

10 DE SEPTIEMBRE DE 2008

El colesterol y la malaria pueden utilizar la misma vía de entrada a las células hepáticas

Todas las drogas contra la malaria actuales atacan al parásito que causa la enfermedad, pero están perdiendo eficacia debido al aumento en la resistencia a drogas. Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes informan que podrían ser capaces de combatir la malaria atacando células humanas hepáticas en lugar de atacar a los parásitos.

La becaria internacional de investigación del HHMI, Maria M. Mota, y sus colegas han identificado un receptor de las células hepáticas humanas que parece ayudar al parásito de la malaria a entrar furtivamente para desarrollarse completamente. El receptor SR-BI normalmente sirve para que el colesterol HDL y otros lípidos de la circulación sanguínea entren a las células hepáticas, donde son metabolizados. Pero los nuevos experimentos muestran que el parásito de la malaria también puede utilizar esta vía de entrada. Cuando los científicos inutilizaron el receptor SR-BI, observaron una reducción dramática en el número de infecciones de dos especies de malaria en células de ratón y de ser humano. Los experimentos se presentan en el número de septiembre de 2008 de *Cell Host & Microbe*.

"Este estudio establece la primera conexión molecular clara entre la infección de la malaria y las vías de absorción del colesterol, describiendo así una nueva estrategia de intervención en la lucha contra la malaria."

— **Maria M. Mota**

Este estudio establece la primera conexión molecular clara entre la infección de la malaria y las vías de absorción del colesterol, describiendo así una nueva estrategia de intervención en la lucha contra la malaria, dice Mota, quien es miembro del Instituto de Medicina Molecular en la Universidad de Lisboa en Portugal.

Los parásitos de la malaria entran en la circulación sanguínea humana mediante picaduras de mosquitos y van al hígado, donde se esconden en las células hepáticas, se multiplican y vuelven a la circulación sanguínea para causar estragos en el cuerpo.

Investigación anterior había relacionado el índice de eliminación de lipoproteínas realizado por el hígado con una mayor infección de malaria, por lo tanto Mota pensó que el parásito podría entrar a las células hepáticas secuestrando la maquinaria celular del hígado. El grupo se centró en la parte de las células hepáticas que saca de la circulación sanguínea a moléculas grasas como el colesterol y otros lípidos.

El equipo de Mota utilizó interferencia de ARN (iARN) para examinar los receptores que filtran lipoproteínas. La técnica de iARN permitió que los investigadores crearan líneas celulares con genes específicos inactivados. Entonces probaron las líneas celulares para ver la forma en la que respondían al parásito de la malaria. Observamos 53 receptores de lipoproteínas y encontramos uno que realmente se destacaba del resto, dice Mota. El receptor era SR-BI (clase B, receptores carroñeros tipo I). La eliminación de SR-BI reduce las infecciones en estas células más que cualquier otro receptor que probaron.

Para confirmar sus sospechas sobre el papel clave del SR-BI en la malaria, el equipo realizó una serie de experimentos en los que examinaron células de ratón, células humanas y ratones vivos. Primero, indujeron a las células de ratón a producir mucho más proteína de lo normal. Cuando expusieron esas células al parásito que causa la malaria en ratones, descubrieron que las células se infectaban más fácilmente que las células con una cantidad normal del receptor. El equipo entonces probó el papel del receptor en una línea de células humanas con un parásito de malaria específico de humanos, y obtuvo resultados similares.

Las células en animales vivos responden a menudo de forma diferente que las células de cultivo, así que el equipo de Mota exploró la función de SR-BI en ratones vivos. Primero suprimieron el gen para SR-BI en estos ratones, y después les inyectaron un parásito que causa malaria. Cuarenta horas después de la exposición, los investigadores examinaron si el parásito había infectado las células hepáticas de los animales. Descubrieron que los ratones con SR-BI reducido tenían niveles de infección hepática un 50-70 por ciento más bajo que los ratones normales.

El equipo de Mota también infectó otro grupo de ratones, que habían sido diseñados genéticamente para carecer de SR-BI natural. Sin embargo, estos ratones no estaban en mejores condiciones que el grupo control. Ella dice que dado que estos ratones viven sus vidas enteras sin SR-BI, podrían haber desarrollado un mecanismo compensatorio para llevar lípidos a sus células hepáticas. Los parásitos de la malaria podrían estar utilizando esa trayectoria alternativa para transportarse.

Los resultados no eliminan otras vías de infección, pero sugieren claramente que el SR-BI ayuda a los parásitos a entrar en las células hepáticas, dice.

Podría ser que los parásitos de la malaria utilicen a SR-BI como puente de entrada a las células hepáticas, o que el SR-BI prepare, de alguna manera, las membranas de las células hepáticas para los parásitos, explica. Es importante que la carencia del SR-BI también lleve a una reducción en el desarrollo del parásito y en la replicación dentro de las células hepáticas. Lo que observamos es que el número de parásitos disminuye mucho más si bloqueamos a SR-BI.

Mota dice que el parásito de la malaria podría haber elegido originalmente a SR-BI por una razón evolutiva. Una hipótesis es que SR-BI cumple un papel directo o indirecto en el abastecimiento de colesterol para que los parásitos construyan sus membranas celulares. Su equipo se prepone probar esa teoría encontrando una manera de bloquear la entrega de colesterol a las células hepáticas para determinar si la escasez de colesterol limita el crecimiento del parásito. Si es así, el equipo podría haber encontrado una forma de combatir la malaria para la cual será difícil que el parásito desarrolle una defensa -quitar el cemento y los ladrillos biológicos que el parásito necesita para construir su hogar celular-.

El equipo está trabajando actualmente con la compañía Cenix BioScience para desarrollar y probar moléculas nuevas que funcionen en esta vía, dice Mota, pero reconocen que el interferir con el metabolismo del colesterol en personas no es sencillo. Ella explica que no obstante un único tratamiento *in vivo* con tal tipo de molécula reduce la infección en un 80 por ciento, lo que es un resultado alentador.

Las infecciones por el virus de la hepatitis C y por protozoarios podrían utilizar un mecanismo similar para entrar a las células hepáticas, dice Mota, así que también podría haber otras ventajas si el equipo puede descifrar la forma en la que la malaria infecta al hígado.