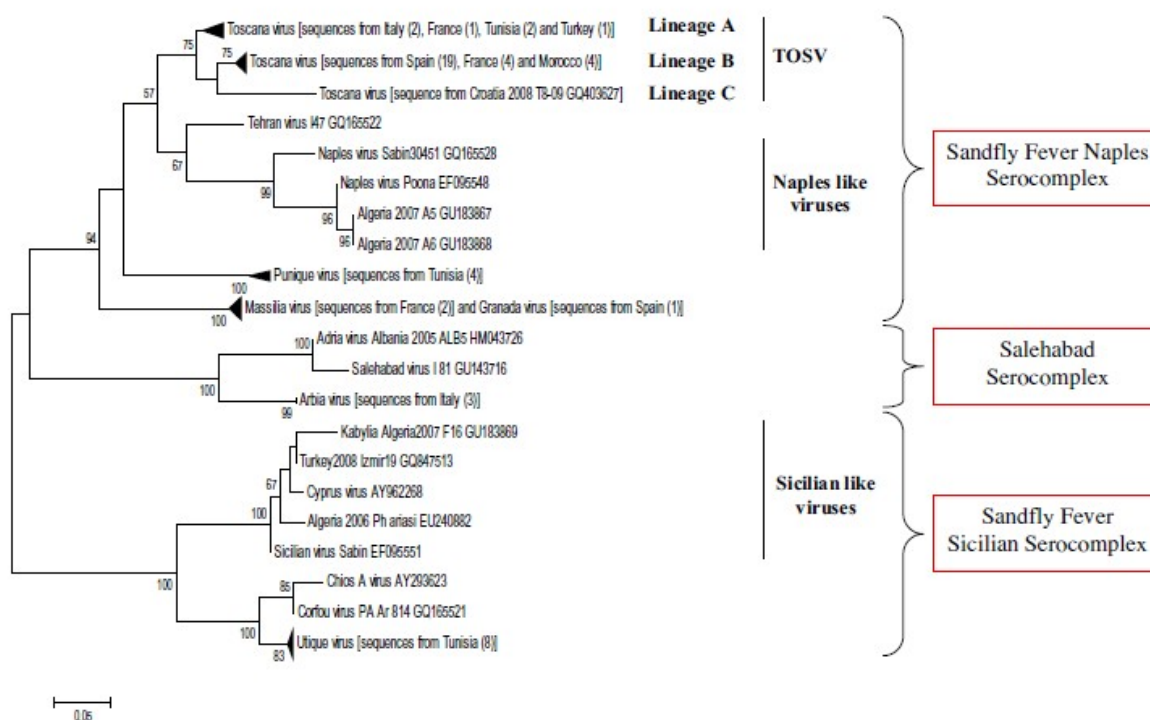
Viry, přenášené flebotomy, jsou arboviry z následujících čtyř čeledí- Bunyviridae, Rhabdoviridae, Reoviridae a Flaviviridae. U ostatních arbovirů nejsou známy přenašeči z řad flebotomů, mohou však, jak už anglický název „arthropod born viruses“ napovídá, být přenášeny jiným parazitickým hmyzem. Pokud dojde k nákaze člověka nebo zvířete, nemusí být nákaza vůbec odhalena (tzn. asymptomatická nákaza), většinou se však u infikovaných osob objevují horečnatá onemocnění, hemoragické horečky nebo encefalitida.

Ve své práci si kladu za cíl shrnout doposud získané poznatky o virech přenášených flebotomy. Budu se zabývat geografickým výskytem virů, projevy nákazy u lidí a zvířat a biologickým cyklem u zástupců čtyř nejdůležitějších čeledí.

2 PHLEBOVIRUS

Phleboviry patří do čeledi Bunyaviridae a dělí se do tří sérokomplexů- Sand Fly Fever Naples, Salehabad a Sand Fly Sicilian (Alkan et al., 2013). Rod *Phlebovirus* v sobě zahrnuje 9 doposud popsáných druhů (Uukuniemi, Salehabad, Sand Fly Fever Naples, Rift Valley fever, Bujaru, Candiru, Chilibre, Frijoles, Punta toro).

Všichni členové rodu *Phlebovirus* mají trisegmentované a jednovláknové genomy. Tři segmenty nazývané, L, M a S, kodují RNA dependetní RNA polymerázu, virový kapsidový glykoprotein a nukleokapsidový protein N (Liu et al., 2003). Podrobný fylogenetický strom rodu Phlebovirus je na obrázku 1 (Alkan et al., 2013). Skupiny Uukuniemi a Rift Valley Fever jsou přenášeny krevsajícími členovci, především klíšťaty a komáry. Viry Salehabad a Naples jsou přenášeny flebotomy (Alkan et al., 2013). V Novém světě jsou phleboviry přenášeny flebotomy rodu *Lutzomyia* a ve Starém světě potom zástupci rodu *Phlebotomus*.



Obr.1 Fylogenetický strom starosvětských zástupců rodu Phlebovirus (Alkan et al., 2013). Doposud jsou rozeznávány 3 sérokomplexy Sandfly fever Naples sérokomplex, Salehabad sérokomplex a Sandfly fever Sicilian sérokomplex. Do Sandfly fever Naples sérokomplexu patří Toscana virus, který jako jediný z rodu Phlebovirus může způsobovat encefalitidu.

Podle Mezinárodní komise pro taxonomii virů (dále jen ICTV), jsou v současnosti v Evropě rozeznávány dva druhy - Salehabad a Sand Fly Fever Naples, a dva dosud nezařazené druhy - Sicilian a Corfu (Alkan et al., 2013).

2.1 Sicilian virus- SFSV

Poprvé byl tento virus izolován ze séra vojáka během Druhé světové války v roce 1943 v Egyptě. O 12 let později se objevil Sicilian virus i u amerických vojáků na Sicílii. Spolu s vojáky byli testováni i další dobrovolníci, jejichž séra byla vyšetřena neutralizačním testem (VNT), a u některých z nich byl zjištěn i stejný původce onemocnění, tedy Sicilian virus (Sabin, 1955).

Lidské případy nákazy Sicilian viru se vykytují téměř všude v oblasti Středoziemního moře, nejčastěji v Alžírsku (Izri et al., 2008), Itálii (Dionysio et al. 2003), Řecku (Dionysio et al., 2003), Egyptě (Darwish et al., 1987) či na Kypru (Papa et al., 2006).

Jako přenašeč Sicilian viru v Alžírsku byl identifikován *Phlebotomus ariasi*, ze kterého byl virus izolován (Izri et al., 2008). Spekulovalo se, že by dalším vektorem tohoto viru mohl být i *Phlebotomus papatasi*. Ten byl ale v Itálii téměř vyhuben ve 40. letech 20. století používáním insekticidu DDT, proto se dnes za přenašeče Sicilian viru nepovažuje (Depaquit et al., 2010). Rezervoárová zvířata nejsou dosud bezpečně známa, zřejmě jimi ale mohou být hlodavci (myšice, myši, pískomilové, potkani), hmyzožravci (rejsci, krtci) i drobní masožravci (lasice) (Chastel et al., 1983).

Sicilian virus u lidí způsobuje onemocnění podobná chřipce. Inkubační doba trvá 3-5 dní, poté se vyskytnou příznaky jako horečka, bolest kloubů, svalů a hlavy. U některých lidí se může vyskytnout i nevolnost, světloplachost (fotofobie), snížení počtu bílých krvinek (leukopénie) nebo retro-orbitální bolest. Toto onemocnění většinou odezní za 2-3 dny (Sabin, 1951).

2.2 Naples virus- SFNV

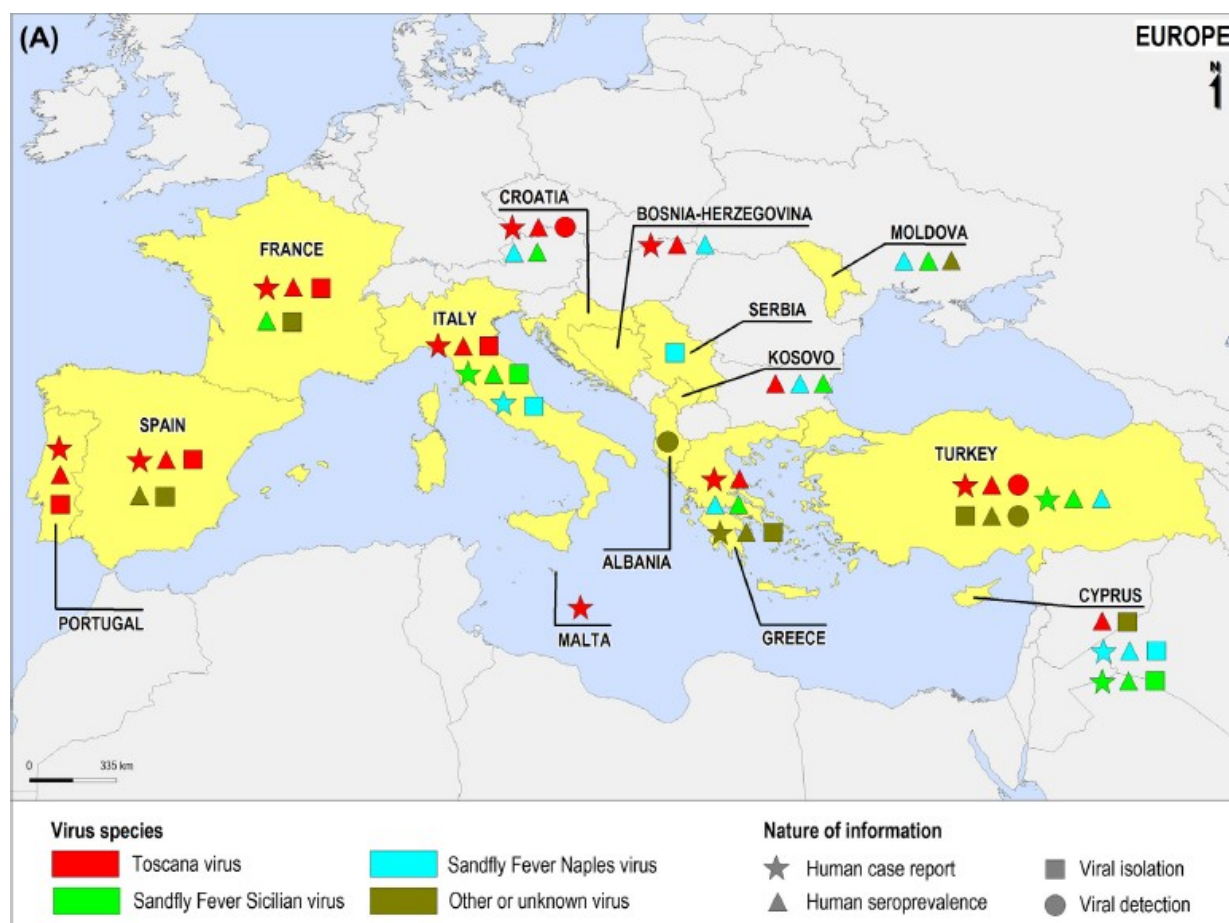
Naples virus byl stejně jako Sicilian virus izolován během druhé světové války z krve nakaženého vojáka doktorem Albertem B. Sabinem (Sabin, 1951). Naples virus a Sicilian virus jsou si v mnohém podobní, přestože se jedná o dva rozdílné komplexy. Příznaky nákazy u člověka jsou rovněž velmi podobné.

Naples virus je stejně jako Sicilian virus rozšířen hlavně v okolí Středoziemního moře, avšak na mnohem menším území. Vyskytuje se na území Itálie (Dionysio et al., 2003), Turecka (Depaquit et al., 2010), Jordánska (Batieha et al., 2000), Srbska (Gligic et al., 1982) a

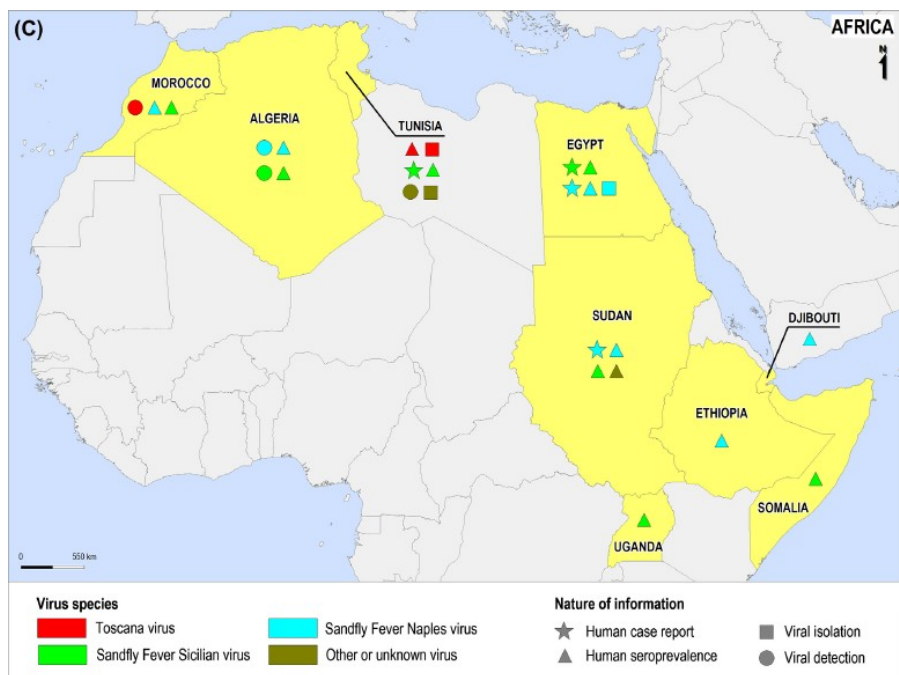
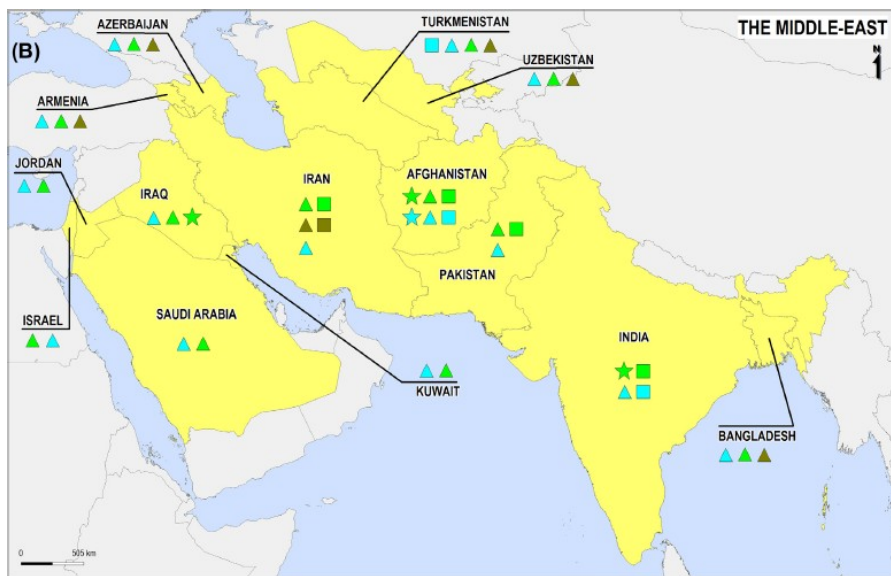
v Egyptě (Darwish et al., 1987).

Jako přenašeč Naples viru byl v Itálii identifikován *Phlebotomus perniciosus* (Verani et al., 1980), v Srbsku *P. perfiliewi* (Gligic et al., 1982) a v Egyptě *P. papatasi* (Schmidt et al., 1971). Z těchto druhů byl na území jmenovaných států virus izolován. Rezervoárová zvířata nejsou doposud známa.

Pacienti mající diagnostikovaný Naples virus trpěli horečkou, bolestí hlavy, kloubů, myalgií a nevolnostmi. Lékaři na pacientech dále pozorovali problémy s viděním, fotofobii a leucopénií. Obtíže obvykle odezněly do jednoho týdne. Přestože se nejedná o komplikované onemocnění, nákaza je velmi omezující a většinou se neobejde bez klidu na lůžku (Depaquit et al., 2010).



Obr. 2 (A). Rozšíření tří nejvýznamějších zástupců rodu Phlebotomus v Evropě (Alkan et al. 2013). Na mapě jsou vyznačeny státy, ve kterých byl virus nalezen. Červeně je tu znázorněn Toscana virus, zeleně Sandfly Fever Sicilian virus a světle modrou barvou Sandfly Fever Naples virus. Hvězdička v legendě znamená lidský případ, trojúhelník případ lidské séroprevalence. Izolace viru je na mapě označena čtvercem a detekce pomocí RT-PCR kolečkem.



Obr.2(B,C). Rozšíření tří nejvýznamějších zástupců rodu Phlebovirus na blízkém východě a v Africe (Alkan et al. 2013). Na mapě jsou vyznačeny státy, ve kterých byl virus nalezen. Červeně je tu znázorněn Toscana virus, zeleně Sandfly Fever Sicilian virus a světle modrou barvou Sandfly Fever Naples virus. Hvězdička v legendě znamená lidský případ, trojúhelník případ lidské séroprevalence. Izolace viru je na mapě označena čtvercem a detekce pomocí RT-PCR kolečkem.

2.3 Toscana virus- TOSV

Tento virus byl poprvé izolován z flebotoma rodu *P. perniciosus* ve střední Itálii roku 1971. Poté byl izolován i na několika dalších místech okolo Středozemního moře (Charrel et al., 2005).

TOSV byl poprvé objeven v Itálii, později však byl diagnostikován u německého turisty, který pobýval na jihu Francie (Dobler et al., 1997). Podobně (opět u turistů) byl zjištěn i první případ výskytu na severu Španělska (Eitrem et al., 1991) a v Portugalsku (Ehrnst et al., 1985). TOSV byl nalezen i v krvi amerického vojáka na Kypru (Eitrem et al., 1990). Dále byl nalezen v Řecku, kde se na Ionských ostrovech prokázala až 60% seroprevalence u místní populace, nebyly zde ale prokázány žádné případy encefalitidy ani meningitidy (Tesh et al., 1976). V Německu byly prováděny imunofluorescenční testy (dále jen IFA) a ELISA testy u 2034 pacientů, a IgG protilátky proti TOSV byly detekovány v 1,6% případů (IFA) a 0,8% případů (EIA). Ačkoli je seroprevalence TOSV v Německu nízká, měl by se jeho výskyt předpokládat u osob, které přicestovaly ze zemí s prokazatelným výskytem tohoto viru a během dovolené prodělali bolest hlavy, teplotu nebo příznaky meningitidy (Schwarz et al., 1995).

Kromě *P. perniciosus* byl virus nalezen i v dalších druzích flebotomů, konkrétně v *P. perfiliewi* a *Sergentomyia minuta*. V laboratorních podmínkách byl pozorován jak transovariální přenos, tak pohlavní přenos z infikovaných samců na neinfikované samice (Tesh et al., 1992). Z tohoto výsledku lze soudit, že flebotomové mohou sloužit i jako rezervoáry viru. Experimenty ale ukázaly, že při přenosu mezi generacemi dochází k poklesu infikovaných jedinců a virus se tedy vertikálním přenosem v populaci udrží jen omezenou dobu (Tesh a Duboise, 1987). Na základě tohoto zjištění proběhlo mnoho sérologických testů u různých zvířat, data ale neprokázala infekci Toscana viru u žádného z testovaných zvířat. Izolace viru ze *Sergentomyia minuta* je zajímavá tím, že tento druh flebotoma saje na ještěrkách a gekonech, což rozšiřuje spektrum možných rezervoárových zvířat Toscana viru (Charrel et al., 2005).

Průběh onemocnění způsobující Toscana virus může probíhat jak symptomaticky, tak i asymptomaticky. V některých případech TOSV způsobuje horečnatá onemocnění bez projevů v centrální nervové soustavě (dále CNS). Pacienti s těmito příznaky nebývají hospitalizováni a tudíž nejsou známá žádná dostupná data. V jiných, méně častých případech, za pár dní až 2 týdny po nakažení dojde k projevům onemocnění CNS. Takto postižení pacienti si stěžují na prudkou bolest hlavy, horečky, nevolnost, zvracení a křeče. Lékaři u nich dále diagnostikují ztuhlost krku, ztráty vědomí, třes nebo částečnou paralýzu (Charell et al., 2005). Například u

infikovaných sourozenců z Itálie, se Toscana virus projevil formou těžké meningoencefalitidy, kómatem a selháním ledvin. Projevy CNS se objevily až po 3 týdnech od počáteční horečky. Diagnóza byla v tomto případě stanovena pomocí PCR a sekvenování (Baldelli et al., 2004).

P. perniciosus je vhodným přenašečem nejen Toscana viru, ale i prvoka *Leishmania infantum*. Tento fakt vedl vědce k otázce, zda mezi oběma patogeny existuje nějaký epidemiologický vztah. Pět set lidských sér z Marseille bylo nejprve testováno na přítomnost prvoků *Leishmania infantum* a poté pomocí imunofluorescence na specifické protilátky proti Toscana viru. Hodnoty séropozitivity byly 21,4% pro TOSV a 28% pro *Leishmanii* a 11% sér obsahovalo IgG proti oběma patogenům. Ze sér pozitivních na prvoky *Leishmania*, 40,2% bylo také pozitivních na TOSV. Statistické analýzy dokázaly, že séropozitivita pro jednoho patogena prokazatelně asociovala se séropozitivitou pro druhého patogena (Bichaud et al., 2011). Dalším testovaným faktorem byl věk. Statistickými metodami autoři článku zjistili, že s vyšším věkem dochází k nárůstu pozitivity pro TOSV i leishmáníi (Bichaud et al., 2011).

2.4 Punique virus

Punique virus byl poprvé izolován z flebotomů v oblasti severního Tuniska. Fylogeneticky má nejbližší ke komplexu Sand fly fever Naples virus, konkrétně pak k Massilia viru (Zhioua et al., 2010).

Do dnešní doby byl Punique virus izolován pouze v Tunisku, v oblasti regionu Utique. Nejčastěji byl nalezen u *P. perniciosus*, dále byl detekován u samic i samců *P. longicuspis*, opět tedy není možné vyloučit transovariální nebo sexuální přenos. Rezervoárového obratlovce se doposud nepodařilo (Zhioua et al., 2010).

Vzhledem k nedávnému objevu viru není o jeho vlivu na lidské ani zvířecí zdraví známo mnoho informací (Zhioua et al., 2010).

2.5 Masillia virus

Tento v nedávné době objevený virus byl poprvé izolován z flebotomů v okolí Marseille, jižní Francie. Fylogenetická analýza zařadila Masillia virus do komplexu Sand fly fever Naples virus (Charell et al., 2009).

Virus byl do současnosti nalezen pouze na jihu Francie. Poprvé byl Masillia virus izolován z *P. perniciosus*. Doposud nebyl zjištěn zvířecí rezervoár ani úloha člověka v cirkulaci tohoto viru.

Masillia virus byl stejně jako Punique objeven v nedávné době, proto se ani u Masillia viru neví, že by měl negativní vliv na lidské nebo zvířecí zdraví (Charell et al., 2009).

Dále byl zkoumán epidemiologický vztah mezi Masillia virem s prvoky *Leishmania infantum*. K prokázání přenosu v urbanizovaném prostředí byli flebotomové třikrát chytáni na 33 místech městských oblastí Marseille (farmy, parky). Z 88% byl v odchytech zastoupen *P. perniciosus*. Pomocí RT-PCR byl ve 2 případech nalezen Masillia virus a v 5 případech byli přítomni prvoci rodu *Leishmania*. Přestože nebyly prokázány dvojité nákazy, flebotomové mající v sobě Masillia virus nebo prvoky *Leishmania* pocházeli všichni z jednoho odchyťového místa. Obě nákazy se tedy vyskytují na stejném, nebo velmi podobném území v městských oblastech a je tak prokázána jejich společná cirkulace (Fauchet et al., 2014).

2.6 Arbia virus - ARBV

Tento virus byl poprvé izolován z *P. perfiliewi* a *P. perniciosus* v centrální Itálii v okolí řeky Arbia. V některých izolátech z flebotomů odchytených v letech 1980-1985 byl nejprve identifikován Toscana virus, v jiných byl ale nalezen nový, do té doby nepopsaný virus, který byl poté pojmenován Arbia virus (Verani et al., 1988).

Výskyt Arbia viru je zatím znám jen z oblast střední Itálie, kde se vyskytuje spolu s Toscana virem. Na jiných místech Itálie ani v jiných zemích Mediteránu nebyl zatím objeven (Verani et al., 1988).

Přenašečem Arbia virus byl identifikován *P. perfiliewi* a *P. perniciosus*. Při zjišťování rezervoárového zvířete byly prováděny izolace z různých druhů divokých zvířat, konkrétně z myšic, rejsků, myší, netopýrů, lišek, ježků a nutrií. U žádného zvířete však nebyl virus nalezen. Tent fakt může být zapříčiněn malým množstvím testovaných zvířat, nebo vlastností viru množit se v jiném než savčím hostiteli (Verani et al., 1988).

Protilátky proti tomuto viru byly zjištěny pouze u lidí. Virus však má výrazně nižší prevalenci než Toscana virus: Arbia virus má seroprevalenci 4,6%, zatímco Toscana až 24,5%. U domácích zvířat byly testy prováděny na ovčích a u žádného ze vzorku se arbia virus neobjevil (Verani et al., 1988).

2.7 Rift Valley Fever Virus – RVFV

Virus údolí Rift způsobuje akutní horečnatá onemocnění jak u lidí, tak především u zvířat, kde způsobuje velké ekonomické ztráty. Viru je rozšířen především v Africe, i když se WHO obává, že by se tento virus mohl objevit i na jihu Evropy. RVFV se přenáší tělními tekutinami, někdy rovněž i aerosolem, a často hmyzem. Běžným přenašečem RVFV jsou komáři rodu *Aedes* (web WHO- <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs207/en/>, 16.3.2015).

Dohm a kolektiv (2000) se zaměřili na jiné přenašeče, konkrétně na flebotomy *P. duboscqi*, *P. papatasi* a *S. schwetzi*, kteří se běžně vyskytují v Africe. Injekčně nakazili různé druhy flebotomů virem RVF a sledovali, u kterých druhů flebotomů je možné virus detekovat. U *P. papatasi* a *P. duboscqi* byl virus nalezen u všech injikovaných jedinců. Dále zjišťovali, zda flebotomové budou schopni přenést nákazu na savce. Z pokusu se ukázalo že 50% infikovaných *P. duboscqi* a 14% *P. papatasi* přeneslo virus na křečky, u *S. schwetzi* nebyl přenos viru zaznamenán. *Phlebotomus dubosqi* a *P. papatasi* jsou tedy potenciálními přenašeči viru RVF, autoři uvádějí, že bude nutné detailně prozkoumat roli těchto druhů flebotomů při přenosu Rift Valley fever viru v přírodě (Dohm et al., 2000).

3 VESIKULOVIRUS

Vesikuloviry jsou viry z čeledi Rhabdoviridae. Většina virů řazených do této skupiny jsou původci onemocnění u lidí i u zvířat. Do čeledi Vesiculoviridae řadíme 10 hlavních virů a další od nich odvozené. Pro přehlednost je dělíme do dvou skupin na novosvětské a starosvětské, podle místa výskytu (v záložkách moskitocatalog). Do novosvětských vesikulovirů řadíme Vesikular stomatitis virus (VSV) a Carajas a Maraba viry, do starosvětských pak řadíme Chandipura virus (CHPV), Yug Bogdanovac virus (YBV), Isfahan virus (ISFV) a Niakha virus (NIAV). Zatímco novosvětské viry přenáší flebotomové rodů *Lutzomyia*, starosvětské potom rody *Phlebotomus* a *Sergentomyia*. Nejznámějším novosvětským virem v této skupině je Vesikular stomatitis virus, způsobující vezikulární stomatitidu hospodářských zvířat. Ze skupiny starosvětských virů je potom nejznámějším Chandipura virus, který především v Indii způsobuje nepříjemná, v mírnějších případech horečnatá, onemocnění lidí (Comer a Tesh, 1991).

3.1 Vesicular stomatitis Virus -VSV

Vesicular stomatitis virus způsobuje onemocnění hospodářských zvířat. Má širokou hostitelskou specifitu a objevuje se i u divokých zvířat jako jsou jeleni, netopýři nebo opice. VSV je přenášen nejen flebotomy, ale i komáry. Doposud nebyl zjištěn jeho cyklus v přírodě, předpokládá se ale, že koluje mezi savcem a jedním nebo více přenašeči (Comer, Tesh, 1991).

V Severní Americe jsou popsány tři sérotypy VSV a to Algolas, Indiana a New Jersey. Všechny způsobují vezikulární stomatitidu domácích zvířat. Toto onemocnění je z ekonomického hlediska velmi důležité, neboť se svými projevy podobá slintavce a kulhavce a způsobuje velké ekonomické ztráty (Comer a Tesh, 1991).

Sérotyp Indiana- VSV-IN, VSI

VSV-IN byl opakovaně izolován v Panamě z flebotomů rodu *Lutzomyia* (Tesh a Duboise, 1987) a konkrétně z *L. trapidoi*, které dosud nesály krev (Tesh et al., 1987). Tyto izoláty nezpůsobovaly lidským ani zvířecím hostitelům žádné komplikace.

Tesh a kolektiv (1971) zjistili, že pokud je virémie u nově narozených křečků nízká, flebotom se nenakazí. Nakazí se jen v případě saní na jedincích s vysokou viremíí (Tesh et al., 1971). U samic *L. ylephiletor*, bylo prokázáno, že transovariálně se přenáší pouze 20 % - 21 % viru (Tesh et al., 1972). Transovariální přenos je výhodný v nepřítomnosti hostitele (Reeves, 1974), nestačí ale k přežití VSV-IN bez dalšího zdroje nákazy. Proto se spekuluje, o pohlavním přenosu nebo o existenci jiného zdroje nákazy (Tesh et al., 1972).

Sérotyp New Jersey- VSNJ

VSNJ je nejrozšířenějším sérotypem VSV. Vyskytuje se v severní, centrální i jižní Americe v tropickém i mírném pásu. VSNJ byl intenzivně studován na malém ostrově Ossabaw u pobřeží státu Georgia v USA; 13 izolátů bylo získáno z *L. shannoni*, z nich bylo 9 samic a 3 samci. U tří z nich byla zjištěna vysoká virémie. Na základě toho se předpokládalo, že flebotomové infikováni VSNJ byli aktivně nakaženi, a že u nich dochází k replikaci viru. Toto tvrzení bylo ověřeno laboratorním experimentem, při kterém byl prokázán přenos orální cestou, replikace viru i přenos viru bodnutím *L. shannoni*. Také bylo zjištěno, že transovariální přenos je úspěšný jen u 1% až 2% flebotomů (Comer a Tesh, 1991).

Sérotyp Algola- VSA

VSA byl izolován v Kolombii z lutzomyií (Tesh a Duboise, 1987). Pozdější pokusy ukázaly, že pokud byl virus vpraven do thoraxu *L. longipalpis* injekčně, proběhla replikace i jeho transovariální přenos. *Lutzomyia longipalpis* ale pravděpodobně nebude přirozeným vektorem tohoto viru, protože se nevyskytuje na území, kde byl virus izolován (Comer a Tesh, 1991).

3.2 Carajas a Maraba viry

Tyto viry byly poprvé izolovány v Brazílii v roce 1983 a oba byly izolovány ze samců a samic flebotomů rodu *Lutzomyia spp.* odchycených z kmenů stromů v obci Maraba. Oba viry zabíjí nově narozené i dospělé myši do 24 hodin od intracerebrální inokulace. Carajas virus navíc zabíjí mladé myši i v případě podání viru intraperitoneální cestou. U obou virů byl prokázán transovariální přenos z infikovaných samic na larvy *L. longipalpis*, přestože tento

druh zřejmě není přirozeným vektorem těchto virů (Travassos da Rosa et al., 1984a).

O vlivu obou virů na lidský organismus nejsou zatím žádné informace. Vzhledem k lokalitě bohaté na železnou rudu je do budoucna pravděpodobné kácení lesů nad nalezišti, zvýšený pohyb lidí a jejich zvýšený kontakt s virem (Travassos da Rosa et al., 1984b).

3.3 Chandipura virus- CHPV

Chandipura virus řadíme do skupiny Rhabdoviridae, čeledi Vesiculoviridae. Je přenášen nejen flebotomy, ale i klíšťaty a komáry. CHPV byl objeven v roce 1966 při hledání příčiny horečnatých stavů obyvatel ve vesnici Chandipura nedaleko Nagpuru, severní Indie. Obyvatelé byli vyšetřováni s podezřením na horečku dengue nebo onemocnění čikungunja. Výsledky ale ukázaly na nový, dosud neznámý virus (Bhatt a Rodriguez, 1967).

CHPV se vykytuje především v severní Indii. V současnosti se ale na základě seropozitivity lidí i zvířat zjistilo, že rozšíření bude mnohem větší, a to hlavně v jižních částech Indie (John, 2010).

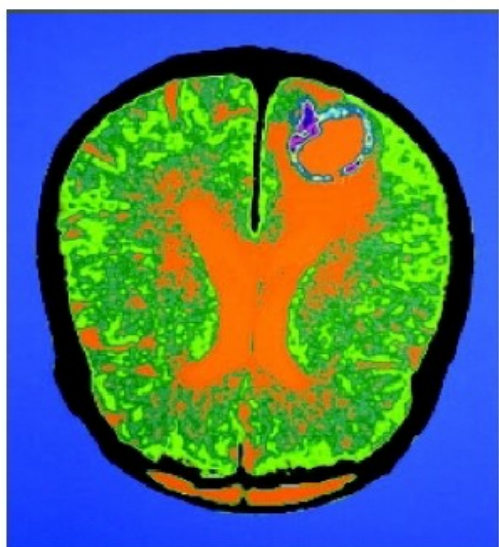
V laboratorních podmínkách bylo pozorováno, že *P. papatasi* a *P. argentipes* jsou dobrými přenašeči CHPV. V těchto flebotomech dochází k množení viru, transovariálnímu i pohlavnímu přenosu (Marvale et al., 2006, Marvale et al., 2007).

Pro zjištění vhodného přenašeče, byly prováděny izolace z odchycených flebotomů a sergentomyií. Nejvíce pozitivních nálezů CHPV bylo u *P. argentipes* a *P. papatasi*. Pro potvrzení *P. argentipes* jako přenašeče bylo nutné zjistit, zda dokáže *P. argentipes* přenést CHPV na savce. Kvůli problémům s opakovaným sáním u tohoto druhu byly viry injikovány do hrudi flebotomů. Za 24 hodin od infikování flebotomů byl pozorován efektivní přenos CHPV na myš sáním. Pro kontrolu byli nainfikovaní flebotomové i infikované myši testovány na přítomnost viru pomocí nepřímé imunofluorescence a RT-PCR. U *P. papatasi* byl prokázán přenos CHPV ze samců na samice při páření. Pravděpodobnost přenosu infekce ze samců na samice byla 12,5% (Marvale et al., 2007).

Onemocnění začíná nespecifickými příznaky podobnými chřipce, pokračuje bolestmi břicha, zvracením a následnou ztrátou vědomí (Peiris et al., 2008). Může ale končit až encefalitidou, a to infekční nebo autoimunitní. Infekční je způsobena přímým vstupem viru do CNS, zatímco autoimunitní je asociována se systémovou infekcí nebo vakcinací (Dominigues, 2009). Toto onemocnění se projevuje především u dětí. V roce 2004 byly v Indii dělány testy na původ encefalitidy u dětí. Z 322 případů encefalitid v různých oblastech Indie bylo Chandipura virem způsobeno 28 případů. Dvacet tři případů bylo nahlášeno během června a července 2004, 18 z těchto dětí zemřelo. Úmrtnost byla tedy 78,3%. Třináct dětí zemřelo

během prvních 24 hodin po nakažení, zbylé 2-4 dny od počátku příznaků (Chadha et al., 2005).

Pro diagnózu CHPV v krvi se používá RT-PCR, (Kumar et al., 2008). Pro přesnou lokalizaci v mozku potom slouží počítačová tomografie (CT) viz. obrázek 5 (Whitley a Gnann, 2002). V dnešní době již proti CHPV existuje vakcína, avšak nejlepší ochranou i nadále zůstává prevence. Řádné oblékání do přírody a užívání repelentních prostředků jsou tou nejlepší ochranou (Menghani et al., 2012).



Obrázek 5. CT mozku u dítěte s CHPV infekcí. V pravé části mozku je vidět neurodegenerativní rozšíření pravé mozkové komory (Oranžová skvrna) (Whitley a Gnann, 2002).

3.4 Isfahan virus- ISFV

Isfahan virus byl izolován z flebotomů v Iránu a v dnešním Rusku (Gaidamovic et al., 1980). V obou případech ve směsných vzorcích převažovaly samice *P. papatasi*.

Předpokládaným rezervoárem je pískomil *Rhombomys opimus* (Gaidamovic et al., 1980).

3.5 Yug Bogdanovac virus -YBV

Tento virus byl poprvé izolován ze samic *P. perfiliewi* v roce 1976 v Srbsku. Na základě sérologické analýzy a elektronové mikroskopie byl YBV zařazen do čeledi Rhabdoviridae. Doposud nebyl zjištěn jiný vektor tohoto viru než *Phlebotomus perfiliewi*. Z 274 studovaných lidí byly protilátky proti YBV nalezeny u 6 (Gliglic et al., 1983). Přesto není vliv tohoto viru na člověka a zvířata dosud objasněn.

3.6 Niakha virus – NIAV

Niakha virus byl poprvé objeven v březnu 1992 v Senegalů a byl izolován ze směsného vzorku flebotomů, *P. dubosqi*, *Sergentomyia sp.* (Fontenille et al., 1994). Ke dnešnímu dni není známo, zda NIAV způsobuje lidská onemocnění. Fylogenetickou analýzou jeho L proteinu bylo zjištěno, že může být zařazen do samostatného rodu v čeledi Rhabdoviridae. L protein zajišťuje přidání 5-methylguanosenové čepičky na 5' konec mRNA a polyA sekvenci na 3' konec mRNA (Vasilakis et al., 2013).

4 ORBIVIRUS

Orbiviry patří, spolu s 14 dalšími rody, do čeledi Reoviridae. Flebotomové přenášejí pouze rod Orbivirus. Přesto, že do Reovirů patří velmi nebezpečné druhy virů, například Rotaviry, nebylo prokázáno, že by Orbiviry způsobovaly stejně závažná onemocnění. Do současnosti byly u orbivirových nálezů zjištěny jen symptomy podobné chřipce, tzn. bolest hlavy, kloubů, svalů a zvýšená teplota. Předpokládá se tedy, že rod Orbivirus nebude klinicky významný.

4.1 Changuinola virus – CGLV

CGLV je jediným virem z rodu Orbivirus, který je přenášen flebotomy, ale je přenášen i komáry. Běžný výskyt CGLV je v Panamě, kde byl roku 1960 poprvé izolován (Peralta et al., 1966). Rezervoárovým zvířetem je lenochod. Protilátky proti tomuto viru byly nalezeny pouze u obou druhů lenochodů vyskytujících se v dané oblasti, u jiných odchycených obratlovců nebyly protilátky zjištěny (Travassos da Rosa et al. 1984). CGLV byl v Panamě izolován i z člověka mající příznaky podobné chřipce (Seymour et al., 1983).

5 FLAVIVIRUS

Rod Flavivirus řadíme do čeledi Flaviviridae s dalšími 3 rody Hepacivirus, Pegavirus a Pestivirus. V tomto rodu se nacházejí velmi závažná onemocnění jako žlutá horečka, horečka Dengue a západonilská horečka.

Doposud byli přenašeči pouze mezi komáry rodu *Culex* a *Aedes*. V poslední době se pomocí izolací zjistilo, že některé Flaviviry mohou potenciálně přenášet i flebotomové. Toto tvrzení bylo podloženo sérií experimentů, kdy flebotomové nasbírání v okolí Středozemního moře byly testovány pomocí RT-PCR na přítomnost flavivirů. Ze směsného vzorku flebotomů se prokázalo, že dva z odchycených jedinců, konkrétně samci *P. perniciosus*, byli na

Flaviviry pozitivní (Moureau et al. 2010).

Výskyt Flavivirů je tedy prokázán jen v Alžírsku, odkud pocházejí jediné pozitivní izolace (Moureau et al., 2010).

6 ZÁVĚR

V mé práci jsem se zaměřila na shrnutí doposud získaných poznatků o virech přenášených flebotomy. Flebotomové přenášejí 4 rody virů, každý z jiné čeledi. Jednoznačně se dá říci, že nejtěžší onemocnění jsou způsobena virem z čeledi Bunyviridae a Rhabdoviridae. O virech z čeledí Reoviridae a Flaviviridae a jejich vlivu na lidské zdraví se toho doposud moc neví.

Výskyt těchto virů je dán především výskytem přenašečů, a tak se oblasti s výskytem virů často překrývají. Zjednodušeně lze ale shrnout, že *Phlebotomy* (Bunyviridae) a *Flaviviry* (Flaviviridae) se vyskytují na území okolo Středozemního moře, tedy v jižní Evropě, na Blízkém východě a na severu Afriky. Naproti tomu *Vesiculoviry* (Rhabdoviridae) a *Orbiviry* (Reoviridae) přenášené flebotomy byly zjištěny především v Severní Americe a Střední Americe.

Při nákaze těmito virem může dojít k méně závažným zdravotním problémům, jako je bolest svalů, kloubů, hlavy, nebo k horečce. V méně častých případech u virů, jako Toscana a Chandipura viru, může dojít až k encefalitidě a poškození CNS. Proto bychom měli dbát na prevenci a nepodceňovat bodnutí flebotomů v těchto rizikových destinacích. Předcházet bodnutí můžeme repelenty, dostatečným oděvem, nebo nevycházením do přírody za šera. Koloběh virů vyvolávajících tato onemocnění však není dostatečně znám. U většiny virů přenášených flebotomy nebyl doposud s jistotou určen rezervoár, nejčastěji se předpokládá, že tuto úlohu plní různí savci.

Touto problematikou je vhodné se zabývat podrobněji i z dalších důvodů. Prvním z nich je nedostatečná znalost a informovanost lékařů o příznacích onemocnění způsobeno těmito „neznámými“ virem. Druhým by mohlo být to, že v důsledku pozvolných klimatických změn může docházet k pomalému rozšiřování oblastí výskytu přenašečů. Hypoteticky tak může v budoucnu nastat situace, kdy dojde k rozšíření některého druhu flebotomů a s nimi spojených virů až do střední Evropy.

7 Seznam použitých zkratek

ARBV - Arbia virus

CGLV- Chanquinola virus

CNS - centrální nervová soustava

CT – počítačová tomografie (z anglického computer tomography)

ELISA - Enzym Linked ImunoSorbent Assay

ICTV - mezinárodní komise pro taxonomii viru (z anglického international committee for taxonomy of viruses)

IgG – imunoglobulin G

IFA - imunofluorescenční testy z anglického Immunofluorescence Assay

ISFV – Isfahan virus

CHPV – Chandipura virus

RNA – ribonukleová kyselina

RT-PCR – polymerázová reakce (z anglického real time polymerase chain reaction)

SFNV – Sand fly fever Naples Virus

SFSV – Sand fly fever Sicilian Virus

TOSV – Toscana virus

VNT - neutralizační test

VSA - Vesicular stomatitis virus, Sérotyp Algola

VSI, VSV-IN – Vesicular stomatitis virus, Sérotyp Indiana

VSNJ - Vesicular stomatitis virus, Sérotyp New Jersey

VSV - Vesicular stomatitis virus

WHO – Světová zdravotnická organizace (z anglického World Health Organization)

YBV – Yug Bogdanovac virus

8 Seznam použité literatury

- Alkan C., Bichaud L., Lamballerie de X., Alten B., Goukl E.A. (2013).** Sandfly-borne phleboviruses of Eurasia and Africa: Epidemiology, genetic diversity, geographical range, control measures. *100*:54-74
- Baldelli F., Ciufolini M.G., Francisci D., Marchi A., Venturi G., Fiorentini C. (2004).** Unusual presentation of life- threatening TOSV meningoencephalitis. *Clin Infect Dis.* 38:515-20.
- Batieha A., Saliba E.K., Graham R., Mohareb E., Hijazi Y., Wiejeyaratne P. (2000).** Seroprevalence of West Nile, Rift Valley, and sandfly arboviruses in Hashimiah, Jordan. *Emerg Infect Dis.* 6:358-62.
- Bhatt P.N., Rodrigues F.M. (1967).** Chandipura: a new arbovirus isolated in India from patients with febrile illness. *Indian Journal of Medical Research.* 55: 1295-1305.
- Bichaud L., Souris M., Mary C.H., Ninove L., Thirion L., Piarroux R.P., Piarroux R., Lamballerie X.D., Charrel R.N. (2011).** Epidemiologic Relationship between Toscana Virus Infection and *Leishmania infantum* Due to Common Exposure to *Phlebotomus perniciosus* Sandfly Vector. *PloS Negl Trop Dis.* 5: 135–141.
- Comer J.A. a Tesh R.B. (1991).** Phlebotomine sand flies as vectors of vesiculoviridae: review. *Parassitologia* 33. 143-150.
- Darwish M.A., Feinsod F.M., Scott R.M., Ksiazek T.G., Botros B.A., Farrag I.H. (1987).** Arboviral causes of non specific fever and myalgia in a fever hospital patient population in Cairo, Egypt. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 81:1001-3.
- Depaquit J., Grandadam M., Fouque F., Andry P.E., Peyrefitte C. (2010).** Anthroped-borne viruses transmitted by phlebotomine sandflies in Europe: A review. 15:10.
- Dionisio D., Esperti F., Vivarelli A., Valassina M. (2003).** Epidemiological, clinical and laboratory aspects of sandfly fever. *Curr Opin Infect Dis.* 16:383-8
- Dobler G., Treibl J., Haass A., Frosner G., Woesner R., Schimrigk K. (1997).** Toscana virus infection in German travellers returning from Mediterranean. *Infection.* 25:325-8.
- Dohm D.J., Rowton E.D., Lawyer P.G., O'Guinn M., Turell M.J. (2000).** Laboratory transmission of Rift Valley Fever Virus by *Phlebotomus duboscqi*, *Phlebotomus papatasi*, *Phlebotomus sergenti*, and *Sergentomyia schwetzi* (Diptera: Psychodidae). *J. Med Entomol.* 37:435-438
- Domingues R.B. (2009).** Treatment of viral encephalitis. *Central Nervous System Agents in*

Medicinal Chemistry. 9: 56-62.

- Eitrem R, Niklasson B, Weiland O. (1991).** Sandfly fever among Swedish tourists. *Scand J Infect Dis.* 23:451-7
- Eitrem R, Vene S, Niklasson B. (1990).** Incidence of sandfly fever among Swedish United Nations soldiers on Cyprus during 1985. *Am J Trop Med Hyg.* 43:207-11.
- Ehrnst A, Peters C.J., Niklasson B., Svedmyr A., Holmgren B. (1985).** Neurovirulent Toscana virus (a sandfly fever virus) in Swedish man after visit to Portugal. *Lancet.* 25:1212-3.
- Fauchet B., Bichaud L., Charrel R., Mary C., Izri A., de Lamballerie X., Piarroux R. (2014).** Presence of sandflies infected with *Leishmania infantum* and Massilia virus on the Marseille urban area. *Clin Microbiol Infect.* 340-343
- Fontenille D., Traore-Lamizana M., Trouillet J., Leclerc A., Mondo M., Digoutte J.P., Zeller H.G. (1994).** First isolations of arboviruses from phlebotomine sand flies in West Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 50:570-574.
- Gaidamovich S.Y., Altuhova L.M., Obukhova V.R., Ponirovsky L.N., Sadykov V.G., Klisenko G.A., Sveshnikova N.A., Kasymov Y.M. (1980).** Isolation of Isfahan virus in Turkmenia. *Voprosy Virusologii.* 25:618-620.
- Gligic A., Miscevic Z., Tesh R.B., Travassos da Rosa A, Zivkovic V. (1982).** First isolation of Naples sandfly fever in Yugoslavia. *Acta Biol Jug Mikrobiol.* 19:167-75.
- Gligic A., Tesh R.B., Miscevic Z., Travassos, Da Rosa A., Zivkovic V. (1983).** Jug Bogdanovac virus - a new member of the vesicular stomatitis serogroup (Rhabdoviridae: Vesiculovirus) isolated from phlebotomine sand flies in Yugoslavia. *Acta Biologica Iugoslavica Mikrobiologia.* 20:97-105
- Chadha M.S., Arankalle V.A., Jadi R.S., Joshi M.V., Thakare J.P., Mahadev P.V., Mishra A.C. (2005).** An outbreak of Chandipura encephalitis in the eastern district of Gujarat state, India. *Am J Trop Med Hyg.* 73:566-570.
- Chastel C., Launay H., Bailly-Choumara H., Le Lay G., Beaucournu J.C. (1983).** Arbovirus infections in Morocco: serosurvey in small wild mammals in the northern part of the country. *Bull. Soc Path Exot Filiales.* 75:466-75.
- Charrel R.N., Gallian P, Navarro-Marí J.M., Nicoletti L., Papa A., Sanchez-Seco M., Tenorio A., Lamballerie X. (2005).** Emergence of Toscana Virus in Europe. *Emerg Infect Dis.* 11:11.
- Charrel R.N., Moureau G., Temmam S., Izri A, Marty P., Parola P., da Rosa A.T., Tesh R.B., de Lamballerie X. (2009).** Massilia virus a novel phlebovirus (Bunyaviridae)

- isolated from sandflies in the mediterranean. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 9: 519-530.
- Izri A., Temmam S., Moureau G., Hamrioui B., de Lamballerie X., Charrel R.N. (2008).** Sandfly fever Sicilian virus, Algeria. *Emerg Infect Dis.* 14:797-7.
- John T.J. (2010).** Commentary Chandipura virus – what we know & do not know. *Indian Journal of Medical Research.* 132:125-127.
- Kumar S., Jadi R.S., Anakkathil S.B., Tandale B.V., Mishra A.C., Arankalle V.A. (2008).** Development and evaluation of real time one step reverse- transkriptese PRC for quantitation of Chandipura Virus. *BMC Infectious Diseases.* 8:168-174.
- Liu D.Y., Tesh R.B., Travassos R., Peters C.J., Yang Z., Guzman H., Xiao S.Y. (2003).** Phylogenetic relationship among members of genus Phlebovirus (Bunyaviridae) based on partial M segment sequence analyses. *J Gen Virol.* 84:465-473.
- Manghani S., Chikhale R., Raval A., Wadibhasme P., Khedekar P. (2012).** Chandipura Virus An emerging tropical pathogen. *Acta Tropica.* 124:1-14.
- Marvale M.S., Fulmali P.V., Greevarghese G., Arankalle V.A., Ghodke Y.S., Kanojia P.C. (2006).** Veneral transmission of Chandipura virus by *Phlebotomus papatasi* (Scopoli). *Am J Trop Med Hyg.* 75:1151-1152.
- Marvale M.S., Fulmali P.V., Ghodke Y.S., Mishra A.C., Kanojia P.C., Greevarghese G. (2007).** Experimental transmission of Chandipura Virus by *Phlebotomus argentipes* (Diptera: Psychodidae). *Am J Trop Med Hyg.* 76:307-309
- Moureau G., Ninove L., Izri A., Cook S., Lamballerie X.C., Charell R.N. (2010).** Flavivirus RNA in Phlebotomine Sandflies. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 10:195-197
- Papa A., Konstantinou G., Pavlidou V., Antoniadis A. (2006).** Sandfly fever virus outbreak in Cyprus. *Clin Mikrobiol Infect.* 12:192-4.
- Peiris J.S.M., Arunagiri C.K., Perera L.P. (2008).** Ecology of arboviruses in Sri Lanka: a summary of studies from 1984-1990. *Ceylon Journal of Sciences.* 37:7-14.
- Peralta P.H., Shelokov A. (1966)** Isolation and charakterization of arboviruses from Almirante, Republic of Panama. *Am J trop Med. Hyg.* 15:369-378
- Reeves W.C. (1974).** Overwintering of arboviruses. *Progress in Medical Virology.* 17:193-220.
- Sabin A.B. (1951).** Experimental studies on *Phlebotomus* (pappataci, sandfly) fever during World War II, *Arch. Gesamte Virusforsch.* 367–410
- Sabin A.B. (1955).** Recent Advances in Our Knowledge of Dengue and Sandfly Fever, *Am J Trop Med Hyg.* 4:198-207

- Seymour C., Peralta P.H., Montgomery G.G. (1983).** Viruses isolated from Panamanian sloths. *Am J Trop Med Hyg.* 32:1435–1444
- Schmidt J.R., Schmidt M.L., Said M.I. (1971).** Phlebotomus fever in Egypt: isolation of phlebotomus fever viruses from *Phlebotomus papatasi*. *Am J Trop Med Hyg.* 20:483-490.
- Schwarz T.F., Jäger S., Gilch S., Pauli C. (1995).** Serosurvey and laboratory diagnosis of imported sandfly fever virus, serotyp Toscana, infection in Germany. *Epidemiol Infect.* 114:501-10.
- Tesh R.B., Chaniotis B.N., Johnson K.M. (1971).** Vesicular stomatitis virus, Indiana serotype: multiplication in and transmission by experimentally infected phlebotomine sandflies (*Lutzomyia trapidoi*). *American Journal of Epidemiology.* 93:491-495.
- Tesh R.B., Chaniotis B.N., Johnson K.M. (1972).** Vesicular stomatitis virus (Indiana serotype): transovarial transmission by phlebotomine sandflies. *Science.*175:1477-1479.
- Tesh R.B., Chaniotis B.N., Carrea B.R., Johnson K.M. (1972).** Further studies on the natural host preferences of Panamanian phlebotomine sandflies. *American Journal of Epidemiology.* 88-93.
- Tesh R.B., Saidi S., Gajdamovic S.J., Rodhain F., Vesenjaj-Hirjan J. (1976).** Serological studies on the epidemiology of sandfly fever in the Old World. *Bull world Health Organ.* 54:663-74.
- Tesh R.B., Duboise S.M. (1987).** Viremia and immune response with sequential phlebovirus infections. *Am J Trop Med Hyg.* 36:662-8.
- Tesh R.B., Lubroth J., Guzman H. (1992).** Simulation of arbovirus overwintering-survival of toscana virus (Bunyaviridae, Phlebovirus) in its natural fly vector *Phlebotomus perniciosus*, *Am J Trop Med Hyg,* 47:5:574-581
- Travassos da Rosa A.P.A., Tesh R.B., Travassos da Rosa J.F., Herve J.P., Main A.J. (1984).** Carajas and Maraba viruses, two new vesiculoviruses isolated from Phlebotomine sand flies in Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 33:999-1006.
- Travassos da Rosa A.P., Tesh R.B., Pinheiro F.P., Travassos da Rosa J.F., Peralta P.H. (1984)** Characterization of the Changuinola serogroup viruses (Reoviridae: Orbivirus). *Intervirology.* 21:38–49.

- Vasilakis N., Widen S., Mayer S.V., Seymour R., Wood T.G., Popov V., Guzman H., Travassos da Rosa A.P.A., Ghedin E., Holmes E.C., Walker P.J., Tesh R.B. (2013).** Niakha virus: A novel member of the family Rhabdoviridae isolated from phlebotomine sandflies in Senegal. *Virology*. 444:80-89.
- Verani P., Lopes M.C., Nicoletti L., Balducci M. (1980).** Studies on Phlebotomus-transmitted viruses in Italy: I. Isolation and characterization of a Sandfly fever Naples-like virus. *Arboviruses in the Mediterranean Countries, Zbl. Bakt. Suppl.* 9, Gustav Fischer Verlag. Stuttgart-New York. 195:201.
- Verani P., Ciufolini M.G., Caciolli S., Renzi A., Nicoletti L., Sabatinelli G. (1988).** Ecology of viruses isolated from sand flies in Italy and charactericed of a new Phlebovirus (Arbia virus). *Am J Trop Med Hyg.* 38:433-9.
- Whitney R.J., Gnann J.W. (2002).** Viral encephalitis: familiar infections and emergigng pathogens. *Lancet.* 359:507-514.
- Zhioua E., Mourerau G., Chelbi I., Ninove L., Bichaud L., Derbali M., Champs M., Cherni S., Salez N., Cook S., Lamballerie X., Charrel R.N. (2010).** Punique virus, a novel phlebovirus, related to sandfly fever Naples virus, isolated from sandflies collected in Tunisia. *Journal of General Virology.* 91:1275-1283.

Internetové citace

Webové stránky WHO – <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs207/en/>, (16.3.2015).