

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Bruno Sandner

Role asymptomatic hosts in leishmaniasis transmission
Role of asymptomatic hosts in leishmaniasis transmission

Bakalářská práce

Školitel: doc. RNDR. Jovana Sádlová, Ph.D.

Praha, 2021

Poděkování

Chtěl bych v první řadě poděkovat své školitelce doc. RNDR. Jovaně Sádlové, Ph.D. za její věnovaný čas, trpělivost a cenné rady. Též bych chtěl poděkovat své rodině a přítelkyni za jejich podporu při psaní práce.

Prohlášení

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

V Praze, 6.5.2021

Bruno Sandner

Abstrakt:

Leishmanie mají dvouhostitelský cyklus, kdy kolují mezi obratlovčími hostiteli a hmyzími přenašeči, kterými jsou zejména flebotomové (Diptera: Phlebotominae). Savci slouží jako hlavní rezervoáři onemocnění a udržují populaci leishmanií i za nepřítomnosti přenašeče. Jedním z klíčových předpokladů porozumění epidemiologie leishmanióz je znalost role asymptomatických hostitelů v přenosu parazita. Cílem této práce je shrnout poznatky o asymptomatických hostitelích viscerálních leishmanióz působených *L. infantum* a *L. donovani*. V případě *L. infantum* se asymptomatické hostitelé přenosu parazita prokazatelně a významně účastní, a to psi, lidé i další předpokládaní rezervoároví hostitelé. Asymptomatické psi nakazí stejný podíl flebotomů, jako psi symptomatické, a u lidí významně zvyšuje infektivitu koinfekce virem HIV. Přenos VL působené *L. donovani* byl dříve považován za čistě antroponotický, leč *L. donovani* byla opakovaně detekována i u jiných savčích hostitelů a zoonotický přenos je pravděpodobný zejména v oblasti východní Afriky. Přenos z asymptomatických jedinců zatím nebyl prokázán, ale studií na toto téma bylo publikováno žalostně málo. Je zapotřebí další intenzivní výzkum, který by potvrdil roli dalších rezervoárových hostitelů a asymptomatických jedinců v přenosu leishmanióz. Je také zapotřebí sjednotit definici asymptomatických hostitelů a optimalizovat metodiku jejich detekce.

Klíčová slova: **leishmanióza, rezervoárový hostitel, asymptomatický hostitel, *Leishmania infantum*, *Leishmania donovani***

Abstract:

Leishmania parasites have a digenetic-life cycle, circulating between vertebrate hosts and insect vectors, mainly phlebotomine sand flies (Diptera: Phlebotominae). Mammals serve as principal reservoirs of the disease and maintain the leishmania population even in the absence of the vector. Knowledge of the role of asymptomatic hosts in parasite transmission is one of the key prerequisites to understand epidemiology of leishmaniasis. The aim of this work is to summarize the studies on asymptomatic hosts of visceral leishmaniasis caused by *L. infantum* and *L. donovani*. In *L. infantum*, asymptomatic hosts have been shown to be involved in transmission, namely dogs, humans, and other putative reservoir hosts. Asymptomatic dogs infect the same proportion of vectors as symptomatic dogs, and in humans, HIV coinfection significantly increased the infectiousness. VL caused by *L. donovani* is regarded as mostly anthroponotic, but the parasite has been often detected in animal hosts and zoonotic transmission has been suggested in East Africa. Transmission from asymptomatic individuals has not been established, but the studies on this topic are very scarce. Further intensive research is needed to confirm the role of potential reservoir hosts and asymptomatic individuals in the transmission of leishmaniasis. Also, definition of asymptomatic hosts should be unified and detection methods optimized.

Key words: leishmaniasis, reservoir host, asymptomatic host, *Leishmania infantum*, *Leishmania donovani*

Seznam zkratek

RH – rezervoárový hostitel

AH – asymptomatický hostitel

KL – kutánní leishmanióza

VL – viscerální leishmanióza

PKDL – post-kala-azar dermální leishmanióza

MKL – mukokutánní leishmanióza

PSG – promastigote surface gel

SV – stomodeální valva

LST – leishmanin skin test

PCR – polymerázová řetězová reakce

rt-PCR – kvantitativní polymerázová řetězová reakce

n-PCR – nested PCR

DAT – přímý aglutinační test

ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay, metoda pro detekci a kvantitativní stanovení množství protilátky nebo antigenu pomocí imunoenzymatické reakce

IFAT – indirect fluorescent antibody test, metoda pro průkaz protilátek nepřímým imunoflourescenčním testem

ICT – imunochromatografický test

kDNA – kinetoplastová DNA

ABC – avidin-biotin complex

RIM – Rapid immunomigration test

rK39 – rekombinantní 39 aminokyselinový úsek kódovaný kinesin-related genem, používaný pro detekci druhového komplexu L. donovani

ITS2 – internal transcribed spacer 2

IDA – imunochromatografický dipstick test

Obsah

Úvod a cíle práce	1
1. <i>Leishmania</i> a výskyt leishmaniózy.....	2
1.1. Morfologie a životní cyklus	4
1.1.1 Vývoj v hmyzím přenašeči	4
1.1.2 Vývoj v savčím hostiteli	6
1.2. Flebotomové	6
1.3. Formy onemocnění	6
1.4. Epidemiologie leishmaniózy.....	7
1.4.1. Faktory, které napomáhají šíření leishmaniózy	7
2. Rezervoárový hostitel.....	9
3. Definice asymptomatického hostitele.....	10
3.1 Diagnostika AH	11
4. Viscerální leishmanióza působená <i>L. infantum</i> a její asymptomatické hostitelé	11
4.1. Asymptomatické jedinci v lidské populaci	12
4.2 Asymptomatické psy.....	13
4.2.1 Klinický stav a schopnost psů infikovat přenašeče.....	14
4.3 Asymptomatické jedinci mezi dalšími hostiteli <i>L. infantum</i>	15
5. Viscerální leishmanióza působená <i>L. donovani</i> a její asymptomatické hostitelé	20
5.1 Asymptomatické jedinci v lidské populaci	20
5.2 Asymptomatické jedinci mezi dalšími hostiteli <i>Leishmania donovani</i>	21
6. Závěr	23
7. Použité literární zdroje	24
8. Přílohy.....	36

Úvod a cíle práce

Leishmania je rod parazitických prvoků, který patří do řádu Trypanosomatida. Konkrétně je řadíme mezi dvouhostitelská trypanosomatida, kam patří i příbuzný rod *Trypanosoma*, v němž se vyskytují například *Trypanosoma brucei*, způsobující spavou nemoc nebo *Trypanosoma cruzi*, která je původcem Chagasovy choroby. *Leishmania* způsobuje vektorem přenášené infekční onemocnění zvané leishmanióza, které může mít velmi různorodé projevy. V nejméně závažném případě se projevuje pouze kožní lézí, která se po několika měsících sama zahojí, v horších případech se může jednat o viscerální onemocnění postihující vnitřní orgány, zejména sliznici a játra, bez léčby smrtelné. Leishmanióza je onemocnění velmi variabilní nejen z klinického hlediska, ale i z pohledu epidemiologického a ekologického. Jeden typ nemoci může vyvolávat několik druhů leishmanií a na druhou stranu, jeden druh leishmanie může zapříčinit různé projevy onemocnění. Každý z dvaceti druhů rodu *Leishmania* patogenních pro člověka má přitom své specifické spektrum druhů přenašečů a hostitelů. Hmyzími přenašeči jsou především flebotomové, drobní komárci z řádu Diptera, čeledi Psychodidae. Savcí hostitelé umožňují leishmaniím dlouhodobé přežití i v obdobích, kdy není vektor přítomen, potom se takový druh hostitele nazývá rezervoárovým hostitelem. V zájmu parazita je, aby měl jeho rezervoárový hostitel příznaky spíše mírné, může být i zcela asymptomatický. Podíl asymptomatických hostitelů v populacích RH a míra jejich infekitivity pro přenašeče patří mezi klíčové faktory nutné pro pochopení epidemiologie leishmanióz, přitom neexistuje ucelené review, které by tuto problematiku shrnovalo napříč různými druhy leishmanií. V této bakalářské práci bych proto chtěl shrnout dostupné poznatky o asymptomatických hostitelích *L. infantum* a *L. donovani*, dvou nejvýznamnějších druhů leishmanií působících viscerální leishmaniózu člověka.

Cílem práce je odpovědět na následující otázky:

Jaký je okruh rezervoárových hostitelů *L. infantum* a *L. donovani*?

Jak jsou definováni a detekováni asymptomatictí hostitelé?

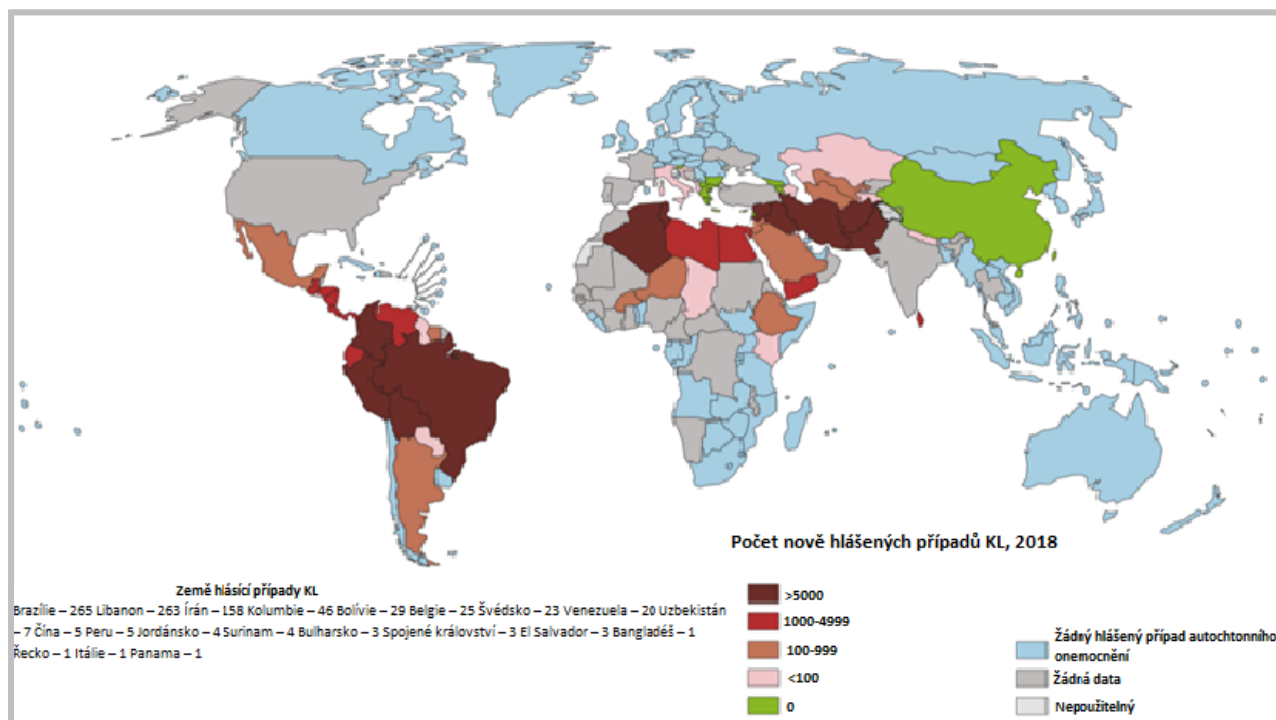
Jak velký je podíl asymptomatických hostitelů v populacích?

Jsou asymptomatictí hostitelé infekční pro flebotomy a mají tedy význam pro přenos parazita?

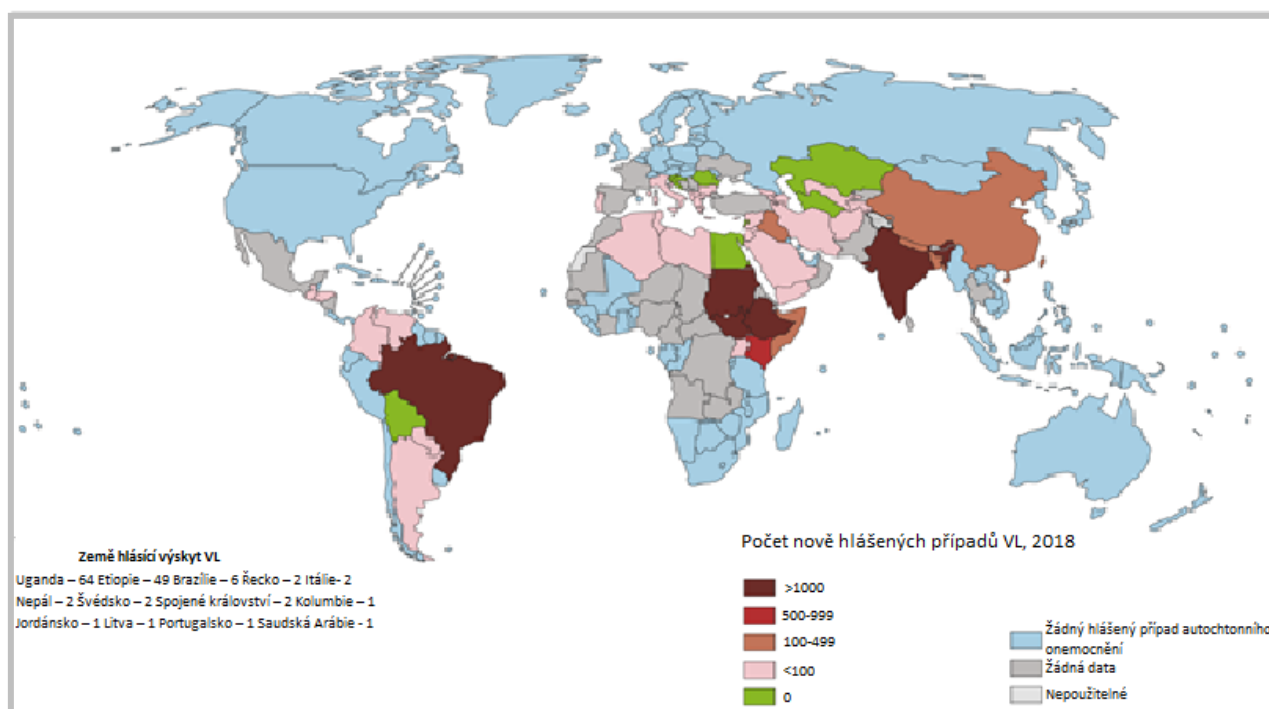
1. *Leishmania* a výskyt leishmaniózy

Paraziti rodu *Leishmania* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) jsou původci leishmaniózy, jednoho z nejdůležitějších parazitárních onemocnění na světě. Momentálně známe něco přes 30 druhů leishmanií, z toho přinejmenším 20 může infikovat člověka. (Desjeux 2004) Vyskytují se hlavně v subtropickém a tropickém pásmu, ale i na jihu mírného pásma. V celosvětovém měřítku čelí více než miliarda lidí riziku nákazy a ročně se vyskytne až milion nových případů kožní formy leishmaniózy (KL) a 30 tisíc případů viscerální formy (VL) (WHO 2021). Většina případů se ale do statistik vůbec nedostane a zůstává nehlášena. Pacienti v chudých oblastech mají často obtížný přístup do nemocničních zařízení a k lékům. Například podle studie z Jižního Súdánu z let 1998-2002 umíralo v této zemi 91% pacientů na VL, aniž u nich byla tato choroba diagnostikována (Collin et al. 2006).

Leishmanióza je rozšířena v 97 státech světa. Více než 70 % případů KL se vyskytuje v sedmi zemích (Afgánistán, Alžírsko, Brazílie, Irán, Irák, Pákistán, Sýrie). Viscerální forma je koncentrována do tří ekologicko-epidemiologických ohnisek. Tím prvním je Východní Afrika (Etiopie, Keňa, Somálsko, Jižní Súdán, Súdán a Uganda), která se celosvětově podílí na 45 % případů VL. Druhým hotspotem je Indický subkontinent (Bangladéš, Indie a Nepál) s 28% celosvětovým podílem případů VL a třetím ohniskem je Brazílie s 20% případů VL. V pěti zemích (Brazílie, Etiopie, Indie, Jižní Súdán a Súdán) se vyskytuje 83% případů VL (WHO 2020).



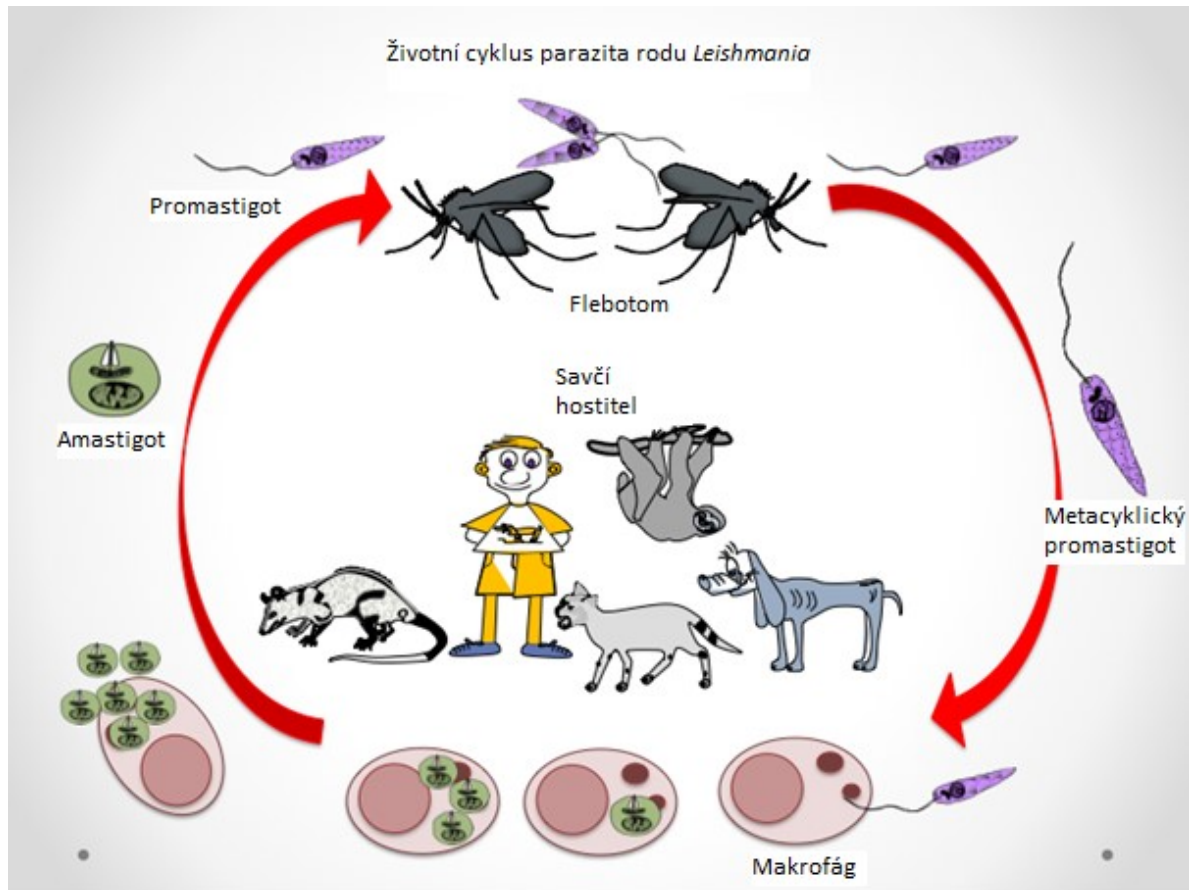
Obrázek č.1 Výskyt kutánních leishmanióz, 2018 (převzato z WHO (2021))



Obrázek č.2 Výskyt viscerálních leishmanióz, 2018 (převzato z WHO (2021))

1.1. Morfologie a životní cyklu

Morfologicky jsou druhy rodu *Leishmania* obtížně odlišitelné, jejich identifikace se běžně provádí pomocí biochemických a molekulárně genetických metod. Mají dvouhostitelský životní cyklus, který probíhá mezi obratlovcím hostitelem a hmyzím přenašečem, kterým jsou hlavně flebotomové (Diptera: Phlebotominae). V přenašeči tvoří protáhlé formy opatřené bičíkem (promastigoty), zatímco v obratlovcím hostiteli přežívají jako málo pohyblivé, zakulacení intracelulární amastigoti.

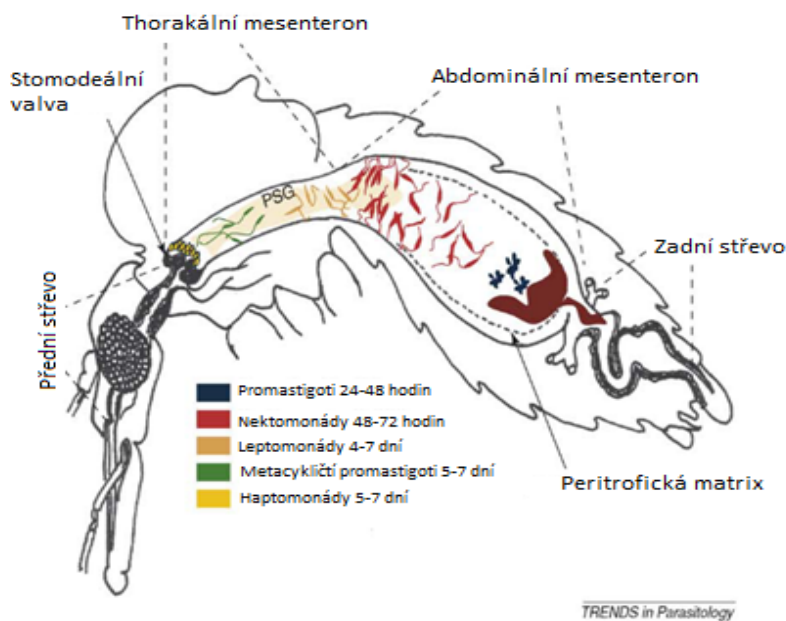


Obrázek č.3 Životní cyklus prvoků rodu *Leishmania* (převzato z Araujo Carreira et al. 2014)

1.1.1 Vývoj v hmyzím přenašeči

Podle typu vývoje dělíme leishmanie na peripylariání, suprapylariání a hypopylariání skupinu. Hypopylariání druhy se vyvíjí pouze v zadním střevě a přenos je kontaminativní. Peripylariání druhy prodělávají vývoj nejprve v zadním střevě, ze kterého pak promastigoti putují směrem do středního a předního střeva a k přenosu dochází při dalším sání. U suprapylariálních druhů je vývoj omezen na střední a přední část střeva. Mezi peripylariání parazity patří především podrod *Viannia* z nového světa, suprapylariálně se vyvíjí podrod *Leishmania* rozšířený ve Starém i Novém světě a hypopylariálně podrod *Sauroleishmania* (Lainson a Shaw 1979). Nejvíce je prostudován vývoj suprapylariálních parazitů popsany níže.

Amastigoti jsou nasáti samičkou flebotoma a spolu s krví hostitele putují do abdominálního mesenteronu. V mesenteronu potom prodělávají leishmanie poměrně složitý vývoj, který čítá několik morfologicky a funkčně odlišných forem (shrnutí v Dostálová a Volf 2012, Kamhawi 2006). Nejdříve se amastigoti diferencují v menší procyklické promastigoty s krátkým bičíkem, kteří zahajují první množení. Nasátí krve vyvolává v mesenteronu fyziologickou odpověď ve formě tvorby peritrofické matrix a sekrece trávicích enzymů. Peritrofická matrix, tvořená chitinem, proteiny a glykoproteiny, odděluje trávenou potravu od epitelu mesenteronu. Procykličtí promastigoti musí odolávat činnosti trávicích enzymů a po několika dnech se vyvíjejí do dlouhých štíhlých nektomonád. Hlavní rolí nektomonád je uniknout z PM, zachytit se epiteliálních buněk mesenteronu, aby nebyly vyloučeny s nestrávenými zbytky potravy a následně migrovat směrem k thorakálnímu mesenteronu. Z nektomonád vzniká kratší forma parazita, leptomonády. Leptomonády prodělávají další množení v samičce flebotoma a dávají vznik haptomonádám a metacyklickým promastigotům. Haptomonády jsou vysoce specializované formy s krátkými bičíky, které jsou nepohyblivé, přichycující se ke stomodeální valvě a vytváří v této oblasti zátku. Metacykličtí promastigoti jsou infekční formou, velmi dobře přizpůsobenou k úspěšnému přenosu do obratlovčího hostitele. Leptomonády též vytváří PSG (promastigote surface gel), který je důležitý pro přenos, protože zpevňuje zátku tvořenou haptomonádami (Rogers a Bates 2004). SV je navíc enzymaticky poškozena chitinázami leishmanií (Volf et al. 2004). Sání samičky flebotoma na dalším hostiteli je tedy těmito mechanismy narušeno a dochází k regurgitaci, zpětnému vyzvracení obsahu střeva do kůže hostitele a tím i k přenosu metacyklických promastigotů do hostitele (Bates 2007).



Obrázek č. 4. Schématické znázornění vývoje leishmanií v hmyzím přenašeči (převzato z Kamhawi 2006)

1.1.2 Vývoj v savčím hostiteli

Metacyklické formy promastigotů se v obratlovčím hostiteli promění v amastigoty, kteří zde přežívají ve fagocytických buňkách, především v makrofázích. Hlavním úkolem metacyklických promastigotů je dostat se do buněk hostitele aniž by aktivovali antimikrobiální činnost makrofágů. Jednou z možností je využití neutrofilů v podobě pasti „Trojského koně“ (Laskay et al. 2008). Neutrofilů jsou první buňky, které se dostávají do místa sání (shrnuto v Ribeiro-Gomes a Sacks (2012)). Zde pozřou leishmanie, které přežívají v jejich fagosomech a zároveň indukují jejich apoptózu, načež jsou tyto apoptotické neutrofilů pozřeny makrofágy. Tímto způsobem se metacyklické promastigoti dostávají bezpečně do fagosomů makrofágů, kde se transformují v amastigoty. Velkou roli hrají v této časné fázi infekce zřejmě hlavně kožní makrofágy (dermis resident macrophages) (Chaves et al. 2020). Amastigoti se potom v imunitních buňkách množí a čekají na další sání přenašeče (shrnuto v Conceição-Silva a Morgado 2019).

1.2. Flebotomové

Flebotomové jsou drobní komárci, velcí jen několik mm, z řádu Diptera, čeledi Psychodidae a podčeledi Phlebotominae. Larvy se vyvíjí terestricky v mnoha typech habitatů. Vyskytují se hlavně v subtropickém a tropickém pásmu, ale s globálním oteplováním se areály některých druhů šíří severněji a zasahují až po jih Střední Evropy (Kniha et al. 2021). Mezi zhruba osmi sty druhy flebotomů je necelá stovka prokázaných či předpokládaných přenašečů leishmanií patogenních pro člověka. Nejvýznamnějšími rody přenašečů jsou *Phlebotomus* ve Starém světě a *Lutzomyia* v Novém světě (shrnuto v Maroli et al., 2012).

1.3 Formy onemocnění

Existují 3 hlavní formy onemocnění, které je označováno jako leishmanióza. Nejzávažnější formou onemocnění je viscerální leishmanióza (VL). Projevuje se nepravidelnými horečkami, úbytkem hmotnosti, malátností a hepatomegalií či splenomegalií. V Indii pacienti s VL často vykazují hyperpigmentaci, proto vznikl název Kala-azar, který znamená v hindštině černá horečka. U některých jedinců se může po léčbě VL rozvinout post-kala-azar dermální leishmanióza (PKDL), kdy dochází k tvorbě kožních změn, které se vyskytují na obličeji, trupu či na končetinách (Pearson a Sousa 1996). Nejčastěji mají podobu četných pupínků a nodulů, často spojených se změnou pigmentace (Zijlstra et al. 2003). Zatímco v Africe se PKDL objevuje krátce po léčbě VL a trvá pár měsíců, v Indii se může PKDL projevit dva roky po léčbě VL a může přetrvávat až 20 let. Kutánní forma (KL) je nejčastější leishmaniózou. Projevuje se kožními lézemi, které se po několika měsících většinou zahojí, ale zanechávají za sebou výrazné jizvy. Vzácnější formou KL je difúzní KL, kdy se primární kožní léze šíří a vytváří další léze či noduly, které postihují obličej a končetiny. Vývoj nemoci je pomalý a může trvat i

desítky let. Vyskytuje se hlavně u imunodeficientních pacientů. Mukokutánní leishmanióza (MKL) je třetí hlavní formou leishmaniózy. Zpočátku připomíná KL, ale kožní léze se šíří a poškozují sliznice a chrupavky oronasální oblasti i hrtanové a hltanové tkáně (Pearson a Sousa 1996).

1.4.Epidemiologie leishmanióz

Leishmaniózy představují i z epidemiologického pohledu velice rozmanitý systém. Většinou jsou to klasické **zoonózy**, kdy parazit koluje mezi přenašečem a rezervoárovým hostitelem (RH), člověk se nakazí pouze náhodně. Pokud je jediným savčím hostitelem člověk, jedná se o **antroponózu**, s tou se ale mezi leishmaniózami setkáme pravděpodobně pouze u *L. donovani* na Indickém poloostrově a u *L. tropica* v hustě zalidněných městech Střední a Západní Asie. Antroponózy se samozřejmě kontrolují lépe, u zoonóz nestačí vyléčit pouze infikovaného člověka, aby došlo k vymýcení nemoci, jelikož patogen je udržován stále svým RH (Ashford 1996). Výskyt leishmanií vždy závisí na konkrétních podmínkách daného habitatu, který ovlivňuje přítomnost možných přenašečů i RH (Ashford 2000).

WHO (2020) popisuje následující faktory, které napomáhají šíření leishmanióz.

1.4.1.Faktory, které napomáhají šíření leishmanióz

1) **Globální oteplování.** Distribuce, přežití a velikost populace vektorů a rezervoárových hostitelů může být ovlivněna změnami teplot, srážek a vlhkosti. Kvůli změně klimatických podmínek může docházet ke vzniku povodní a sucha (které může způsobit neúrodu a hladomor), což může ve výsledku vést k velké migraci lidí do endemických oblastí. I menší výkyvy teplot mohou výrazně ovlivnit vývoj leishmanií ve flebotomech a přispívat k šíření leishmanióz (WHO 2020).

Výskyt flebotomů se rozšiřuje stále hlouběji do mírného klimatického pásma. V Evropě jsou delší dobu známy dva hlavní přenosové cykly (Desjeux 2004). Tím prvním je zoonotická kožní a viscerální leishmanióza ve středomořské oblasti, působená *L. infantum*. Druhým přenosovým cyklem je antroponotická kožní leishmanióza způsobená *L. tropica*, která se výjimečně vyskytuje v Řecku a sousedních zemích. Do Evropy již zasahuje i *L. donovani*, případy onemocnění jsou popisovány z Kypru (Koliou et al. 2014) a jihovýchodního Turecka (Özbilgin et al. 2017) a *L. donovani* byla také detekována ve flebotomech poblíž táborů migrantů v Řecku (Fotakis et al. 2019).

2) **Migrace obyvatelstva.** Většina případů vzniku epidemií leishmanióz souvisí s velkou migrací obyvatel do endemických oblastí (WHO 2020). Příkladem může být migrace lidí z venkova do měst, kdy se do měst rozšiřuje VL ve velké míře například v Brazílii. Ve východní Africe dlouhodobě způsobují občanské nepokoje migraci sezónních pracovníků, navrátilců a uprchlíků, což usnadňuje šíření VL v této oblasti. Dalším důvodem migrace může být hledání pracovní příležitosti (mezi

hranicemi Nepálu a Indíí nebo dočasní pracovníci z Arabského poloostrova). V souvislosti s migrací můžeme brát v potaz i návrat vojáků z endemických oblastí (Desjeux 2004).

Současným velkým problémem jihoevropských států, nejen z hlediska šíření leishmanióz, jsou migranti z Afriky a Blízkého Východu, kteří se snaží cestovat do zemí Evropské unie (shrnutu v Ready, 2010).

3) **Změny prostředí.** Člověk má velký vliv na změnu prostředí, urbanizací a odlesňováním může zásadně ovlivnit výskyt leishmanióz (WHO 2020). Odlesňováním jsou původní velké plochy lesů nahrazovány menšími lesními ostrůvky a poli, což vyhovuje některým RH leishmanióz, například liškám, psům a některým hlodavcům. Důsledkem je pak zvýšená prevalence infekce a adaptace flebotomů na peridomestické prostředí (Shrnutu v Oryan a Akbari 2016).

4) **Podvýživa** je zejména u dětí rizikovým faktorem. Jedinci, kteří trpí podvýživou mají oslabený imunitní systém a s tím související zhoršenou imunitní odpověď. Výsledkem je vyšší závažnost onemocnění (Nweze et al. 2020). Podvyživené děti mají 8,7 x větší šanci vzniku klasické viscerální leishmaniózy (Cerf et al. 1987).

5) **Socioekonomické problémy.** Leishmanióza je často vázaná na chudší regiony s nízkým životním standardem. Nejvíce jsou ohroženi lidé, kteří žijí blízko vodních zdrojů, ve vlhkých domech, nebo bydlí poblíž odpadu, kanalizace a farem hospodářských zvířat (shrnutu v Oryan a Akbari 2016). Flebotomové se rádi rozmnožují a zdržují v místech, kde jsou horší podmínky bydlení a domácí hygieny. Zároveň pro ně představují místa s akumulací lidí velmi dobrý zdroj krve. Riziko se ještě zvyšuje v případě, že lidé přespávají venku nebo na podlaze (WHO 2020).

Koinfekce s HIV je dalším významným faktorem, který pomáhá šíření leishmanióz (Oryan a Akbari 2016) a představuje jednu z největších výzev, kterým vědci čelí při kontrole VL. Byla zaznamenána v 35 zemích po celém světě. Pokud je člověk s leishmaniózou zároveň infikován HIV, jeho šance, že se u něho projeví VL, je 100x-2320x vyšší (WHO 2021) (Alvar et al. 2008). Mezi HIV a leishmaniemi probíhá synergistický vztah, kdy HIV pozitivní jedinci jsou mnohem vnímavější vůči leishmaniím a VL umožňuje HIV se rychleji množit v hostiteli. Koinfekce HIV a VL dosahuje až 70 % počtu případů VL v Jižní Evropě, kde je toto téma nejčastěji studováno (WHO 2021).

Oryan a Akbari (2016) popisují další faktory, které ovlivňují výskyt leishmanióz, příkladem takových faktorů jsou: transplantace orgánů, odolnost vůči lékům, cestování do endemických oblastí.

2. Rezervoárový hostitel

Rezervoárový systém, ve kterém *Leishmania* přežívá neomezeně dlouho, zahrnuje dvě hostitelské složky: hmyzí přenašeče a savčí nebo plazí hostitele (Ashford 2003). Dominantními hmyzími přenašeči jsou flebotomové (Diptera: Phlebotominae), mnohem větší taxonomická rozmanitost je pak ve spektru využívaných obratlovcích hostitelů. Hostitel, který dlouhodobě udržuje populaci patogenu, je označován jako **rezervoárový hostitel (RH, reservoir host)**. Hostitel, který se nakazí pouze náhodně a nepřispívá k přenosu onemocnění je označován jako **náhodný hostitel (incidental host, dead-end host)**. Takovým náhodným hostitelem se může stát i člověk, který se dostane na endemické území. Ashford (1996) definuje RH především hojným výskytem na dané lokalitě (představuje významnou část biomasy savčích společenstev na dané lokalitě). Bývají to druhy se shlukovitým výskytem, často žijící v koloniích. RH musí žít dostatečně dlouho, minimálně déle, než trvá období, kdy není na lokalitě přítomen vektor (chladné nebo deštivé sezóny). Důležitým faktorem je také tolerance infekce – RH by měl snášet infekci bez akutních obtíží a parazit musí být lokalizován v místech přístupných dalšímu sání přenašeče. Ashford (1996) rozlišoval také tzv. **sekundární RH**, kteří se mohou dočasně zapojit do přenosu, ale přenos není stabilní a neudrží kolování patogenu dlouhodobě (Ashford 1996). Primární, sekundární a náhodní hostitele se liší hodnotou reprodukčního čísla R_0 , které zaznamenává počet sekundárních případů vzniklých z primárního případu v naivní, neimunní populaci. R_0 je v případě primárního RH vyšší než 1 i za nepřítomnosti jiných hostitelů, tudíž parazit dokáže přežít pouze v tomto hostitelském druhu. Sekundární RH může zvýšit R_0 , tím, že se bude podílet na přenosu leishmanie avšak za nepřítomnosti primárního RH nedokáže dlouhodobě udržovat populaci parazita. Náhodný RH nemá žádný vliv na R_0 a nepodílí se na přenosu (Quinnell a Courtenay 2009).

Definicí primárního hostitele se dále zabývali Silva et al. (2005). Tito autoři vypsali 5 kritérií, která by měl RH splňovat:

- 1) Výskyt hostitele a přenašeče se prostorově i časově překrývá.
- 2) Hostitel je dostatečně dlouhověký, aby byl zaručen přenos onemocnění.
- 3) Prevalence infekce v populaci je vyšší než 20 %.
- 4) Parazit se vyskytuje v kožních lézích nebo v krvi, v dostatečném množství, aby infikoval přenašeče.
- 5) U RH se vyskytuje stejný druh leishmanií jako u člověka.

Podle Chaves et al. (2007) je většina těchto kritérií zavádějící, jelikož stejné podmínky splňuje často i náhodný hostitel. Souhlasí s nutným předpokladem dlouhého života hostitele, hostitel musí žít

v každém případě dostatečně dlouho, aby dostatečně dlouho trvala i infekční perioda. K následujícím čtyřem kritériím již mají autoři podstatné výhrady. Kritérium překryvu výskytu s výskytem přenašeče není samo o sobě dostatečné, neumožní odlišit RH od náhodných hostitelů. Kritérium alespoň 20% prevalence infekce v populaci není vhodné proto, že prevalence prodělává přirozené sezónní fluktuače s kolísáním populací flebotomů a navíc tato hodnota může být podstatně ovlivněna metodikou výzkumu. Čtvrté kritérium též může být zavádějící, protože přenos může být omezen sociálními nebo behaviorálními překážkami. Například lidé si mohou zakrývat kožní léze oblečením. Možnost přenosu je tedy třeba prokázat empiricky. Ani páté kritérium – přítomnost stejného parazita - neodliší, zda se jedná o náhodného hostitele nebo RH.

Podle (Chaves et al. 2007) je RH takový hostitel, který přispívá k přenosu onemocnění na další hostitele (dynamic feedback), a není smysluplné rozlišovat primární a sekundární RH. Identifikace RH je v každém případě komplikovaný proces a vyžaduje kombinaci důkladného terénního průzkumu a laboratorních experimentů, kde nezastupitelnou roli hraje **xenodiagnostika**. Je to metoda, která užívá vektora, v tomto případě samičku flebotoma, jako kultivační médium, pro detekci parazita v krvi hostitele (Schenone 1999).

3. Definice asymptomatického hostitele

Projev leishmaniózy se často výrazně liší mezi jednotlivými hostiteli. Hostitel, který nevykazuje žádnou manifestaci onemocnění, se považuje za **asymptomatického hostitele (AH)**. Identifikovat AH je ovšem poměrně komplikované, hlavně z metodického hlediska.

Singh et al. (2014) popisují AH jako zdravě se projevujícího jedince, u něhož je přítomnost leishmanie prokázána pozitivním serologickým testem, leishmanin skin testem (LST) nebo polymerázovou řetězovou reakcí (PCR).

Pokud hostitel vykazuje klasické příznaky onemocnění, je označován za **symptomatického** hostitele, v případě, že se u hostitele projeví onemocnění v alespoň jednom z klasických symptomů či se jedná o mírnější příznaky onemocnění, označujeme tuto formu onemocnění za **subklinickou** (nebo též **oligosymptomatickou**) (Badaro et al. 1986) (shrnuto v Michel et al. 2011). Některé studie rozlišují také **polysymptomatické** hostitele, tedy hostitele, kteří vykazují kombinaci mnoha symptomů VL (Courtenay et al. 2002b). Je nutno brát v potaz také časový aspekt průběhu onemocnění. Hostitel, který je v určité době studie ještě asymptomatický, může začít v další době od nakažení vykazovat symptomy onemocnění, takového hostitele pak označujeme za **presymptomatického** hostitele (Courtenay et al. 2002b).

Doposud není zcela zřejmé, co rozhoduje o tom, zda hostitel zůstane asymptomatický nebo se u něj onemocnění rozvine, pravděpodobně se jedná o komplexní interakci enviromentálních, parazitárních a hostitelských faktorů. Porozumění těmto interakcím by mohlo napomoci k včasné diagnostice a léčbě onemocnění. Předmětem výzkumu jsou geny, které by mohly zodpovídat za vnímavost k infekci. Kromě genetických faktorů hraje velkou roli i podvýživa, která výrazně ovlivňuje projev infekce směrem k propuknutí klinické VL (shrnutí v Singh et al. 2014). Chakravarty et al. (2018) hledali faktory, které korelují s vývojem k aktivní VL. Dlouhodobým sledováním populace v endemické oblasti v Biháru (Indie) zjistili, že VL propuká pouze u malé části seropozitivních osob, a to u těch s vysokými titry protilátek zjištěnými metodou DAT a rK39 ELISA nebo osob s pozitivním výsledkem PCR. Obdobnou kombinaci metod doporučují k vyhledání asymptomatických osob s tendencí k propuknutí VL Das et al. (2020). Dle jejich studie ze stejné oblasti Indie došlo k propuknutí VL u 23.80 % takto pozitivních asymptomatických jedinců. Použití pouze jednotlivých serologických metod nedoporučují, jelikož jednotlivě tyto metody detekovaly pouze 3.24 % (rK39 strip test) a 8.33 % (DAT) případů, u kterých vypukla aktivní VL.

3.1 Diagnostika AH

K detekci asymptomatických hostitelů se používají přímé nebo nepřímé metody. Přímé metody jsou založeny na vyhledávání přítomnosti parazita pomocí mikroskopického vyšetření, pomocí kultivací nebo detekcí prostřednictvím PCR. Mezi nepřímé metody patří například leishmanin skin test (LST), imunofluorescenční protilátkový test (IFAT), ELISA, Western blot nebo imunochromatografický test (ICT, např. rK39 rapid strip-test). Nevýhodou nepřímých metod je to, že není jisté, zda je u daného jedince stále přítomna infekce – pozitivní může být i jedinec vyléčený, který má stále v krvi protilátky nebo paměťové imunitní buňky (shrnutí v Michel et al. 2011).

Různé techniky, kterými se stanovuje frekvence asymptomatických hostitelů, se ovšem liší citlivostí a specifitou. PCR metoda je obecně citlivější než LST, nejméně senzitivní testy jsou ELISA a IFAT, záleží ovšem také na výběru antigenů (shrnutí v Michel et al. 2011). Nízká senzitivita serologických metod souvisí s faktem, že asymptomatictí jedinci mají obecně slabou humorální imunitní odpověď (Alborzi et al. 2008)(Marty et al. 1994). Při použití více diagnostických metod se zpravidla zvýší podíl detekovaných AH (shrnutí v Michel et al. 2011). Například Alborzi et al. (2008) ukazují, že LST detekce by měla být doprovázena kDNA PCR-ELISA testem, aby se jednalo o spolehlivý index prevalence infekce a použití jediné serologické metody může znamenat podhodnocení frekvence AH.

4. Viscerální leishmanióza působená *L. infantum* a její asymptomatictí hostitelé

Leishmania infantum působí ve Starém i Novém světě závažné viscerální onemocnění psů a lidí, infekce může mít někdy i kutánní průběh (del Giudice et al. 1998). Je přenášena poměrně širokým spektrem

druhů flebotomů, z nichž nejvýznamnější jsou ve Středomoří *P. ariasi*, *P. perniciosus*, *P. perfiliewi* a *P. tobbi* a v oblastech Střední a Jižní Ameriky *Lutzomyia longipalpis* a *L. evansi* (Maroli et al. 2012). Psi jsou sice stále považováni za hlavní RH, ale přibývá studií, které dokládají možnost zapojení alternativních RH, kteří by se mohli podílet na přenosu. Proto věnuji těmto dalším potenciálním RH kapitole 4.3.

4.1. Asymptomatické jedinci v lidské populaci

U člověka se viscerální leishmanióza působená *L. infantum* projevuje klasickou klinickou triádou: nepravidelné horečky, bledost a splenomegalie. Mezi další klinické příznaky patří kašel, malátnost, průjem, hepatomegalie, zvětšené uzliny. Subklinické formy onemocnění vykazují alespoň jeden z těchto symptomů a mají alespoň jeden pozitivní test na VL (Badaro et al. 1986). Odhadem způsobuje *L. infantum* celosvětově desítky tisíc nových případů VL ročně, ale toto číslo je nutno brát s rezervou, protože pouze u části jedinců se VL projeví a mnoho případů je asymptomatických. Studie provedené do roku 2011 na toto téma shrnují Michel et al. (2011), uvádím je v příloze 1. Nejvíce studií bylo vypracovaných v Jižní Evropě a Brazílii, kde se prevalence AH pohybovala v širokém rozmezí 0.6-73.4 %. Zjištěná hodnota do velké míry závisela na použité technice a při použití většího počtu testů byl zachyt onemocnění vyšší, jak je popsáno již v předchozí kapitole. Novější studie Šiško-Kraljević et al. (2013) provedená v Chorvatsku mezi lety 2007-2009 uvádí 11.4 % (231/2035) jedinců s protilátkami proti leishmaniím, přičemž všichni byli asymptomatické. Další údaj přidali Echchakery et al. (2018), kteří studovali prevalenci *L. infantum* mezi pacienty s AIDS. Infikováno bylo 5 % pacientů (10/200) a z toho vykazovalo 60 % (6/10) jedinců asymptomatickou formu onemocnění.

Z epidemiologického hlediska je nejdůležitější otázka, nakolik jsou asymptomatické lidé zapojeni do přenosu *L. infantum*. Costa et al. (2000) srovnávali infektivitu asymptomatických případů a lidí s aktivní VL. Zatímco ani jeden ze 137 asymptomatických hostitelů nebyl infekční pro *Lutzomyia longipalpis*, ve skupině s aktivním onemocněním nakazilo flebotomy 11 ze 44 osob. Ovšem ze 137 AH v této studii bylo jen 8 osob pozitivních PCR testem a žádný kultivačně. Jiného výsledku pak dosáhla novější studie (Ferreira et al. 2018), ačkoliv i zde byli AH diagnostikováni pouze serologicky. Autoři pomocí xenodiagnostiky s *L. longipalpis* prokázali přenos *L. infantum* u 21 % (n = 19) asymptomatických jedinců a u 50 % asymptomatických jedinců s HIV koinfekcí (v této skupině byly ale testovány pouze 2 osoby). Na asymptomatických jedincích bez HIV se nakazilo průměrně 5.4 % flebotomů (27/495) a na asymptomatických jedincích s HIV průměrně 4.3 % (1/23), přičemž na infekčním jedinci s HIV se nakazilo 20 % přenašečů (1/5). Člověk s asymptomatickou formou onemocnění je tedy schopný přenést infekci a koinfekce s HIV může ještě zvýšit infektivitu. Symptomatické jedinci byli ovšem i v této studii více infekční než asymptomatické (35 % osob bez HIV koinfekce a 75 % s koinfekcí). Symptomatickými pacienty s koinfekcí *L. infantum* a HIV se ve dvou studiích též zabývali Molina et al.

(1999), Molina et al. (2003). V první studii infikovalo flebotomy druhu *P. perniciosus* všech šest pacientů, ve druhé všech 10 pacientů a podíl infikovaných flebotomů činil až 93 %.

Kromě klasického horizontálního přenosu přes flebotomy existují i další možnosti, jak by mohli asymptomatictí lidé infikovat další jedince. První z nich je prostřednictvím darováním krve. Výsledky studií provedených v jižní Evropě ukazují, že mezi dárci krve se leishmanie vyskytly v rozmezí od 0 % do 36,4 %, v závislosti na použité technice detekce a počtu zkoumaných lidí (Shrnuto v Michel et al. 2011). V krvi zdravých asymptomatických séropozitivních dárců krve byly ale leishmanie přímo detekovány pomocí PCR nebo kultivačně jen ve 12% vzorků (Le Fichoux et al. 1999), v krvi tedy cirkuluje u těchto osob málo amastigotů a není překvapivé, že přenos touto cestou není příliš častý. Od roku 1948 do roku 2010 bylo zaznamenáno pouze 12 posttransfúzních případů, z toho v 11 případech se jednalo o kojence nebo malé děti, které jsou *k L. infantum* velmi vnímavé (Shrnuto v Biglino et al. 2010). V endemických oblastech je ovšem velmi těžké odlišit transfúzní přenos od přenosu způsobeného flebotomy, v neendemických oblastech je zase symptomatická forma leishmaniózy často špatně diagnostikována jako horečka neznámého původu (Cardo 2006). K eliminaci rizika přenosu krví bylo testováno několik metod. Patří k nim aplikace riboflavinu nebo využití ultrafialového světla, které *L. infantum* inaktivují. Ve vyspělých zemích se pro zabránění přenosu patogenů běžně užívá leukodeplece: leukodepleční filtry jsou účinnou metodou, která vede ke snížení rizika transfúzního přenosu leishmanií (shrnuto v Mitchel et al. (2011), Cardo (2006)).

Meinecke et al. (1999) popisují, že leishmanióza se může přenášet také z asymptomatické matky kongenitálně na dítě. Další variantou je přenos mezi uživateli drog, kteří mezi sebou sdílejí stříkačky, infikované leishmaniemi (Alvar et al. 2008). Uživatelé drog a těhotné ženy tedy teoreticky také patří mezi AH, kteří se mohou podílet na přenosu leishmaniózy.

4.2 Asymptomatictí psi

Psi jsou považováni za hlavní RH *L. infantum* a proto je jejich výzkumu věnována mimořádná pozornost.

V tabulce 1 shrnuji studie věnované zastoupení a infektivitě asymptomatických jedinců.

Studie	Země	Metoda detekce	Kvantitativní zastoupení AH	Způsob infekce	Xenodiagnostika (infektivita AH)
Laurenti et al. (2013)	Brazílie	PCR	36.8 % (14/38)	Přirozeně	92.9 % (13/14)
Travi et al. (2001)	Kolumbie	Kultivace a PCR-H	25 % (5/20)	Laboratorně	0 % (0/5)
Molina et al. (1994)	Španělsko	IFAT	31.3 % (5/16)	Přirozeně	Neprovedena
Guarga et al. (2000)	Španělsko	IFAT	25 % (3/12)	Přirozeně	66.6 % (2/3) a 33.3 % (1/3)
Courtenay et al. (2002)	Brazílie	ELISA, PCR, serologie	27.9 % (12/43)	Přirozeně	75 % (9/12)

da Costa-Val et al. (2007)	Brazílie	ELISA	16.7 % (7/42)	Laboratorně	28.6 % (2/7)
Michalsky et al. (2007)	Brazílie	TRALd	33.3 % (6/18)	Přirozeně	33.3 % (2/6)
Verçosa et al. (2008)	Brazílie	IFAT/ELISA	47.8 % (11/23)	Přirozeně	0 % (0/5)
Dantas-Torres et al. (2006)	Brazílie	IFAT	88.5 % (285/322)	Přirozeně	Neprovedena
Otranto et al. (2009)	Itálie	IFAT/ELISA/DS	87.3 % (48/55)	Laboratorně	Neprovedena
Monteiro et al. (2019)	Brazílie	DPP/ ELISA/rtPCR	73.8 % (144/185)	Přirozeně	Neprovedena
Coura-Vital et al. (2011)	Brazílie	PCR/ELISA	97.6 % (1184/1213)	Přirozeně	Neprovedena
Shokri et al. (2017)	Írák	ELISA/DAT/IFA/PCR	81 % (1993/2464)	Přirozeně	Neprovedena
De Mendonça et al. (2017)	Brazílie	IFAT/DAT/FAST/ELISA/PCR/RT DPP/ICrK39	11.1 % (11/99)	Přirozeně	63.6 % (7/11)

Tabulka č.1 Zastoupení AH mezi přirozeně a laboratorně infikovanými psy a jejich infektivita pro přenašeče. PCR-H - PCR s následnou hybridizací se sondou značenou biotinem, specifickou pro kDNA; RT DPP – rychlý dvojitý imunochemografický test detekující protilátky proti K26/K39; FAST – rychlé aglutinační screeningové testy; ICrK39 – imunochemografický test detekující antigenem rK39; DS – dipstick test detekující antigenem rK39, IFA – nepřímý imunofluorescenční test; rtPCR – kvantitativní polymerázová řetězová reakce; TRALd – dipstick test detekující protilátky proti rK39 antigenu v séru.

Mezi symptomy psů patřily v této tabulce: úbytek hmotnosti, lymfadenomegalie, hepatomegalie, kožní léze, bledá sliznice, onychogryphóza, epistaxe a keratokonjunktivita. Proporce AH mezi infikovanými psy se v analyzovaných studiích pohybovala mezi 16.7 % - 97.6 %, AH tedy tvoří významnou část infikovaných jedinců. Zda byli psi laboratorně nebo přirozeně infikováni, nemělo na infektivitu jasný vliv, laboratorní infekce byla ovšem hodnocena jen ve třech studiích. Meta-analýza dat vytvořená Shokri et al. (2017), uvedená v příloze č.2, shrnuje data o podílu AH v celkové populaci psů z Íránu. Z 19 903 zkoumaných psů bylo 12,3 % (2464) infikovaných a z nich 81 % (1993) asymptomatických. Prevalence signifikantně závisela na věku a pohlaví psů. S věkem se zvyšovala a u fenek byla nižší (7 %) než u psů (9.7 %). Toulaví psi byli častěji infikováni než psi v domácnosti a s vyšší prevalencí byla také popsána u venkovských psů (36 %) oproti městským psům (19 %).

4.2.1 Klinický stav a schopnost psů infikovat přenašeče

Studie zaměřené na srovnání infekivity asymptomatických a symptomatických psů přinášejí velmi různorodé výsledky. Většina studií ukazuje na zvyšující se infektivitu psů se zvyšujícím se klinickým projevem. Ve studii Courtenay et al. (2002b) byli asymptomatictí psi infekční pouze v 21.3% (16/75) případů, zatímco polysymptomatictí psi byli infekční v 62.5% (15/24). Ve studii da Costa-Val et al.

(2007) byli symptomatictí psi též více infekční (51.9%) než asymptomatictí psi (18.3%) a oligosymptomatictí psi (41.9%), avšak data byla kvalitativní a nedostatečná k tvorbě korelace mezi intenzitou infekce a klinickým projevem onemocnění. Ve studii Michalsky et al. (2007) byli symptomatictí psi dokonce 4 x více infekční než oligosymptomatictí a asymptomatictí psi. Studie Courtenay et al. (2002) navíc poukazuje na fakt, že většina asymptomatických hostitelů v určité fázi jejich studie byla ve skutečnosti presymptomatickými hostiteli.

Ve dvou studiích, Laurenti et al. (2013) a De Mendonça et al. (2017) byl prokázán opačný vztah mezi infektivitou psů a klinickým projevem. Laurenti et al. (2013) popisují, že asymptomatictí psi infikovali více samic flebotomů (38.5 %) než symptomatictí psi (24.7 %) a připisují jim vyšší kompetenci k přenosu leishmanie na přenašeče *L. longipalpis*. Podobná data získali De Mendonça et al. (2017), podíl flebotomů nakažených na asymptomatických psech (17.6 %) byl opět vyšší než u symptomatických psů (4.5 %).

Zbývající dvě studie pak udávají, že mezi klinickým stavem onemocnění psů a infekčností pro přenašeče není statisticky významná korelace. Asymptomatictí, oligosymptomatictí a symptomatictí psi podle jejich dat infikují flebotomy do stejné míry (Molina et al. 1994), (Guarga et al. 2000).

Když byly tyto různé studie podrobeny metaanalýze, ukázalo se, že s klinickou závažností onemocnění koreluje infektivita psů (podíl psů, kteří nakazí přenašeče), zatímco množství infikovaných flebotomů s klinickou závažností nekorelovalo (asymptomatictí psi nakazili přibližně stejné procento flebotomů jako oligosymptomatictí a polysymptomatictí jedinci). Ze všech uvedených dat plyne, že součástí kontroly VL by měli být rozhodně i asymptomatictí psi (shrnuto v Quinnell a Courtenay (2009). Populace asymptomatických hostitelů v endemických oblastech je tak vysoká, že představuje velké epidemiologické riziko (Laurenti et al. 2013).

Verçosa et al. (2008) popsali lymfadenopatii a splenomegalii jako klinické znaky pozitivně korelované s přenosem u symptomatických psů. Laurenti et al. (2013) popisují signifikantní vztah mezi přítomností leishmanií v lymfatických uzlinách a pozitivním výsledkem xenodiagnostiky, na druhou stranu v ostatních studiích nebyla pozorována korelace mezi infektivitou zvířat a počtem amastigotů v kůži, uzlinách ani krvi.

4.3 Asymptomatictí jedinci mezi dalšími hostiteli *L. infantum*

Jak bylo uvedeno v úvodu této kapitoly, psi velmi pravděpodobně nejsou jedinými RH *L. infantum* a velká pozornost je tedy věnována výzkumu dalších druhů savců. Millán et al. (2014) podrobně shrnují prevalenci *L. infantum* u šelem, zajícovců, hmyzožravců, hlodavců a netopýrů Evropy. U divokých šelem (liška obecná, vlk obecný, lasice kolčava a další) je prevalence vysoká, nicméně infektivita nebyla

doposud demonstrována. Na ostrově Montecristo, kde se nevyskytují psi ani jiné šelmy, studovali epidemiologii *L. infantum* Zanet et al. (2014) a pomocí PCR detekovali 15.5 % prevalenci *L. infantum* u krysy obecné (*Rattus rattus*). Důležité je, že infektivita krysy pro flebotomy byla potvrzena i xenodiagnosticky (Gradoni et al. 1983), (Pozio et al. 1985). Lze tedy předpokládat, že krysy mohou udržovat onemocnění a být tak RH v případě absence psů. Vysoká prevalence *L. infantum* byla dále zjištěna u zajíců iberských (*Lepus granatensis*) (Arce et al. 2013), (Moreno et al. 2014) a králíků divokých (*Oryctolagus cuniculus*) (Jiménez et al. 2014). Molina et al. (2012) a (Jiménez et al. 2014) potvrdili, že zajíc iberský i králík divoký jsou infekční pro *Phlebotomus perniciosus*. Ve Španělsku by mohli králík divoký a zajíc iberský sloužit jako sylvatictí rezervoáři (Molina et al. 2012) (Jiménez et al. 2014), navíc zajíc iberský se může podílet na epidemiích lidských leishmanióz poblíž Madridu (Carrillo et al. 2013). V Novém světě je pravděpodobným RH psovité šelma *Cerdocyon thous*, u které byla popsána vysoká prevalence *L. infantum* a byla i experimentálně potvrzena její infektivita pro flebotomy (Lainson et al. 1990). *Cerdocyon thous* tedy může udržovat sylvatický cyklus *L. infantum*, nezávislý na hlavním přenosu mezi lidmi a psy (Gomes et al. 2007). V Latinské Americe jsou též vačice druhů *Didelphis albiventris* a *Didelphis marsupialis* považovány za RH. U obou druhů byla jak prokázána infekce (Sherlock 1996) (Travi et al. 1994), tak infektivita po flebotomy (Sherlock 1996) (Travi et al. 1998b). Mezi další potenciální RH, u kterých byla zjištěna infekce i schopnost infikovat přenašeče patří: kočka domácí (Maroli et al. 2007) (da Silva et al. 2010), pes hřivnatý, pes pralesní (Mol et al. 2015), šimpanz účenlivý, lvíček zlatý, malpa hnědá a kočkodan talapoin (De Oliveira et al. 2019). V tabulce č. 2 a 3 shrnuji zastoupení AH *L. infantum* mezi studovanými druhy savců Starého i Nového světa.

Hostitel	Země	Metoda detekce	Zastoupení pozitivních		Studie
			H (%)	Zastoupení AH (%)	
Řád: Vačnatci					
<i>Didelphis albiventris</i>	Brazílie	Kultivace	16.7 % (2/12)	100 % (2/2)	Sherlock (1996)
<i>Didelphis marsupialis</i>					
	Kolumbie	Kultivace	16.2 % (6/37)	100 % (6/6)	Corrector et al. (1989)
	Kolumbie	Kultivace	22.7 % (5/22)	100 % (5/5)	Travi et al. (1994)
	Kolumbie	PCR	10.1 % (16/158)	-	Travi et al. (1998a)
	Venezuela	PCR	7.14 % (1/14)	-	Zulueta et al. (1999)
	Brazílie	DAT/IFAT/PCR	8.1 % (9/111) DAT, 21.6 % (24/111) IFAT	100 % (9/9) DAT, (24/24) IFAT, (5/5) PCR	Schallig et al. (2007)
Řád: Šelmy					
<i>Cerdocyon thous</i>	Brazílie	Kultivace	-	25 % (1/4)	Deane and Deane (1955)
	Brazílie	Kultivace	-	100 % (7/7)	Alencar (1961)
	Brazílie	Kultivace	13 % (3/23)	100 % (3/3)	Lainson et al. (1987)
	Brazílie	Kultivace	-	100 % (1/1)	Mello et al. (1988)

	Brazílie	Serologie	21.4 % (6/28)	100 % (6/6)	Courtenay et al. (1994)
	Brazílie	Kultivace, PCR, Serologie	78.4 % (29/37)	96.5 % (28/29)	Courtenay et al. (2002a)
	Brazílie	Serologie	16.7 % (2/12)	100 % (2/2)	Curi et al. (2006)
	Brazílie	PCR, Serologie	27.3 % (3/11)		Gomes et al. (2007)
	Brazílie	Serologie	100 % (1/1)	100 % (1/1)	Luppi et al. (2008)
<i>Nasua nasua</i>	Brazílie	DAT	4.7 % (2/43)	-	Paiz et al. (2015)
<i>Eira barbara</i>	Brazílie	DAT	50 % (1/2)	-	Paiz et al. (2015)
<i>Dusicyon vetulus</i>	Brazílie	PCR, Serologie	33.3 % (2/6)	50 % (1/2)	Luppi et al. (2008)
<i>Chrysocyon brachyurus</i>	Brazílie	Serologie	28.6 % (2/7)	100 % (2/2)	Curi et al. (2006)
	Brazílie	PCR, Serologie	14.3 % (1/7)	0 % (0/1)	Luppi et al. (2008)
	Brazílie	ELISA	75 % (3/4)	100 % (3/3)	Mol et al. (2015)
<i>Speothos venaticus</i>	Brazílie	PCR	100 % (1/1)	0 % (0/1)	Luppi et al. (2008)
	Brazílie	Kultivace	100 % (1/1)	100 % (1/1)	Figueiredo et al. (2008)
	Brazílie	ELISA	60 % (3/5)	100 % (3/3)	Mol et al. (2015)
<i>Galictis cuja</i>	Brazílie	DAT	50 % (3/6)	-	Paiz et al. (2015)
<i>Felis catus domesticus</i>	Brazílie	PCR	100 % (12/12)	0 % (0/12)	Mendonça et al. (2020)
	Brazílie	IFAT, PCR	100 % (1/1)	0 % (0/1)	da Silva et al. (2010)
Řád: Hlodavci					
<i>Coendu prehensilis</i>	Bolívie	Kultivace	100 % (1/1)	0 % (0/1)	Le Pont et al. (1989)
<i>Proechymis canicollis</i>	Kolumbie		13.2 % (5/38)	-	Travi et al. (1998a)
<i>Rattus rattus</i>	Brazílie	PCR	4.8 % (1/21)	-	Oliveira et al. (2005)
	Venezuela	PCR	5 % (1/20)	-	Zulueta et al. (1999)
Řád: Letouni					
<i>Carollia perspicillata</i>	Venezuela	Kultivace	12.5 % (1/8)	-	De Lima et al. (2008)
	Francouzská Guyana	PCR, RIM	1.1 % (1/92)	-	Medkour et al. (2019)
Řád: Primáti					
<i>Callithrix penicillata</i>	Brazílie	PCR/genetické sekvenování	27.8 % (5/18)	-	Paiz et al. (2019)
<i>Callithrix jacchus</i>	Brazílie	DAT	100 % (1/1)	-	Paiz et al. (2015)

	Brazílie	PCR/genetické sekvenování	25 % (2/8)	-	Paiz et al. (2019)
<i>Pan troglodytes</i>	Brazílie	ICA/ELISA	100 % (3/3)	-	De Oliveira et al. (2019)
<i>Leontopithecus rosalia</i>	Brazílie	ICA/ELISA	20 % (3/15)	-	De Oliveira et al. (2019)
<i>Sapajus apella</i>	Brazílie	ICA/ELISA	16.7 % (1/6)	-	De Oliveira et al. (2019)
<i>Miopithecus talapoin</i>	Brazílie	ICA/ELISA	50 % (1/2)	-	De Oliveira et al. (2019)
Řád: Zajícovci					
<i>Lepus europaeus</i>	Brazílie	DAT	12.5 % (1/8)	-	Paiz et al. (2015)

Tabulka č.2 – Výskyt *Leishmania infantum* v savčích hostitelích Nového světa založená na Quinnell a Courtenay (2009), rozšířená o nové studie. Zkratky viz. seznam. Údaje z Deane and Deane (1955), Alencar (1961), Mello et al. (1988) a Alencar et al. (1974) převzaté z (Quinnell a Courtenay 2009)

Hostitel	Země	Detekce	Zastoupení pozitivních H (%)	Zastoupení AH (%)	Studie
Řád: Šelmy					
<i>Vulpes vulpes</i>	Španělsko	PCR	74.6 % (50/67)	-	Criado-Fornelio et al. (2000)
	Itálie	PCR	40 % (20/50)	-	Dipineto et al. (2007)
	Španělsko	PCR/Western blot	14.1 % (23/162)	-	Sobrino et al. (2008)
	Itálie	n-PCR	20.8 % (10/48)	100 % (10/10)	Piantedosi et al. (2016)
	Španělsko	rt-PCR	100 % (26/26)	100 % (26/26)	Ortuño et al. (2019)
<i>Canis lupus</i>	Írán	DAT	10 % (1/10)	-	Mohebalí et al. (2005)
	Španělsko	PCR/Western blot	20.5 % (8/39)	-	Sobrino et al. (2008)
	Španělsko	rt-PCR	100 % (1/2) kDNA, IST2	100 % (1/1)	Ortuño et al. (2019)
<i>Genetta genetta</i>	Španělsko	Kultivace	20 % (2/10)	-	Portús et al. (2002)
	Španělsko	PCR/Western blot	25 % (1/4)	-	Sobrino et al. (2008)
	Španělsko	rt-PCR	100 % (1/1) kDNA, IST2	100 % (1/1)	Ortuño et al. (2019)
<i>Lynx pardinus</i>	Španělsko	PCR/Western blot	25 % (1/4)	-	Sobrino et al. (2008)
<i>Herpestes ichneumon</i>	Španělsko	PCR/Western blot	28.6 % (2/7)	-	Sobrino et al. (2008)
<i>Felis catus domesticus</i>	Portugalsko	DAT/ELISA	2.8 % (9/316)	-	Cardoso et al. (2010)
	Itálie	PCR/IFAT/Kultivace	0.9 % (1/110) IFAT	-	Poli et al. (2002)

	Španělsko	PCR/IFAT/ELISA	60 % (110/183) a 28.3 % (52/183)	-	Martín-Sánchez et al. (2007)
	Španělsko	PCR/ELISA	100 % (1/1)	100 % (1/1)	Alcover et al. (2020)
	Itálie	IFAT	100 % (1/1)		Maroli et al. (2007)
<i>Martes foina</i>	Španělsko	PCR/ELISA	50 % (2/4)	100 % (2/2)	Alcover et al. (2020)
	Španělsko	rt-PCR	100 % (3/3) kDNA, IST2	100 % (3/3)	Ortuño et al. (2019)
<i>Mustela vison</i>	Španělsko	PCR/ELISA	100 % (1/1)	100 % (1/1)	Alcover et al. (2020)
<i>Ursus arctos</i>	Španělsko	rt-PCR	100 % (1/1) kDNA, IST2	100 % (1/1)	Ortuño et al. (2019)
Řád: Hlodavci					
<i>Rattus rattus</i>	Itálie	Serologie/PCR	59.1 % (13/22), 45 % (9/20)	-	Di Bella et al. (2003)
	Španělsko	PCR/ELISA/Kultivace	33.3 % (3/9) PCR-ELISA, 22.2 % (2/9)	-	Navea-Pérez et al. (2015)
	Itálie	PCR	15.5 % (11/71)	-	Zanet et al. (2014)
	Itálie	FAT	81.5 % (22/27)	100 % (22/22)	Gradoni et al. (1983)
	Itálie	FAT	50 % (2/4)	-	(Pozio et al. (1985)
<i>Rattus norvegicus</i>	Portugalsko	qPCR/Kultivace	33.3 % (1/3)	-	Helhazar et al. (2013)
	Španělsko	rt-PCR	40 % (2/5) kDNA, 100 % (5/5) IST2	100 % (2/2), (5/5)	Ortuño et al. (2019)
<i>Meriones persicus</i>	Írán	DAT/Kultivace	61.9 % (244/394)/ 16.8 % (66/394)	-	(Mohebali et al. (1998)
<i>Mesocricetus auratus</i>	Írán	DAT/Kultivace	50 % (1/2)	-	(Mohebali et al. (1998)
<i>Cricetulus migratorius</i>	Írán	IFAT/DAT	12.5 % (1/8)	-	Fallah et al. (2006)
<i>Apodemus sylvaticus</i>	Španělsko	PCR/ELISA/Kultivace	20.8 % (5/24) PCR- ELISA, 8.3 % (2/24)	-	Navea-Pérez et al. (2015)
	Španělsko	rt-PCR	0 % (0/2) kDNA, 50 % (1/2) IST2	100 % (1/1)	Ortuño et al. (2019)
<i>Mus musculus</i>	Španělsko	PCR/ELISA/Kultivace	50 % (2/4) PCR-ELISA	-	Navea-Pérez et al. (2015)
	Portugalsko	qPCR/Kultivace	33.3 % (9/27)	-	Helhazar et al. (2013)
<i>Mus spretus</i>	Španělsko	PCR/ELISA	42.85 % (15/35)	100 % (15/15)	Alcover et al. (2020)
<i>Sciurus vulgaris</i>	Španělsko	PCR/ELISA	20 % (5/25)	100 % (5/5)	Alcover et al. (2020)
Řád: Lichokopytníci					
<i>Equus ferus</i>	Španělsko	ELISA/LPA	14.3 % (16/112), 36.4 % (20/55) (36.4)	-	Fernández-Bellon et al. (2006)
Řád: Ploutvonožci					
<i>Monachus monachus</i> *	Turecko	IFA/ABC	100 % (1/1)	0 % (0/1)	Toplu et al. (2007)

Řád: hmyzožravci					
<i>Erinaceus europaeus</i>	Španělsko	PCR/ELISA	34.4 % (22/64)	100 % (22/22)	Alcover et al. (2020)
<i>Atelerix algirus</i>	Tunisko	PCR	27.3 % (3/11)	-	Souguir-Omrani et al. (2018)
Řád: Zajíci					
<i>Oryctolagus cuniculus</i>	Španělsko	rt-PCR	47 % (8/17) kDNA, 59 % (10/17) ITS 2	100 % (8/8) / (10/10)	Ortuño et al. (2019)
	Španělsko	IFAT	45.7 % (16/35)	100 % (16/16)	Moreno et al. (2014)
	Španělsko	ICT	22.9 % (11/48)	-	Jiménez et al. (2014)
<i>Lepus granatensis</i>	Španělsko	IFAT	74.1 % (63/85)	100 % (63/63)	Moreno et al. (2014)
Řád: Letouni					
<i>Pipistrellus pipistrellus</i>	Španělsko	PCR	59.3 % (16/27)	-	Azami-Conesa et al. (2020)

Tabulka č.3 – Výskyt *Leishmania infantum* v savčích hostitelích Starého světa založená na Quinnell a (Courtenay 2009), rozšířeno o nové studie. Zkratky viz. seznam. * Symptomy u toho zvířete byly spíš způsobeny současnou infekcí parapoxvirem

Jak je patrné z tabulek 2 a 3, ve srovnání se psy mají divocí savci žijící v Novém světě i Starém světě častěji asymptomatickou formu onemocnění. Studie ze Starého světa nevedly mezi studovanými druhy dokonce žádné symptomatické jedince. Tento poměr ale může být teoreticky zkreslený tím, že symptomatická zvířata mohla být kvůli onemocnění méně mobilní a být tedy méně zastoupena v odchycích.

5. Viscerální leishmanióza působená *L. donovani* a její asymptomatictí hostitelé

Leishmania donovani je přenášena v Súdánu a jižní Etiopii druhem *Phlebotomus orientalis*, v Severní Keni a na jiho-západě Etiopie druhy *P. martini* a *P. celiae* a v oblasti Indického subkontinentu druhem *P. argentipes* (Maroli et al. 2012). Toto onemocnění je považováno za antroponózu, ale přinejmenším ve východní Africe se uvažuje o zapojení dalších RH.

5.1 Asymptomatictí jedinci v lidské populaci

Podle dostupných údajů je mezi jedinci infikovanými *L. donovani* více lidí bez příznaků, než lidí s klinickými příznaky onemocnění (Shrnuto v Singh et al. 2014). Ve východní Africe byl pozorován poměr AH : symptomatický hostitel 4:1 (Schaefer et al. 1995) a 5.6:1 (Ali a Ashford 1994), v Bangladéši 4:1 (Bern et al. 2007) a dokonce 8.9:1 v Nepálu a Indii (Ostyn et al. 2011) Pro kontrolu VL je tedy velmi důležité, zda se mohou AH podílet na přenosu *L. donovani*. Matematické modely studií Stauch et al. (2011) a Le Rutte et al. (2016) ukázaly, že přenos je udržován do značné míry právě díky AH. Model

podložený kohortní studií v severní Etiopii Miller et al. (2014) ukázal, že 3.2% nejvíce infekčních asymptomatických lidských přenašečů s vysokou parazitémií infikuje 65 % flebotomů.

Viscerální leishmanióza se v Indii vyskytuje velmi ohniskově a především mezi nejchudšími vrstvami obyvatel (Thakur 2000). Přibližně 70 % případů VL působené *L. donovani* je hlášeno z Indie, kde je epicentrem infekce stát Bihar. Podle (Singh et al. 2020) zde většina lidí patří mezi AH, u pouhé desetiny se projeví klinické příznaky onemocnění. Pro přenos onemocnění jsou důležití i pacienti s PKDL. Prevalence PKDL na Indickém subkontinentu (Nepál 2.4%, Uranw et al. 2011; Bangladéš 9.9%, Rahman et al. 2010 a Indie předpoklad 10-15%, Desjeux et al. 2013) je výrazně nižší než ve východní Africe (Súdán až 50%, ZIJLSTRA, E. E. 2003). U pacientů s PKDL bylo potvrzeno, že mohou infikovat flebotomy a mohou tak tvořit interepidemické infekce (Addy a Nandy 1992).

Singh et al. (2021) pomocí xenodiagnostiky přímo zkoumali infektivitu lidí s VL nebo PKDL před a po léčbě, do studie zahrnuli i asymptomatické jedince. Mezi 184 účastníky výzkumu nebyli odhaleni žádní infekční asymptomatictí jedinci. Vysoce infekční byli dosud neléčení jedinci s aktivní VL (55 % infekčních bylo prokázáno mikroskopicky a 78 % pomocí kvantitativní PCR), podobně vysoce infekční byli neléčení lidé s PKDL (42 % mikroskopickým vyšetřením, 88 % pomocí kvantitativní PCR). Tato studie tedy nepodporuje roli asymptomatických lidí v přenosu *L. donovani*.

Review (Singh et al. 2020) zmiňuje, že jedním z největších problémů ve výzkumu zapojení AH do přenosu leishmanióz je nejednotná definice asymptomatických infekčních jedinců. Dalším důležitým problémem je metodika detekce - testy na detekci aktivní VL nejsou zaměřené na detekci AH, ač jsou tak často používané.

5.2 Asymptomatictí jedinci mezi dalšími hostiteli *Leishmania donovani*

I když je VL působená *L. donovani* považována tradičně za antroponózu, ve východní Africe, zejména v Súdánu, je velmi pravděpodobně přítomen i přenos zoonotický. Jedním z důkazů je přítomnost infikovaných přenašečů *P. orientalis* v západním Súdánu, v národním parku Dinder National Park v oblastech neobývaných lidmi (Elnaiem et al. 1998).

Potenciálním RH by mohla být promyška *Herpestes ichneumon*. V Dinder National Park bylo popsáno 14.3 % infikovaných jedinců a jelikož tato šelma splňuje mnoho z kritérií RH (Ashford 1996), považují Elnaiem et al. (2001) *H. ichneumon* za možného RH ve východním Súdánu. Dereure et al. (2003) analyzovali epidemii VL, která vznikla v roce 1996 ve východním Súdánu, prokázali kultivačně *L. donovani* u psů a zjistili jejich stabilně vysokou seropozitivitu (42.9-74.3 %) během let 1998-2000, což řadí psy mezi další potenciální RH v této oblasti. Studie Jambulingam et al. (2017) byla zaměřena na

psy v Indii, v oblasti zvané Západní Ghát, kde žije kmen lidí Kani. Pomocí metody PCR detekovali 6,4% (3/42) pozitivních psů, přičemž tito psi byli asymptomatictí. DNA leishmanií izolovaných ze psů, z lidí kmenu Kani a přenašečů *Phlebotomus argentipes* byla shodná, i zde jsou tedy psi možnými RH (Jambulingam et al. 2017).

Poměrně časté jsou nálezy *L. donovani* u hlodavců rodu *Arvicanthis* (Elnaiem et al. 2001)(Chance et al. 1978), *Rattus* (Chance et al. 1978), *Acomys* (Chance et al. 1978), *Mastomys* (Elnaiem et al. 2001), (Kassahun et al. 2015) či *Gerbilliscus* (Kassahun et al. 2015). Podíl AH u potenciálních hostitelů *L. donovani* shrnuje Tabulka č.4.

Xenodiagnostika byla provedena jen s hlodavci rodu *Arvicanthis* a *Mastomys* (Sadlova et al. 2020). Tato laboratorní studie nepotvrdila jejich rezervoárovou roli: parazit sice přežíval v některých jedincích i 30 týdnů, ale zvířata nebyla infekční pro flebotomy, přičemž na laboratorním modelu BALB/c myši, které měly asymptomatický průběh infekce, se infikovalo 19% *P. arentipes* (Sadlova et al. 2015).

Hostitel	Země	Detekce	Zastoupení pozitivních H (%)	Zastoupení AH (%)	Studie
Řád: Hlodavci					
<i>Arvicanthis sp.</i>	Súdán	Kultivace, PCR	0.6 % (1/168)	-	Elnaiem et al. (2001)
	Súdán	Kultivace	-	-	Chance et al. (1978)
<i>Rattus sp.</i>	Súdán	Kultivace	-	-	Chance et al. (1978)
	Indie	IDA	1.9 % (1/54)	-	Singh et al. (2013)
<i>Acomys sp.</i>	Súdán	Kultivace, PCR	12.5 % (1/8)	-	Elnaiem et al. (2001)
		-	-		
<i>Gerbilliscus sp.</i>	Etiopie	PCR	7.7 % (2/26)	100 % (0/2)	Kassahun et al. (2015)
<i>Mastomys sp.</i>	Etiopie	PCR	15.4 % (18/117)	100 % (18/18)	Kassahun et al. (2015)
Řád: Sudokopytníci					
<i>Bos sp.</i>	Nepál	PCR	5 % (1/20)	-	Bhattarai et al. (2010)
	Indie	IDA	0.6 % (1/161)	-	Singh et al. (2013)
<i>Capra sp.</i>	Nepál	PCR	16 % (23/144)	-	Bhattarai et al. (2010)
	Indie	IDA	3.6 % (31/867)	-	Singh et al. (2013)
<i>Bubalus sp.</i>	Nepál	PCR	4 % (1/24)	-	Bhattarai et al. (2010)
Řád: Šelmy					
<i>Canis sp.</i>	Bangladéš	PCR	1.2 % (1/85)	100 % (1/1)	Alam et al. (2013)
	Súdán	PCR/DAT	17 % (8/47)	-	Shamboul et al. (2009)

Tabulka č. 4 Výskyt *Leishmania donovani* mezi dalšími zvířecími hostiteli a proporce AH.

6. Závěr

1. **Jaký je okruh rezervoárových hostitelů *L. infantum* a *L. donovani*?** U obou druhů leishmanií působících VL platí, že okruh rezervoárových hostitelů není stále zcela jasný. V případě *L. infantum* je nejdůležitějším RH pes, ovšem je již potvrzeno několik dalších druhů savců Starého i Nového světa, kteří jsou schopni nakazit přenašeče a mají tak potenciál udržovat kolování parazita v sylvatických cyklech, případně působit vzplanutí lokálních epidemií. Rozsáhlý je pak seznam dalších druhů, ve kterých byla *L. infantum* detekována. V případě *L. donovani* je hlavním rezervoárem člověk, ale velmi pravděpodobně tu také existují další RH, přinejmenším ve východní Africe. Pokud by byl zvířecí rezervoár prokázán, musela by se velmi razantně změnit kontrola VL. Je tedy zapotřebí soustředit výzkumný potenciál do testování hostitelské kompetence a infekivity potenciálních rezervoárů *L. infantum* a *L. donovani*, nezastupitelnou metodou je xenodiagnostika.
2. **Jak jsou definováni a detekováni asymptomatictí hostitelé?** Pro shrnující analýzy je problematické, že napříč studii neexistují jednotná kritéria pro definici asymptomatických jedinců. Pro jejich určení jsou používány různé metody s těžko srovnatelnou výpovědní hodnotou. Serologické metody, kterými jsou převážně detekováni AH, byly primárně vyvinuty pro detekci aktivní VL. Často tedy odhalují jedince, kteří sice mají protilátky či paměťové imunitní buňky, ale parazit již byl imunitním systémem eliminován. Velice cenné jsou proto metody přímo potvrzující přítomnost parazita a nejlepší výsledky dává kombinace několika různých testů.
3. **Jak velký je podíl AH v hostitelských populacích?** U obou druhů leishmanií tvoří asymptomatictí jedinci značnou část infikované populace. Zatím není známo, které faktory vedou k propuknutí aktivního onemocnění u infikovaných jedinců. U lidí infikovaných *L. donovani* koreluje s rozvojem onemocnění vysoká hladina protilátek (stanovená DAT a/nebo rK39 ELISA) a pozitivní PCR test.
4. **Jsou AH infekční pro flebotomy a mají tedy význam pro přenos parazita?** Xenodiagnostické studie prokázaly infektivitu AH v případě *L. infantum*, a to u psů, člověka a i několika dalších druhů jiných savců. V případě *L. donovani* nebyla infektivita AH (s výjimkou jedné laboratorní studie na BALB/c myších) přímo prokázána, ale xenodiagnostických studií bylo provedeno velmi málo (jedna na lidech v Indii, jedna na afrických hlodavcích) a pro zapojení AH do přenosu svědčí matematické modely.

Uvedené závěry poukazují na naléhavost dalšího výzkumu této problematiky. Proto bych se chtěl ve své diplomové práci věnovat testování hostitelské kompetence potenciálních rezervoárových hostitelů leishmanií a infektivě asymptomatických jedinců pro přenašeče.

7. Použité literární zdroje

- ADDY, M. a A. NANDY, 1992. Ten years of kala-azar in west Bengal, Part I. Did post-kala-azar dermal leishmaniasis initiate the outbreak in 24-Parganas? *Bulletin of the World Health Organization*. **70**(3), 341–346. ISSN 00439686.
- ALAM, M. Z., M. G. YASIN, H. KATO, T. SAKURAI a K. KATAKURA, 2013. PCR-based detection of *Leishmania donovani* DNA in a stray dog from a visceral leishmaniasis endemic focus in Bangladesh. *Journal of veterinary medical science* [online]. **75**(1), 75–78. ISSN 09167250. Dostupné z: doi:10.1292/jvms.12-0134
- ALBORZI, A., B. POURABBAS, F. SHAHIAN, J. MARDANEH, G. R. POULADFAR a M. ZIYAEYAN, 2008. Detection of *Leishmania infantum* kinetoplast DNA in the whole blood of asymptomatic individuals by PCR-ELISA and comparison with other infection markers in endemic areas, southern Iran. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* [online]. **79**(6), 839–842. ISSN 00029637. Dostupné z: doi:10.4269/ajtmh.2008.79.839
- ALCOVER, M. M., A. RIBAS, M. C. GUILLÉN, D. BERENQUER, M. TOMÁS-PÉREZ, C. RIERA a R. FISA, 2020. Wild mammals as potential silent reservoirs of *Leishmania infantum* in a Mediterranean area. *Preventive veterinary medicine* [online]. **175**(September 2019), 104874. ISSN 01675877. Dostupné z: doi:10.1016/j.prevetmed.2019.104874
- ALI, A. a R. W. ASHFORD, 1994. Visceral leishmaniasis in Ethiopia. IV. Prevalence, incidence and relation of infection to disease in an endemic area. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* [online]. **88**(3), 289–293. ISSN 00034983. Dostupné z: doi:10.1080/00034983.1994.11812869
- ALVAR, J., P. APARICIO, A. ASEFFA, M. DEN BOER, C. CAÑAVATE, J.P. DEDET, L. GRADONI, R. TER HORST, R. LÓPEZ-VÉLEZ a J. MORENO, 2008. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clinical Microbiology Reviews* [online]. **21**(2), 334–359. ISSN 08938512. Dostupné z: doi:10.1128/CMR.00061-07
- ARCE, A., A. ESTIRADO, M. ORDOBAS, S. SEVILLA, N. GARCÍA, L. MORATILLA, S. DE LA FUENTE, A. M. MARTÍNEZ, A. M. PÉREZ, E. ARÁNGUEZ, A. IRISO, O. SEVILLANO, J. BERNAL a F. VILAS, 2013. Re-emergence of leishmaniasis in Spain: community outbreak in Madrid, Spain, 2009 TO 2012. *Eurosurveillance* [online]. **18**(30), 20546. ISSN 15607917. Dostupné z: doi:10.2807/1560-7917.ES2013.18.30.20546
- ASHFORD, R. W., 1996. Leishmaniasis reservoirs and their significance in control. *Clinics in dermatology* [online]. **14**(5), 523–532. ISSN 0738081X. Dostupné z: doi:10.1016/0738-081X(96)00041-7
- ASHFORD, R. W., 2000. The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. *International Journal for Parasitology* [online]. **30**(12–13), 1269–1281. ISSN 17563305. Dostupné z: doi:10.1016/S0020-7519(00)00136-3
- ASHFORD, R. W., 2003. When is a reservoir not a reservoir? *Emerging Infectious Diseases* [online]. **9**(11), 1495–1496. ISSN 10806040. Dostupné z: doi:10.3201/eid0911.030088
- AZAMI-CONESA, I., R. A. MARTÍNEZ-DÍAZ, F. GONZÁLEZ a M. T. GÓMEZ-MUÑOZ, 2020. First detection of *Leishmania infantum* in common urban bats *Pipistrellus pipistrellus* in Europe. *Research in veterinary science* [online]. **132**(March), 172–176. ISSN 15322661. Dostupné z: doi:10.1016/j.rvsc.2020.06.019
- BADARO, R., T. C. JONES, E. M. CARVALHO, D. SAMPAIO, S. G. REED, A. BARRAL a W. D. JOHNSON JR., 1986. New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis. *The journal of infectious diseases*. **154**(6), 1003–1011.
- BATES, P. A., 2007. Transmission of *Leishmania* metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. *International Journal for Parasitology* [online]. **37**(10), 1097–1106. ISSN 00207519. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijpara.2007.04.003

- BERN, C., R. HAQUE, R. CHOWDHURY, M. ALI, K. M. KURKJIAN, L. VAZ, J. AMANN, M. A. WAHED, Y. WAGATSUMA, R. F. BREIMAN, J. WILLIAMSON, W. E. SECOR a J. H. MAGUIRE, 2007. The epidemiology of visceral leishmaniasis and asymptomatic leishmanial infection in a highly endemic Bangladeshi village. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* [online]. **76**(5), 909–914. ISSN 00029637. Dostupné z: doi:10.4269/ajtmh.2007.76.909
- BHATTARAI, N. R., G. VAN DER AUWERA, S. RIJAL, A. PICADO, N. SPEYBROECK, B. KHANAL, S. DE DONCKER, M. L. DAS, B. OSTYN, C. DAVIES, M. COOSEMANS, D. BERKVEN, M. BOELAERT a J. C. DUJARDIN, 2010. Domestic animals and epidemiology of visceral leishmaniasis, Nepal. *Emerging Infectious Diseases* [online]. **16**(2), 231–237. ISSN 10806040. Dostupné z: doi:10.3201/eid1602.090623
- BIGLINO, A., C. BOLLA, E. CONCIALDI, A. TRISCIUOGGIO, A. ROMANO a E. FERROGLIO, 2010. Asymptomatic *Leishmania infantum* infection in an area of northwestern Italy (Piedmont region) where such infections are traditionally nonendemic. *Journal of clinical microbiology* [online]. **48**(1), 131–136. ISSN 00951137. Dostupné z: doi:10.1128/JCM.00416-09
- CARDO, L. J., 2006. *Leishmania*: risk to the blood supply. *Transfusion* [online]. **46**(9), 1641–1645. ISSN 00411132. Dostupné z: doi:10.1111/j.1537-2995.2006.00941.x
- CARDOSO, L., A. P. LOPES, K. SHERRY, H. SCHALLIG a L. SOLANO-GALLEGO, 2010. Low seroprevalence of *Leishmania infantum* infection in cats from northern Portugal based on DAT and ELISA. *Veterinary Parasitology* [online]. **174**(1–2), 37–42. ISSN 03044017. Dostupné z: doi:10.1016/j.vetpar.2010.08.022
- CARREIRA, J.C.A., M.A.F. MAGALHES a A. V. M. da SILVA, 2014. The Geospatial Approach on Eco-Epidemiological Studies of Leishmaniasis. *Leishmaniasis - Trends in Epidemiology, Diagnosis and Treatment* [online]. (Figure 1). Dostupné z: doi:10.5772/57210
- CARRILLO, E., J. MORENO a I. CRUZ, 2013. What is responsible for a large and unusual outbreak of leishmaniasis in Madrid? *Trends in Parasitology* [online]. **29**(12), 579–580. ISSN 14714922. Dostupné z: doi:10.1016/j.pt.2013.10.007
- CERF, B. J., T. C. JONES, R. BADARO, D. SAMPAIO, R. TEIXEIRA a W. D. JOHNSON, 1987. Malnutrition as a risk factor for severe visceral leishmaniasis. *Journal of infectious Diseases* [online]. **156**(6), 1030–1033. ISSN 15376613. Dostupné z: doi:10.1093/infdis/156.6.1030
- CHAKRAVARTY, J., E. HASKER, S. KANSAL, O. P. SINGH, P. MALAVIYA, A. K. SINGH, A. CHOURASIA, T. SINGH, M. SUDARSHAN, A. P. SINGH, B. SINGH, R. P. SINGH, B. OSTYN, M. FAKIOLA, A. PICADO, J. MENTEN, J. M. BLACKWELL, M. E. WILSON, D. SACKS, M. BOELAERT a S. SUNDAR, 2019. Determinants for progression from asymptomatic infection to symptomatic visceral leishmaniasis: A cohort study. *PLoS Neglected Tropical Diseases* [online]. **13**(3), 1–12. ISSN 19352735. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pntd.0007216
- CHANCE, M. L., L. F. SCHNUR, S. C. THOMAS a W. PETERS, 1978. The biochemical and serological taxonomy of *Leishmania* from the Aethiopian zoogeographical region of Africa. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* [online]. **72**(6), 533–542. ISSN 13648594. Dostupné z: doi:10.1080/00034983.1978.11719357
- CHAVES, L. F., M. J. HERNANDEZ, A. P. DOBSON a M. PASCUAL, 2007. Sources and sinks: revisiting the criteria for identifying reservoirs for American cutaneous leishmaniasis. *Trends in Parasitology* [online]. **23**(7), 311–316. ISSN 14714922. Dostupné z: doi:10.1016/j.pt.2007.05.003
- CHAVES, M. M., S. H. LEE, O. KAMENYEVA, K. GHOSH, N. C. PETERS a D. SACKS, 2020. The role of dermis resident macrophages and their interaction with neutrophils in the early establishment of *Leishmania major* infection transmitted by sand fly bite. *PLoS Pathogens* [online]. **16**(11), 1–24. ISSN 15537374. Dostupné z: doi:10.1371/journal.ppat.1008674
- COLLIN, S. M., P. G. COLEMAN, K. RITMEIJER a R. N. DAVIDSON, 2006. Unseen Kala-azar deaths in south Sudan (1999-2002). *Tropical Medicine and International Health* [online]. **11**(4), 509–512.

ISSN 13602276. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-3156.2006.01589.x

CONCEIÇÃO-SILVA, F. a F. N. MORGADO, 2019. *Leishmania spp*-host interaction: there is always an onset, but is there an end? *Frontiers in cellular and infection microbiology* [online]. **9**(September), 1–14. ISSN 22352988. Dostupné z: doi:10.3389/fcimb.2019.00330

CORRECTOR, A., J. F. GALLEGU, R. B. TESH, D. PELÁEZ, A. DIAZ, M. MONTILLA a M.T. PALÁU, 1989. *Didelphis marsupialis*, an apparent wild reservoir of *Leishmania donovani chagasi* in Colombia, South America. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. **83**(2), 195.

COSTA, C. H.N., R. B.B. GOMES, M. R.B. SILVA, L. M. GARCEZ, P. K.S. RAMOS, R. S. SANTOS, J. J. SHAW, J. R. DAVID a J. H. MAGUIRE, 2000. Competence of the human host as a reservoir for *Leishmania chagasi*. *Journal of infectious diseases* [online]. **182**(3), 997–1000. ISSN 00221899. Dostupné z: doi:10.1086/315795

COURA-VITAL, W., M.J. MARQUES, V. M. VELOSO, B. M. ROATT, R. D. DE OLIVEIRA AGUIAR-SOARES, L. E. S. REIS, S. L. BRAGA, M. H. F. MORAIS, A. B. REIS a M. CARNEIRO, 2011. Prevalence and factors associated with *Leishmania infantum* infection of dogs from an urban area of Brazil as identified by molecular methods. *PLoS Neglected Tropical Diseases* [online]. **5**(8). ISSN 19352727. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pntd.0001291

COURTENAY, O., D. W. MACDONALD, R. LAINSON, J. J. SHAW a C. DYES, 1994. Epidemiology of canine leishmaniasis: a comparative serological study of dogs and foxes in Amazon Brazil. *Parasitology* [online]. **109**(3), 273–279. ISSN 14698161. Dostupné z: doi:10.1017/S0031182000078306

COURTENAY, O., R. J. QUINNELL, L. M. GARCEZ a C. DYE, 2002a. Low infectiousness of a wildlife host of *Leishmania infantum*: The crab-eating fox is not important for transmission. *Parasitology* [online]. **125**(5), 407–414. ISSN 00311820. Dostupné z: doi:10.1017/S0031182002002238

COURTENAY, O., R. J. QUINNELL, L. M. GARCEZ, J. J. SHAW a CH. DYE, 2002b. Infectiousness in a cohort of brazilian dogs: why culling fails to control visceral leishmaniasis in areas of high transmission. *Journal of infectious diseases* [online]. **186**(9), 1314–1320. ISSN 00221899. Dostupné z: doi:10.1086/344312

CRIADO-FORNELIO, A., L. GUTIERREZ-GARCIA, F. RODRIGUEZ-CAABEIRO, E. REUS-GARCIA, M. A. ROLDAN-SORIANO a M. A. DIAZ-SANCHEZ, 2000. A parasitological survey of wild red foxes (*Vulpes vulpes*) from the province of Guadalajara, Spain. *Veterinary Parasitology* [online]. **92**(4), 245–251. ISSN 03044017. Dostupné z: doi:10.1016/S0304-4017(00)00329-0

CURI, N. H. A., I. MIRANDA a S. A. TALAMONI, 2006. Serologic evidence of *Leishmania* infection in free-ranging wild and domestic canids around a Brazilian National Park. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* [online]. **101**(1), 99–101. ISSN 16788060. Dostupné z: doi:10.1590/s0074-02762006000100019

DA COSTA-VAL, A.P., R. R. CAVALCANTI, N. DE FIGUEIREDO GONTIJO, M. S. MARQUES MICHALICK, B. ALEXANDER, P. WILLIAMS a M. N. MELO, 2007. Canine visceral leishmaniasis: relationships between clinical status, humoral immune response, haematology and *Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis* infectivity. *The Veterinary Journal* [online]. **174**(3), 636–643. ISSN 10900233. Dostupné z: doi:10.1016/j.tvjl.2006.11.006

DA SILVA, S. M., P. F. B. RABELO, Nelder de Figueiredo GONTIJO, R. R. RIBEIRO, M. N. MELO, V. M. RIBEIRO a M. S. M. MICHALICK, 2010. First report of infection of *Lutzomyia longipalpis* by *Leishmania (Leishmania) infantum* from a naturally infected cat of Brazil. *Veterinary Parasitology* [online]. **174**(1–2), 150–154. ISSN 03044017. Dostupné z: doi:10.1016/j.vetpar.2010.08.005

DANTAS-TORRES, F., M.E. F. BRITO a S. P. BRANDÃO-FILHO, 2006. Seroepidemiological survey on canine leishmaniasis among dogs from an urban area of Brazil. *Veterinary Parasitology* [online]. **140**(1–2), 54–60. ISSN 03044017. Dostupné z: doi:10.1016/j.vetpar.2006.03.008

DAS, V. N. R., S. BIMAL, N. A. SIDDIQUI, A. KUMAR, K. PANDEY, S. K. SINHA, R. K. TOPNO, V. MAHENTESH, A. K. SINGH, C. S. LAL, S. K. SINGH a P. DAS, 2020. Conversion of asymptomatic infection

- to symptomatic visceral leishmaniasis: a study of possible immunological markers. *PLoS Neglected Tropical Diseases* [online]. **14**(6), 1–18. ISSN 19352735. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pntd.0008272
- DE LIMA, H., N. RODRÍGUEZ, M. A. BARRIOS, Á. ÁVILA, I. CAÑIZALES a S. GUTIÉRREZ, 2008. Isolation and molecular identification of *Leishmania chagasi* from a bat (*Carollia perspicillata*) in northeastern Venezuela. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* [online]. **103**(4), 412–414. ISSN 16788060. Dostupné z: doi:10.1590/s0074-02762008000400018
- DE MENDONÇA, I. L., J. F. BATISTA, G. L. WERNECK, M. R. A. SOARES, D. L. COSTA a C. H. N. COSTA, 2017. Serological tests fail to discriminate dogs with visceral leishmaniasis that transmit *Leishmania infantum* to the vector *Lutzomyia longipalpis*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* [online]. **50**(4), 483–488. ISSN 00378682. Dostupné z: doi:10.1590/0037-8682-0014-2017
- DE OLIVEIRA, A. R., G. R. G. PINHEIRO, H. P. TINOCO, M. E. LOYOLA, C. M. COELHO, E. S. DIAS, É. M. MONTEIRO, F. O. LARA E SILVA, A. T. P., A. G. M. S., N. C. L. PEREIRA, Nelder F. GONTIJO, Ricardo T. FUJIWARA, Tatiane Alves DA PAIXÃO a Renato Lima SANTOS, 2019. Competence of non-human primates to transmit *Leishmania infantum* to the invertebrate vector *Lutzomyia longipalpis*. *PLoS Neglected Tropical Diseases* [online]. **13**(4), 1–14. ISSN 19352735. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pntd.0007313
- DEL GIUDICE, P., P. MARTY, J. P. LACOUR, CH. PERRIN, F. PRATLONG, H. HAAS, P. DELLAMONICA a Y. LE FICHOUX, 1998. Cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania infantum*. *Archives of Dermatology* [online]. **134**(2), 193. ISSN 0003-987X. Dostupné z: doi:10.1001/archderm.134.2.193
- DEREURE, J., S. H. EL-SAFI, B. BUCHETON, M. BONI, M. M. KHEIR, B. DAVOUST, F. PRATLONG, E. FEUGIER, M. LAMBERT, A. DESSEIN a J. P. DEDET, 2003. Visceral leishmaniasis in eastern Sudan: parasite identification in humans and dogs; host-parasite relationships. *Microbes and Infection* [online]. **5**(12), 1103–1108. ISSN 12864579. Dostupné z: doi:10.1016/j.micinf.2003.07.003
- DESJEUX, P., 2004. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* [online]. **27**(5), 305–318. ISSN 01479571. Dostupné z: doi:10.1016/j.cimid.2004.03.004
- DESJEUX, P., R. S. GHOSH, P. DHALARIA, N. STRUB-WOURGAFT a E. E. ZIJLSTRA, 2013. Report of the Post Kala-Azar dermal leishmaniasis (PKDL) consortium meeting, New Delhi, India, 27-29 June 2012. *Parasites and Vectors* [online]. **6**(1), 1–21. ISSN 17563305. Dostupné z: doi:10.1186/1756-3305-6-196
- DI BELLA, C., F. VITALE, G. RUSSO, A. GRECO, C. MILAZZO, G. ALOISE, M. CAGNIN, Di Bella C, F. VITALE, G. RUSSO, A. GRECO, C MILAZZO, G. ALOISE a M. CAGNIN, 2003. Are rodents a potential reservoir for *Leishmania infantum* in Italy? *Journal of Mountain Ecology* [online]. **7**(March 2016), 125–129. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/284150453_Are_rodents_a_potential_reservoir_for_Leishmania_infantum_in_Italy
- DIPINETO, L., L. MANNA, A. BAIANO, M. GALA, A. FIORETTI, A. E. GRAVINO a L. F. MENNA, 2007. Presence of *Leishmania infantum* in red foxes (*Vulpes vulpes*) in Southern Italy. *Journal of Wildlife Diseases* [online]. **43**(3), 518–520. ISSN 00903558. Dostupné z: doi:10.7589/0090-3558-43.3.518
- DOSTÁLOVÁ, A. a P. VOLF, 2012. *Leishmania* development in sand flies: parasite-vector interactions overview. *Parasites and Vectors* [online]. **5**(1), 1–12. ISSN 17563305. Dostupné z: doi:10.1186/1756-3305-5-276
- ECHCHAKERY, M., J. NIETO, S. BOUSSAA, N. EL FAJALI, S. ORTEGA, K. SOUHAIL, H. AAJLY, C. CHICHARRO, E. CARRILLO, J. MORENO a A. BOUMEZZOUGH, 2018. Asymptomatic carriers of *Leishmania infantum* in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) in Morocco. *Parasitology Research* [online]. **117**(4), 1237–1244. ISSN 14321955. Dostupné z: doi:10.1007/s00436-018-5805-y
- ELNAIEM, D. A., M. M. HASSAN, R. MAINGON, G. H. NURELDIN, A. M. MEKAWI, M. MILES a R. D. WARD,

2001. The egyptian mongoose, *Herpestes ichneumon*, is a possible reservoir host of visceral leishmaniasis in eastern Sudan. *Parasitology* [online]. **122**(5), 531–536. ISSN 00311820. Dostupné z: doi:10.1017/S0031182001007594

ELNAIEM, D. A., R. D. WARD, H. K. HASSAN, M. A. MILES a I. A. FRAME, 1998. Infection rates of *Leishmania donovani* in *Phlebotomus orientalis* from a focus of visceral leishmaniasis in eastern Sudan. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology* [online]. **92**(2), 229–232. ISSN 0003-4983. Dostupné z: doi:10.1080/00034983.1998.11813284

FALLAH, E, M FARSHCHIAN, A MAZLOMI, J MAJIDI, A KUSHA, A MARDI a N MAHDIPOORZAREH, 2006. Study on the prevalence of visceral leishmaniasis in rodent's of Azarshahr district (new focus), northwest of Iran. *Archives of Razi Institute* [online]. **61**(1), 27–33. Dostupné z: <https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=cagh&AN=20103274239>

https://discover.lshtm.ac.uk/openurl/44HYG/44HYG_services_page?sid=OVID:caghdb&id=doi:&id=pmid&issn=0365-3439&isbn=&volume=61&issue=1&spage=27&pages=27-33&date=2006&

FERNÁNDEZ-BELLON, H., L. SOLANO-GALLEGO, M. BARDAGÍ, J. ALBEROLA, A. RAMIS a L. FERRER, 2006. Immune response to *Leishmania infantum* in healthy horses in Spain. *Veterinary Parasitology* [online]. **135**(2), 181–185. ISSN 03044017. Dostupné z: doi:10.1016/j.vetpar.2005.09.007

FERREIRA, G. R., J. C. C. B. RIBEIRO, A. M. FILHO, T. J. Cardoso F. DE PEREIRA, D. M. PARENTE, H. F. PEREIRA, J. C. DA SILVA, D. A. ZACARIAS, Letiano Vieira DA SILVA, Symonara Karina Medeiros FAUSTINO, Walfrido Salmito Almeida NETO, Dorcas Lamounier COSTA, Ivete Lopes De MENDONCA a Carlos Henrique Nery COSTA, 2018. Human competence to transmit *Leishmania infantum* to *Lutzomyia longipalpis* and the influence of human immunodeficiency virus infection. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* [online]. **98**(1), 126–133. ISSN 00029637. Dostupné z: doi:10.4269/ajtmh.16-0883

FIGUEIREDO, F. B., I. D.F GREMIÃO, S. A. PEREIRA, L. P. FEDULO, R. C. MENEZES, A. D. BALTHAZAR, T. M.P. SCHUBACH a M. F. MADEIRA, 2008. First report of natural infection of a bush dog (*Speothos venaticus*) with *Leishmania* (*Leishmania*) *chagasi* in Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* [online]. **102**(2), 200–201. ISSN 00359203. Dostupné z: doi:10.1016/j.trstmh.2007.10.001

FOTAKIS, E. A., I. A. GIANTSIS, A. AVGERINOY, S. KOURTIDIS, E. AGATHAGGELIDOU, CH. KAPOULA, D. GLYKERIA, J. VONTAS a A. CHASKOPOULOU, 2019. Identification of *Leishmania* species in naturally infected sand flies from refugee camps, Greece. *Emerging Infectious Diseases*. **25**(2).

GOMES, R. B., I. L. MENDONÇA, V. C. SILVA, J. RUAS, M. B. SILVA, M. S.P. CRUZ, A. BARRAL a C. H.N. COSTA, 2007. Antibodies against *Lutzomyia longipalpis* saliva in the fox *Cerdocyon thous* and the sylvatic cycle of *Leishmania chagasi*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* [online]. **101**(2), 127–133. ISSN 00359203. Dostupné z: doi:10.1016/j.trstmh.2006.06.002

GRADONI, L., E. POZIO, M. GRAMICCIA, M. MAROLI a S. BETTINI, 1983. Leishmaniasis in Tuscany (Italy): VII. Studies on the role of the black rat, *Rattus rattus*, in the epidemiology of visceral leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* [online]. **77**(4), 427–431. ISSN 00359203. Dostupné z: doi:10.1016/0035-9203(83)90102-5

GUARGA, J. L., J. LUCIENTES, M.A. PERIBÁÑEZ, R. MOLINA, M. J. GRACIA a J. A. CASTILLO, 2000. Experimental infection of *Phlebotomus perniciosus* and determination of the natural infection rates of *Leishmania infantum* in dogs. *Acta Tropica* [online]. **77**(2), 203–207. ISSN 0001706X. Dostupné z: doi:10.1016/S0001-706X(00)00141-8

HELHAZAR, M., J. LEITÃO, A. DUARTE, L. TAVARES a I. P. DA FONSECA, 2013. Natural infection of synanthropic rodent species *Mus musculus* and *Rattus norvegicus* by *Leishmania infantum* in Sesimbra and Sintra - Portugal. *Parasites and Vectors* [online]. **6**(1), 1–6. ISSN 17563305. Dostupné

z: doi:10.1186/1756-3305-6-88

JAMBULINGAM, P., N. PRADEEP KUMAR, S. NANDAKUMAR, K. P. PAILY a R. SRINIVASAN, 2017. Domestic dogs as reservoir hosts for *Leishmania donovani* in the southernmost Western Ghats in India. *Acta Tropica* [online]. **171**, 64–67. ISSN 18736254. Dostupné z: doi:10.1016/j.actatropica.2017.03.006

JIMÉNEZ, M., E. GONZÁLEZ, I. MARTÍN-MARTÍN, S. HERNÁNDEZ a R. MOLINA, 2014. Could wild rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) be reservoirs for *Leishmania infantum* in the focus of Madrid, Spain? *Veterinary Parasitology* [online]. **202**(3–4), 296–300. ISSN 18732550. Dostupné z: doi:10.1016/j.vetpar.2014.03.027

KAMHAWI, S., 2006. Phlebotomine sand flies and *Leishmania* parasites: friends or foes? *Trends in Parasitology* [online]. **22**(9), 439–445. ISSN 14714922. Dostupné z: doi:10.1016/j.pt.2006.06.012

KASSAHUN, A., J. SADLOVA, V. DVORAK, T. KOSTALOVA, I. ROHOUSOVA, D. FRYNTA, T. AGHOVA, D. YASUR-LANDAU, W. LEMMA, A. HAILU, G. BANETH, A. WARBURG, P. VOLF a J. VOTYPKA, 2015. Detection of *Leishmania donovani* and *L. tropica* in Ethiopian wild rodents. *Acta Tropica* [online]. **145**, 39–44. ISSN 18736254. Dostupné z: doi:10.1016/j.actatropica.2015.02.006

KNIHA, E., V. DVOŘÁK, M. MILCHRAM, A. G. OBWALLER, M. KÖHSLER, W. POEPPL, M. ANTONIOU, A. CHASKOPOULOU, L. PARONYAN, J. STEFANOVSKI, G. MOOSEDER, P. VOLF a J. WALOCHNIK, 2021. Phlebotomus (*Adlerius*) *simici* NITZULESCU, 1931: first record in Austria and phylogenetic relationship with other *Adlerius* species. *Parasites and Vectors* [online]. **14**(1), 1–13. ISSN 17563305. Dostupné z: doi:10.1186/s13071-020-04482-8

KOLIOU, M. G., Y. ANTONIOU, M. ANTONIOU, V. CHRISTODOULOU, A. MAZERIS a E. S. SOTERIADES, 2014. A cluster of four cases of cutaneous leishmaniasis by *Leishmania donovani* in Cyprus: A case series. *Journal of Medical Case Reports* [online]. **8**(1), 2–5. ISSN 17521947. Dostupné z: doi:10.1186/1752-1947-8-354

LAINSON, R., CH. DYE, J.J. SHAW, D.W. MACDONALD, O. COURTENAY, A. A. A. SOUZA a F. T. SILVEIRA, 1990. Amazonian visceral leishmaniasis-distribution of the vector *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva) in relation to the fox *Cerdocyon thous* (Linn.) and the efficiency of this reservoir host as a source of infection. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. **85**(1), 135–137.

LAINSON, R. a J. J. SHAW, 1979. The role of animals in the epidemiology of South American leishmaniasis.

LAINSON, R., J. J. SHAW, R. R. BRAGA a F. T. SILVELRA, 1987. American visceral leishmaniasis: on the origin of *Leishmania (Leishmania) chagasi*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* [online]. **2**(2), 123–125. ISSN 0956-0599. Dostupné z: doi:10.1177/026635118700200207

LASKAY, T., G. VAN ZANDBERGEN a W. SOLBACH, 2008. Neutrophil granulocytes as host cells and transport vehicles for intracellular pathogens: Apoptosis as infection-promoting factor. *Immunobiology* [online]. **213**(3–4), 183–191. ISSN 01712985. Dostupné z: doi:10.1016/j.imbio.2007.11.010

LAURENTI, M. D., C. N. ROSSI, V. L. R. MATTA, T. Y. TOMOKANE, C. E. P. CORBETT, N. F. C. SECUNDINO, P. F. P. PIMENTA a M. MARCONDES, 2013. Asymptomatic dogs are highly competent to transmit *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* to the natural vector. *Veterinary Parasitology* [online]. **196**(3–4), 296–300. ISSN 03044017. Dostupné z: doi:10.1016/j.vetpar.2013.03.017

LE FICHOUX, Y., J. F. QUARANTA, J. P. AUFEUVRE, A. LELIEVRE, P. MARTY, I. SUFFIA, D. ROUSSEAU a J. KUBAR, 1999. Occurrence of *Leishmania infantum* parasitemia in asymptomatic blood donors living in an area of endemicity in Southern France. *Journal of Clinical Microbiology* [online]. **37**(6), 1953–1957. ISSN 00951137. Dostupné z: doi:10.1128/jcm.37.6.1953-1957.1999

LE RUTTE, E. A., L. E. COFFENG, D. M. BONTJE, E. C. HASKER, J. A. RUIZ POSTIGO, D. ARGAW, M. C. BOELAERT a S. J. DE VLAS, 2016. Feasibility of eliminating visceral leishmaniasis from the Indian

subcontinent: explorations with a set of deterministic age-structured transmission models. *Parasites and Vectors* [online]. **9**(1), 1–14. ISSN 17563305. Dostupné z: doi:10.1186/s13071-016-1292-0

LUPPI, M. M., M. C.C. MALTA, T. M.A. SILVA, F. L. SILVA, R. O.C. MOTTA, I. MIRANDA, R. ECCO a R. L. SANTOS, 2008. Visceral leishmaniasis in captive wild canids in Brazil. *Veterinary Parasitology* [online]. **155**(1–2), 146–151. ISSN 03044017. Dostupné z: doi:10.1016/j.vetpar.2008.04.024

MAROLI, M., M. D. FELICIANGELI, L. BICHAUD, R. N. CHARREL a L. GRADONI, 2012. Phlebotomine sandflies and the spreading of leishmaniasis and other diseases of public health concern. *Medical and Veterinary Entomology* [online]. **27**(2), 123–147. ISSN 0269283X. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2915.2012.01034.x

MAROLI, M., M. G. PENNISI, T. DI MUCCIO, C. KHOURY, L. GRADONI a M. GRAMICCIA, 2007. Infection of sandflies by a cat naturally infected with *Leishmania infantum*. *Veterinary Parasitology* [online]. **145**(3–4), 357–360. ISSN 03044017. Dostupné z: doi:10.1016/j.vetpar.2006.11.009

MARTÍN-SÁNCHEZ, J., C. ACEDO, M. MUÑOZ-PÉREZ, B. PESSON, O. MARCHAL a F. MORILLAS-MÁRQUEZ, 2007. Infection by *Leishmania infantum* in cats: Epidemiological study in Spain. *Veterinary Parasitology* [online]. **145**(3–4), 267–273. ISSN 03044017. Dostupné z: doi:10.1016/j.vetpar.2006.11.005

MARTY, P., A. LELIEVRE, J. F. QUARANTA, A. RAHAL, M. GARI-TOUSSAINT a Y. L. FICHOUX, 1994. Use of the leishmanin skin test and Western blot analysis for epidemiological studies in visceral leishmaniasis areas: experience in a highly endemic focus in Alpes-Maritimes (France). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* [online]. **88**(6), 658–659. ISSN 18783503. Dostupné z: doi:10.1016/0035-9203(94)90214-3

MEDKOUR, H., B. DAVOUST, F. DULIEU, L. MAURIZI, T. LAMOUR, J. L. MARIÉ a O. MEDIANNIKOV, 2019. Potential animal reservoirs (Dogs and bats) of human visceral leishmaniasis due to *Leishmania infantum* in French Guiana. *PLoS Neglected Tropical Diseases* [online]. **13**(6), 1–15. ISSN 19352735. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pntd.0007456

MEINECKE, C. K., J. SCHOTTELIUS, L. OSKAM a B. FLEISCHER, 1999. Congenital transmission of visceral leishmaniasis (Kala Azar) from an asymptomatic mother to her child. *Pediatrics* [online]. **104**(5). ISSN 10984275. Dostupné z: doi:10.1542/peds.104.5.e65

MENDONÇA, I. L., J.F. BATISTA, K. S.P. P. LOPES, CH.R. NETO, M. F. D. S. ALCÂNTARA, Y. F. F. B. MERIGUETI a C. H.N. COSTA, 2020. Infection of *Lutzomyia longipalpis* in cats infected with *Leishmania infantum*. *Veterinary Parasitology* [online]. **280**. ISSN 18732550. Dostupné z: doi:10.1016/j.vetpar.2020.109058

MICHALSKY, É. M., M. F. ROCHA, A. C. V. M. DA ROCHA LIMA, J.C. FRANÇA-SILVA, M. Q. PIRES, F. S. OLIVEIRA, R. S. PACHECO, S. L. DOS SANTOS, R. A. BARATA, Á. J. ROMANHA, C. L. FORTES-DIAS a E. S. DIAS, 2007. Infectivity of seropositive dogs, showing different clinical forms of leishmaniasis, to *Lutzomyia longipalpis* phlebotomine sand flies. *Veterinary Parasitology* [online]. **147**(1–2), 67–76. ISSN 03044017. Dostupné z: doi:10.1016/j.vetpar.2007.03.004

MICHEL, G., CH. POMARES, B. FERRUA a P. MARTY, 2011. Importance of worldwide asymptomatic carriers of *Leishmania infantum* (*L. chagasi*) in human. *Acta Tropica* [online]. **119**(2–3), 69–75. ISSN 0001706X. Dostupné z: doi:10.1016/j.actatropica.2011.05.012

MILLÁN, J., E. FERROGLIO a L. SOLANO-GALLEGO, 2014. Role of wildlife in the epidemiology of *Leishmania infantum* infection in Europe. *Parasitology Research* [online]. **113**(6), 2005–2014. ISSN 14321955. Dostupné z: doi:10.1007/s00436-014-3929-2

MILLER, E., A. WARBURG, I. NOVIKOV, A. HAILU, P. VOLF, V. SEBLOVA a A. HUPPERT, 2014. Quantifying the contribution of hosts with different parasite concentrations to the transmission of visceral leishmaniasis in Ethiopia. *PLoS Neglected Tropical Diseases* [online]. **8**(10), 1–8. ISSN 19352735.

Dostupné z: doi:10.1371/journal.pntd.0003288

MOHEBALI, M., H. HAJJARAN, Y. HAMZAVI, I. MOBEDI, S. ARSHI, Z. ZAREI, B. AKHOUNDI, K. M. NAEINI, R. AVIZEH a M. FAKHAR, 2005. Epidemiological aspects of canine visceral leishmaniosis in the Islamic Republic of Iran. *Veterinary Parasitology* [online]. **129**(3–4), 243–251. ISSN 03044017. Dostupné z: doi:10.1016/j.vetpar.2005.01.010

MOHEBALI, M., B. POORMOHAMMADI, H. KANANI a G. H. HAJJARAN, H. AND EDRISSIAN, 1998. Rodents: another group of animal hosts of visceral leishmaniasis in Meshkin-Shahr district, Islamic Republic of Iran. *Eastern Mediterranean Health Journal*. **4**(2), 376–378.

MOL, J P.S., S. A. SOAVE, A. P. TURCHETTI, G. R..G. PINHEIRO, A. T. PESSANHA, M. C.C. MALTA, H. P. TINOCO, L. A. FIGUEIREDO, N. F. GONTIJO, T. A. PAIXÃO, R. T. FUJIWARA a R. L. SANTOS, 2015. Transmissibility of *Leishmania infantum* from maned wolves (*Chrysocyon brachyurus*) and bush dogs (*Speothos venaticus*) to *Lutzomyia longipalpis*. *Veterinary Parasitology* [online]. **212**(3–4), 86–91. ISSN 18732550. Dostupné z: doi:10.1016/j.vetpar.2015.08.024

MOLINA, R., C. AMELA, J. NIETO, M. SAN-ANDRÉS, F. GONZÁLEZ, J. A. CASTILLO, J. LUCIENTES a J. ALVAR, 1994. Infectivity of dogs naturally infected with *Leishmania infantum* to colonized *Phlebotomus perniciosus*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* [online]. **88**(4), 491–493. ISSN 18783503. Dostupné z: doi:10.1016/0035-9203(94)90446-4

MOLINA, R., L. GRADONI a J. ALVAR, 2003. HIV and the transmission of *Leishmania*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* [online]. **97**(SUPPL. 1), 32–45. ISSN 00034983. Dostupné z: doi:10.1179/000349803225002516

MOLINA, R., M. I. JIMÉNEZ, I. CRUZ, A. IRISO, I. MARTÍN-MARTÍN, O. SEVILLANO, S. MELERO a J. BERNAL, 2012. The hare (*Lepus granatensis*) as potential sylvatic reservoir of *Leishmania infantum* in Spain. *Veterinary Parasitology* [online]. **190**(1–2), 268–271. ISSN 03044017. Dostupné z: doi:10.1016/j.vetpar.2012.05.006

MOLINA, R., J. M. LOHSE, F. PULIDO, F. LAGUNA, R. LÓPEZ-VÉLEZ a J. ALVAR, 1999. Infection of sand flies by humans coinfecting with *Leishmania infantum* and human immunodeficiency virus. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* [online]. **60**(1), 51–53. ISSN 00029637. Dostupné z: doi:10.4269/ajtmh.1999.60.51

MONTEIRO, F .M., A. S. MACHADO, F. ROCHA-SILVA, C. B. ASSUNÇÃO, C. GRACIELE-MELO, L. E. COSTA, A. S. PORTELA, E. A. FERRAZ COELHO, S. MARIA DE FIGUEIREDO a R. B. CALIGIORNE, 2019. Canine visceral leishmaniasis: Detection of *Leishmania spp.* genome in peripheral blood of seropositive dogs by real-time polymerase chain reaction (rt-PCR). *Microbial Pathogenesis* [online]. **126**(October 2018), 263–268. ISSN 10961208. Dostupné z: doi:10.1016/j.micpath.2018.10.036

MORENO, I., J. ÁLVAREZ, N. GARCÍA, S. DE LA FUENTE, I. MARTÍNEZ, E. MARINO, A. TORAÑO, J. GOYACHE, F. VILAS, L. DOMÍNGUEZ a M. DOMÍNGUEZ, 2014. Detection of anti-*Leishmania infantum* antibodies in sylvatic lagomorphs from an epidemic area of Madrid using the indirect immunofluorescence antibody test. *Veterinary Parasitology* [online]. **199**(3–4), 264–267. ISSN 03044017. Dostupné z: doi:10.1016/j.vetpar.2013.10.010

NAVEA-PÉREZ, H. M., V. DÍAZ-SÁEZ, V. CORPAS-LÓPEZ, G. MERINO-ESPINOSA, F. MORILLAS-MÁRQUEZ a J. MARTÍN-SÁNCHEZ, 2015. *Leishmania infantum* in wild rodents: reservoirs or just irrelevant incidental hosts? *Parasitology Research* [online]. **114**(6), 2363–2370. ISSN 14321955. Dostupné z: doi:10.1007/s00436-015-4434-y

NWEZE, J. A., E. I. NWEZE a U. S. ONOJA, 2020. Nutrition, malnutrition, and leishmaniasis. *Nutrition* [online]. **73**, 110712. ISSN 18731244. Dostupné z: doi:10.1016/j.nut.2019.110712

OLIVEIRA, F. S., C. PIRMEZ, M.Q. PIRES, R. P. BRAZIL a R. S. PACHECO, 2005. PCR-based diagnosis for detection of *Leishmania* in skin and blood of rodents from an endemic area of cutaneous and visceral

leishmaniasis in Brazil. *Veterinary Parasitology* [online]. **129**(3–4), 219–227. ISSN 03044017. Dostupné z: doi:10.1016/j.vetpar.2005.01.005

ORTUÑO, M., M. S. LATROFA, M. A. IBORRA, P. PÉREZ-CUTILLAS, L. J. BERNAL, J. RISUEÑO, C. MUÑOZ, A. BERNAL, P. F. SÁNCHEZ-LOPEZ, M. SEGOVIA, G. ANNOSCIA, C. MAIA, S. CORTES, L. CAMPINO, D. OTRANTO a E. BERRIATUA, 2019. Genetic diversity and phylogenetic relationships between *Leishmania infantum* from dogs, humans and wildlife in south-east Spain. *Zoonoses and Public Health* [online]. **66**(8), 961–973. ISSN 18632378. Dostupné z: doi:10.1111/zph.12646

ORYAN, A. a M. AKBARI, 2016. Worldwide risk factors in leishmaniasis. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* [online]. **9**(10), 925–932. ISSN 19957645. Dostupné z: doi:10.1016/j.apjtm.2016.06.021

OSTYN, B., K. GIDWANI, B. KHANAL, A. PICADO, F. CHAPPUIS, S.P. SINGH, S. RIJAL, S. SUNDAR a M. BOELAERT, 2011. Incidence of symptomatic and asymptomatic *Leishmania donovani* infections in High-Endemic foci in India and Nepal: A prospective study. *PLoS Neglected Tropical Diseases* [online]. **5**(10), 1–7. ISSN 19352727. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pntd.0001284

OTRANTO, D., P. PARADIES, D. DE CAPRARIIS, D. STANNECK, G. TESTINI, F. GRIMM, P. DEPLAZES a G. CAPELLI, 2009. Toward diagnosing *Leishmania infantum* infection in asymptomatic dogs in an area where leishmaniasis is endemic. *Clinical and Vaccine Immunology* [online]. **16**(3), 337–343. ISSN 15566811. Dostupné z: doi:10.1128/CVI.00268-08

ÖZBILGIN, A., M. HARMAN, M. KARAKUŞ, A. BART, S. TÖZ, Ö. KURT, İ. ÇAVUŞ, E. POLAT, C. GÜNDÜZ, T. VAN GOOL a Y. ÖZBEL, 2017. Leishmaniasis in Turkey: Visceral and cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania donovani* in Turkey. *Acta Tropica* [online]. **173**, 90–96. ISSN 18736254. Dostupné z: doi:10.1016/j.actatropica.2017.05.032

PAIZ, L. M., G. MOTOIE, V. B. RICHINI-PEREIRA, H. LANGONI, B. D. MENOZZI, J. E. TOLEZANO a M. R. DONALISIO, 2019. Antibodies and molecular detection of *Leishmania (Leishmania) infantum* in samples of free-ranging marmosets (Primates: *Callitrichidae: Callithrix spp.*) in an area of canine visceral leishmaniasis in Southeastern Brazil. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* [online]. **19**(4), 249–254. ISSN 15577759. Dostupné z: doi:10.1089/vbz.2018.2348

PAIZ, L.M., F. FORNAZARI, B. D. MENOZZI, G. C. OLIVEIRA, C.J. COIRO, C.R. TEIXEIRA, V. M. C. DA SILVA, M. R. DONALISIO a Helio LANGONI, 2015. Serological evidence of infection by *Leishmania (Leishmania) infantum* (Synonym: *Leishmania (Leishmania) chagasi*) in free-ranging wild mammals in a nonendemic region of the state of São Paulo, Brazil. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* [online]. **15**(11), 667–673. ISSN 15577759. Dostupné z: doi:10.1089/vbz.2015.1806

PEARSON, R. D. a A. Q. SOUSA, 1996. Clinical Spectrum of Leishmaniasis Author (s): Richard D . Pearson and Anastacio de Queiroz Sousa Published by : Oxford University Press Stable URL : <http://www.jstor.org/stable/4459156> Clinical Spectrum of Leishmaniasis. *Clinical Infectious Diseases* [online]. **22**(1), 1–11. Dostupné z: <https://www.jstor.org/stable/4459156>

PIANTEDOSI, D., V. VENEZIANO, T. DI MUCCIO, V. F. MANZILLO, E. FIORENTINO, A. SCALONE, B. NEOLA, F. DI PRISCO, N. D’ALESSIO, L. GRADONI, G. OLIVA a M. GRAMICCIA, 2016. Epidemiological survey on *Leishmania* infection in red foxes (*Vulpes vulpes*) and hunting dogs sharing the same rural area in Southern Italy. *Acta Parasitologica* [online]. **61**(4), 769–775. ISSN 12302821. Dostupné z: doi:10.1515/ap-2016-0106

POLI, A., F. ABRAMO, P. BARSOTTI, S. LEVA, M. GRAMICCIA, A. LUDOVISI a F. MANCIANTI, 2002. Feline leishmaniasis due to *Leishmania infantum* in Italy. *Veterinary Parasitology* [online]. **106**(3), 181–191. ISSN 03044017. Dostupné z: doi:10.1016/S0304-4017(02)00081-X

PORTÚS, M., M. GÁLLEGO, C. RIERA, M.J. AISA, R. FISA a S. CASTILLEJO, 2002. Wild and domestic mammals in the life cycle of *Leishmania infantum* in southwest Europe. A literature review and studies performed in Catalonia (Spain). *Revista Ibérica de Parasitología*. **62**(3–4), 72–76. ISSN 0034-9623.

- POZIO, E., M. MAROLI, L. GRADONI a M. GRAMICCIA, 1985. Laboratory transmission of *Leishmania infantum* the bite of experimentally infected infantum to *Rattus rattus* by *Phlebotomus perniciosus*. 524–526.
- QUINNELL, R. J. a O. COURTENAY, 2009. Transmission, reservoir hosts and control of zoonotic visceral leishmaniasis. *Parasitology* [online]. **136**(14), 1915–1934. ISSN 00311820. Dostupné z: doi:10.1017/S0031182009991156
- RAHMAN, K.M., S. ISLAM, M.W. RAHMAN, E. KENAH, CH. M. GALIVE, M. M. ZAHID, J. MAGUIRE, M. RAHMAN, R. HAQUE, S.P. LUBY a C. BERN, 2010. Increasing incidence of post-kala-azar dermal leishmaniasis in a population-based study in Bangladesh. *Clinical Infectious Diseases* [online]. **50**(1), 73–76. ISSN 10584838. Dostupné z: doi:10.1086/648727
- READY, P. D., 2010. Leishmaniasis emergence in Europe. *Eurosurveillance* [online]. **15**(10), 29–39. ISSN 15607917. Dostupné z: doi:10.2807/ese.15.10.19505-en
- RIBEIRO-GOMES, F. L. a D. SACKS, 2012. The influence of early neutrophil-*Leishmania* interactions on the host immune response to infection. *Frontiers in cellular and infection microbiology* [online]. **2**(May), 59. ISSN 22352988. Dostupné z: doi:10.3389/fcimb.2012.00059
- ROGERS, M.E. a P.A. BATES, 2004. New insights into the developmental biology and transmission mechanisms of *Leishmania*. *Current Molecular Medicine* [online]. **4**(6), 601–609. ISSN 15665240. Dostupné z: doi:10.2174/1566524043360285
- SADLOVA, J., V. SEBLOVA, J. VOTYPKA, A. WARBURG a P. VOLF, 2015. Xenodiagnosis of *Leishmania donovani* in BALB/c mice using *Phlebotomus orientalis*: A new laboratory model. *Parasites and Vectors* [online]. **8**(1), 1–8. ISSN 17563305. Dostupné z: doi:10.1186/s13071-015-0765-x
- SADLOVA, J., B. VOJTKOVA, T. BECVAR, T. LESTINOVA, T. SPITZOVA, P. BATES a P. VOLF, 2020. Host competence of the African rodents *Arvicanthis neumanni*, and *Mastomys natalensis* for *Leishmania donovani* from Ethiopia and *L. (Mundinia) sp.* from Ghana. *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife* [online]. **11**, 40–45. ISSN 22132244. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijppaw.2019.12.002
- SCHAEFER, K.U., J.A.L. KURTZHALS, G.S. GACHIHI, A.S. MULLER a P.A. KAGER, 1995. A prospective sero-epidemiological study of visceral District, Rift Valley Province, Kenya. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. **89**(5), 471–475.
- SCHALLIG, H. D.F.H., E. S. DA SILVA, W. F. VAN DER MEIDE, G. J. SCHOONE a C. M.F. GONTIJO, 2007. *Didelphis marsupialis* (Common Opossum): A potential reservoir host for zoonotic leishmaniasis in the metropolitan region of Belo Horizonte (Minas Gerais, Brazil). *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* [online]. **7**(3), 387–393. ISSN 15303667. Dostupné z: doi:10.1089/vbz.2006.0651
- SCHENONE, H., 1999. Xenodiagnosis. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* [online]. **94**(SUPPL. 1), 289–294. ISSN 00740276. Dostupné z: doi:10.1590/S0074-02761999000700052
- SHAMBOUL, K., A. EL BAGIR, M. EL SAYED, S. SAEED, H. ABDALLA a O. OSMAN, 2009. Identification of *Leishmania donovani* from infected dogs at a dormant focus of VL in Blue Nile State, Sudan. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*. **7**(2), 27–31.
- SHERLOCK, I. A., 1996. Ecological interactions of visceral leishmaniasis in the state of Bahia, Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* [online]. **91**(6), 671–683. ISSN 00740276. Dostupné z: doi:10.1590/S0074-02761996000600003
- SHOKRI, A., M. FAKHAR a S. H. TESHNIZI, 2017. Canine visceral leishmaniasis in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Acta Tropica* [online]. **165**, 76–89. ISSN 18736254. Dostupné z: doi:10.1016/j.actatropica.2016.08.020
- SILVA, E. S., C.M.F. GONTIJO a M. M. NORMA, 2005. Contribution of molecular techniques to the

- epidemiology of neotropical *Leishmania* species. *Trends in Parasitology* [online]. **21**(12), 550–552. ISSN 14714922. Dostupné z: doi:10.1016/j.pt.2005.09.006
- SINGH, N., J. MISHRA, R. SINGH a S. SINGH, 2013. Animal reservoirs of visceral leishmaniasis in India. *Journal of Parasitology* [online]. **99**(1), 64–67. ISSN 00223395. Dostupné z: doi:10.1645/GE-3085.1
- SINGH, O. P., E. HASKER, M. BOELAERT, D. SACKS a S. SUNDAR, 2020. Xenodiagnosis to address key questions in visceral leishmaniasis control and elimination. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* [online]. **14**(8), 1–18. ISSN 19352735. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pntd.0008363
- SINGH, O. P., E. HASKER, D. SACKS, M. BOELAERT a S. SUNDAR, 2014a. Asymptomatic *Leishmania* infection: A new challenge for *Leishmania* control. *Clinical Infectious Diseases* [online]. **58**(10), 1424–1429. ISSN 15376591. Dostupné z: doi:10.1093/cid/ciu102
- SINGH, O. P., P. TIWARY, A. K. KUSHWAHA, S. K. SINGH, D. K. SINGH, P. LAWYER, E. ROWTON, R. CHAUBEY, A. K. SINGH, T. K. RAI, M. P. FAY, J. CHAKRAVARTY, D. SACKS a S. SUNDAR, 2021. Xenodiagnosis to evaluate the infectiousness of humans to sandflies in an area endemic for visceral leishmaniasis in Bihar, India: a transmission-dynamics study. *The Lancet Microbe* [online]. **2**(1), e23–e31. ISSN 26665247. Dostupné z: doi:10.1016/s2666-5247(20)30166-x
- SINGH, Om Prakash, Epco HASKER, David SACKS, Marleen BOELAERT a Shyam SUNDAR, 2014b. Asymptomatic *leishmania* infection: A new challenge for *Leishmania* control. *Clinical Infectious Diseases* [online]. **58**(10), 1424–1429. ISSN 15376591. Dostupné z: doi:10.1093/cid/ciu102
- ŠIŠKO-KRALJEVIĆ, K., A. JERONČIĆ, B. MOHAR a V. PUNDA-POLIĆ, 2013. Asymptomatic *Leishmania infantum* infections in humans living in endemic and non-endemic areas of Croatia, 2007 to 2009. *Eurosurveillance* [online]. **18**(29), 1–8. ISSN 15607917. Dostupné z: doi:10.2807/1560-7917.ES2013.18.28.20533
- SOBRINO, R., E. FERROGLIO, A. OLEAGA, A. ROMANO, J. MILLAN, M. REVILLA, M. C. ARNAL, A. TRISCIUOGLIO a C. GORTÁZAR, 2008. Characterization of widespread canine leishmaniasis among wild carnivores from Spain. *Veterinary Parasitology* [online]. **155**(3–4), 198–203. ISSN 03044017. Dostupné z: doi:10.1016/j.vetpar.2008.05.003
- SOUGUIR-OMRANI, H., J. CHEMKHI, A. FATHALLAH-MILI, Y. SAADI-BENAOUN, I. BELHADJALI, I. GUIZANI a S. GUERBOUJ, 2018. *Paraechinus aethiopicus* (Ehrenberg 1832) and *Atelerix algirus* (Lereboullet 1842) hedgehogs: Possible reservoirs of endemic leishmaniasis in Tunisia. *Infection, Genetics and Evolution* [online]. **63**(Ehrenberg 1832), 219–230. ISSN 15677257. Dostupné z: doi:10.1016/j.meegid.2018.05.029
- STAUCH, A., R. R. SARKAR, A. PICADO, B. OSTYN, S. SUNDAR, S. RIJAL, M. BOELAERT, J. C. DUJARDIN a H. P. DUERR, 2011. Visceral leishmaniasis in the Indian subcontinent: Modelling epidemiology and control. *PLoS Neglected Tropical Diseases* [online]. **5**(11), 1–12. ISSN 19352727. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pntd.0001405
- THAKUR, C. P., 2000. Socio-economics of visceral leishmaniasis in Bihar (India). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* [online]. **94**(2), 156–157. ISSN 00359203. Dostupné z: doi:10.1016/S0035-9203(00)90255-4
- TOPLU, N., A. AYDOĞAN a T. C. OGUZOGLU, 2007. Visceral Leishmaniasis and Parapoxvirus Infection in a Mediterranean Monk Seal (*Monachus monachus*). *Journal of Comparative Pathology* [online]. **136**(4), 283–287. ISSN 00219975. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcpa.2007.02.005
- TRAVI, B. L., C. JARAMILLO, J. MONTOYA, I. SEGURA, A. ZEA, A. GONCALVES a I. D. VELEZ, 1994. *Didelphis marsupialis*, an important reservoir of *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi* and *Leishmania (Leishmania) chagasi* in Colombia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* [online]. **50**(5), 557–565. ISSN 00029637. Dostupné z: doi:10.4269/ajtmh.1994.50.557
- TRAVI, B. L., Y. OSORIO, M. T. BECERRA a G. H. ADLER, 1998a. Dynamics of *Leishmania chagasi* infection

in small mammals of the undisturbed and degraded tropical dry forests of northern Colombia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* [online]. **92**(3), 275–278. ISSN 00359203. Dostupné z: doi:10.1016/S0035-9203(98)91009-4

TRAVI, B. L., Y. OSORIO, N. GUARÍN a H. CADENA, 1998b. *Leishmania (Leishmania) chagasi*: Clinical and parasitological observations in experimentally infected *Didelphis marsupialis*, reservoir of New World visceral leishmaniasis. *Experimental Parasitology* [online]. **88**(1), 73–75. ISSN 00144894. Dostupné z: doi:10.1006/expr.1998.4214

TRAVI, B. L., C. J. TABARES, H. CADENA, C. FERRO a Y. OSORIO, 2001. Canine visceral leishmaniasis in Colombia: Relationship between clinical and parasitologic status and infectivity for sand flies. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* [online]. **64**(3–4), 119–124. ISSN 00029637. Dostupné z: doi:10.4269/ajtmh.2001.64.119

URANW, S., B. OSTYN, A. RIJAL, S. DEVKOTA, B. KHANAL, J. MENTEN, M. BOELAERT a S. RIJAL, 2011. Post-kala-azar dermal leishmaniasis in Nepal: A retrospective cohort study (2000–2010). *PLoS Neglected Tropical Diseases* [online]. **5**(12), 1–7. ISSN 19352727. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pntd.0001433

VERÇOSA, B. L.A., C. M. LEMOS, I. L. MENDONÇA, S. M.M.S. SILVA, S. M. DE CARVALHO, H. GOTO a F. A.L. COSTA, 2008. Transmission potential, skin inflammatory response, and parasitism of symptomatic and asymptomatic dogs with visceral leishmaniasis. *BMC Veterinary Research* [online]. **4**, 1–7. ISSN 17466148. Dostupné z: doi:10.1186/1746-6148-4-45

VOLF, P., M. HAJMOVA, J. SADLOVA a J. VOTYPKA, 2004. Blocked stomodeal valve of the insect vector: Similar mechanism of transmission in two trypanosomatid models. *International Journal for Parasitology* [online]. **34**(11), 1221–1227. ISSN 00207519. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijpara.2004.07.010

WHO, 2020. Global leishmaniasis surveillance, 2017–2018, and first report on 5 additional indicators. *Weekly epidemiological record* [online]. **95**(25), 265–280. Dostupné z: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9525>

ZANET, S., P. SPOSIMO, A. TRISCIUOGLIO, F. GIANNINI, F. STRUMIA a E. FERROGLIO, 2014. Epidemiology of *Leishmania infantum*, *Toxoplasma gondii*, and *Neospora caninum* in *Rattus rattus* in absence of domestic reservoir and definitive hosts. *Veterinary Parasitology* [online]. **199**(3–4), 247–249. ISSN 03044017. Dostupné z: doi:10.1016/j.vetpar.2013.10.023

ZIJLSTRA, E. E., A. M. MUSA, E. A. G. KHALIL, I. M. HASSAN a A. M. EL-HASSAN, 2003. Post kala azar dermal leishmaniasis in Sudan. *EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal*. **7**(6), 1061–1064. ISSN 10203397.

ZULUETA, A. M., E. VILLARROEL, N. RODRIGUEZ, M. D. FELICIANGELI, M. MAZZARRI, O. REYES, V. RODRIGUEZ, M. CENTENO, R. M. BARRIOS a M. ULRICH, 1999. Epidemiologic aspects of American visceral leishmaniasis in an endemic focus in eastern Venezuela. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* [online]. **61**(6), 945–950. ISSN 00029637. Dostupné z: doi:10.4269/ajtmh.1999.61.945

Internetové zdroje:

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>

https://www.who.int/leishmaniasis/burden/hiv_coinfection/burden_hiv_coinfection/en/

https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab_1

<https://www.biolib.cz/en/main/>

Sekundární zdroje:

DE ALENCAR, J. E. Prevention of kala-azar in Ceara, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 1961, 3: 175-180.

DEANE, L. M.; DEANE, M. P. Preliminary observations on the comparative importance of man, the dog and the fox (*Lycalopex vetulus*) as reservoirs of *Leishmania donovani*, in an endemic area for calazar, Ceara. *O Hospital*, 1955, 48: 79-98.

MELLO, Dalva A., et al. *Cercocyon thous* (L.)(carnivora, canidae) naturally infected with *Leishmania donovani* chagasi (Cunha & Chagas, 1973) in corumbá (mato grosso do sul state, Brazil). *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 1988, 83.2.

8. Přílohy

Příloha 1: Michel et al. (2011)

Country/Place	Techniques	Number of tested inhabitants	Results (%)	References
<i>South of Europe</i>				
Sicily, Italy	LST	n/a	16.6	Pampiglione et al. (1975)
Abruzzi, Italy	LST	n/a	27.5	Cited in Marty et al. (1992)
Tuscany, Italy	LST	n/a	15.3	Bettini et al. (1983)
Pyrénées Orientales, France	LST	n/a	15	Cited in Marty et al. (1992)
Sardina, Italy	LST	640	9.7	Gramiccia et al. (1990)
Alpes Maritimes, France	LST	237	30	Marty et al. (1992)
Alpes Maritimes, France	LST/Western blot	50	32/38	Marty et al. (1994)
Alpes Maritimes, France	LST/Western blot	47	46.8/42.5	Marty et al. (1995)
Granada and Malaga province, Spain	LST	1286	44	Acedo Sanchez et al. (1996)
Granada and Malaga province, Spain	LST	1258	42.40	Morillas et al. (1996)
Alacantí region, Spain	LST	184	52.8 of adults and 11.5 of children	Moral et al. (2002)
population of Castilla-Leon, Spain	ELISA (crude antigen)	4825	4.90	Garrote et al. (2004)
Seville, southern Spain	IFAT	95	24.00	Martin-Sanchez et al. (2004)
Epirus region, Greece	IFAT	1200	0.50	Papadopoulou et al. (2005)
Macedonia and Thrace regions, Greece	IFAT and ELISA (crude antigen)	1525	2.80	Diza et al. (2008)
Area of Marseilles	PCR	81	58%	Mary et al. (2006)
Central Piedmont, Italy	WB/PCR in WB+/PCR in WB-	526	7.41/56.4/4.2	Biglino et al. (2010)
<i>South America</i>				
State of Bahia, Brazil	LST/ELISA (crude antigen)	135	45/27	D'Oliveira Junior et al. (1997)
Brotas, Brazil	ELISA (crude antigen)	920	10.30	Jeronimo et al. (2000)
Rio Grande do Norte, Brazil	ELISA (rK39)/ELISA (crude antigen)	168	2.9/8.3	Braz et al. (2002)
Piauí, Brazil	LST/ELISA (crude antigen)	167/168	50/13.9	Werneck et al. (2002)
Piauí, Brazil	PCR/LST	101/87	7.9/71	Costa et al. (2002)
Rio Grande do Norte, Brazil	ELISA (KMP11 antigen)	27	0.05	Passos et al. (2005)
Maranhão, Brazil	LST/ELISA (rK39)/ELISA (crude antigen)	1520	61.1/19.4/19.7	Nascimento Mdo et al. (2005)
General Carneiro district, Brazil	IFAT/ELISA (crude Antigen)/rK39 immunochromatographic	1604	2.4/3.4/5.6	Moreno et al. (2006)
Maranhão, Brazil	Western blot	1100	0.60	Mendes et al. (2007)
Araçatuba, Brazil	rK39 dipstick	A1: 125 A2: 125	Two area: 20 in A1 and 4.8 in A2	Barao et al. (2007)
Minas Gerais, Brazil	LST/IFAT/ELISA (crude antigen)/ELISA (rK39)/PCR	138	2.9/5.1/9.4/5.1/18.1	de Gouvea Viana et al. (2008)
Belém, Brazil	LST/IFAT	946	11.2/3.4	Crescente et al. (2009)
Belém, Brazil	LST/IFAT	946	20.8/6.5	Silveira et al. (2009)
Belo Horizonte, Brazil	PCR/ELISA (crude antigen Amazonensis)/ELISA (crude antigen Infantum)/ELISA (rK39)	136	71.3/60.2/40/28.7	Moreno et al. (2009)
Cametá municipality, Brazil	LST and/or IFAT	174	15.8	Silveira et al. (2009)
Minas Gerais, Brazil	ELISA (crude antigen)/ELISA rK39/ELISA rK26/IFAT	1017	26.6/14.6/12.7/8.5	Romero et al. (2009)
Minas Gerais, Brazil	ELISA (crude antigen)/ELISA rK39/ELISA rK26/IFAT	224	19.2/37.5/21.4/11.2	Romero et al. (2009)
Belém, Brazil	LST and/or IFAT	120	73.4	Silveira et al. (2010a)
<i>China</i>				
Endemic area in China	PCR	n/a	33	Gao et al. (2006)
Gansu Province, China	PCR/ELISA (crude antigen)/rK39-dipstick	n/a	30.9/24.2/0	Wang et al. (2007)
<i>Middle East</i>				
Denizli province, Turkey	Western blot	81	7.41	Sakru et al. (2007)
Eskisehir, Bilecik, Kutahya and Afyon provinces, Turkey	ELISA (commercial ELISA)/ELISA (crude antigen)/ELISA (rK39)/IFAT	572	5.2/4.7/3.6/3.8	Dogan et al. (2008)
Fars province, Iran	DAT/PCR	802	North-western: 1.9/16; South-east: 1.5/8.5	Fakhar et al. (2008)
Ghir Karzin and Sar Mashhad in Iran	LST/IFAT/PCR	388	34/54.4/24.5	Alborzi et al. (2008)

Table 1
Baseline characteristics of included studies.

No	Reference	Province	Total dogs	Number of positive	Percentage	Lab method	Cut off
1	Hamidi et al. (1982)	Mazandaran	34	6	17.6%	IFA	1:60
2	Mohebali et al., (2001)	Ardebil, Bushehr	613	41	6.7%	DAT	1:320
3	Mazlumi gavgani et al. (2002)	Ardebil	199	43	21.6%	DAT	1:320
4	Mohebali et al. (2004)	Ardebil	268	106	39.5%	DAT	1:320
5	Fakharet al. (2004)	Qom	32	8	25%	DAT	1:320
6	Mohebali et al. (2005)	North west, South west, Central	1568	222	14.2%	DAT	1:320
7	Fakhar et al. (2006)	Fars	19	5	26.3%	DAT	1:320
8	Mohebali et al. (2006)	Northeast, Northwest, South, Central regions	1383	152	11%	DAT	1:320
9	Avizeh et al. (2007)	Khuzestan	210	29	13.8%	DAT	1:320
10	Taran et al. (2007)	Ardebil	126	55	43.6%	DAT	1:320
11	Rassi et al. (2007)	Fars	20	6	30%	PCR	-
12	Moshfe et al. (2008)	Ardebil	384	67	17.4%	DAT	1:320
13	Farzam et al. (2008)	Fars	431	33	7.6%	DAT	1:320
14	Khanmohammadi et al. (2008)	Azarbijan-e sharghi	151	4	2.6%	IFA	1:80
15	Moshfe et al. (2009)	Ardebil	66	16	24.2%	DAT	1:320
16	Fakhar et al. (2011)	Mazandaran	49	17	34.6%	DAT	1:80
17	Fallah et al. (2011a,b)	Azarbijan-e sharghi	384	35	9.1%	ELISA	ND
18	Sharifidini et al. (2011)	Ardebil	171	27	15.8%	DAT	1:320
19	Mohammadi-Ghalehbin et al. (2011)	Ardebil	60	7	11.6%	FML-ELISA	ND
20	Mahmoudvand et al. (2011)	Kerman	30	7	23.3%	DAT	1:320
21	Fallah et al. (2011a,b)	Azarbijan-e sharghi	120	23	19%	DAT	1:320
22	Mohebali et al. (2001)	North east & west, South, South east, Central	2559	212	8.3%	DAT	1:320
23	Ansari et al. (2011)	Kohkiluyeh o Boyer ahmad	15	14	93.3%	DAT	1:320
24	Fakhar et al. (2012)	Fars	110	25	22.7%	PCR	-
25	Sabzevari et al. (2013)	Khorasan-e Razavi	209	16	7.6%	IFA	1:50
26	Aflatoonian et al. (2012)	Kerman	128	9	7.03%	Indirect ELISA	ND
27	Moshfe et al. (2012)	Kohkiluyeh o Boyer ahmad	170	17	10%	DAT	1:320
28	Hosseinejad et al. (2012)	Tehran, Chaharmahal o Bakhtiari, Khuzestan	548	53	9.6%	DAT	1:320
29	Razzaghy et al. (2012)	Esfahan	184	20	10.8%	DAT	1:320
30	Heidarpour et al.,2012	Khorasan -e Razavi	300	26	8.6%	IFA	1:50
31	Haddadzade et al. (2013)	Alborz	337	12	3.6%	DAT	1:320
32	Mohebali (2013)	Northeast & west, Southwest,Central regions	7204	879	12.2%	DAT	1:320
33	Barati et al. (2015)	Ardebil	508	119	23.4%	DAT	1:320
34	Hajjaran et al.,2013	Northwest& east, Central regions	80	56	70%	DAT	1:320
35	Malmasi et al. (2014)	Tehran, Alborz	602	30	4.98%	DAT	1:320
36	Mostafavi et al.(2014)	Kerman, Sistan o Baluchestan	201	31	15.4%	Indirect ELISA	ND
37	Fakhar et al. (2014)	Golestan	50	16	32%	DAT	1:320
38	Gharekhani et al. (2014)	Hamedan	380	15	3.9%	ELISA	ND

IFA indirect immunofluorescent assay, DAT direct agglutination test, ELISA enzyme-linked immunosorbent assay, FML Fucose-mannose ligand, PCR polymerase chain reaction. ND not defined.

Příloha 2: (Shokri et al. 2017)