

09 DE DICIEMBRE DE 08

Nueva investigación revela cómo cambia su apariencia el parásito Giardia

Al igual que una pandilla de bandidos que se cambia la ropa después de un robo para evitar ser capturados, el parásito intestinal *Giardia lamblia* altera su aspecto para engañar al sistema inmune humano. Después de una búsqueda de 20 años, experimentos realizados por el Becario Internacional de Investigación del Instituto Médico Howard Hughes, Hugo D. Luján, revelan cómo cambia sus disfraces el parásito.

Los descubrimientos, publicados en el número del 11 de diciembre de 2008, de la revista *Nature*, son un primer paso hacia el desarrollo de vacunas contra *Giardia* y otros patógenos que cambian sus cubiertas externas como estrategia de defensa, dijo Luján, científico de la Universidad Católica de Córdoba, en Argentina. Actualmente, no existe una vacuna que proteja contra la infección por *Giardia*, que es una causa importante de diarrea en gran parte del mundo. La Organización Mundial de la Salud estima que más de 200 millones de personas contraen *Giardia* cada año. El parásito, que se disemina a través de heces que se encuentran en el suelo o el agua contaminados, puede persistir como quiste microscópico por meses o años. Las infecciones por *Giardia* también pueden durar meses, dado que el parásito ha desarrollado una astuta defensa para evadir al sistema inmune humano.

"Imagínese que alguien llama a policía y dice, 'tiene que capturar a un grupo de muchachos que tienen chaquetas azules'. La policía llega, pero los ladrones se han cambiado y ahora tienen chaquetas verdes. La policía no sabe qué hacer. Es algo que los 'bandidos' hacen para evitar ser capturados por la policía."

— Hugo D. Luján

Luján ha estado intentando entender el sistema de defensa del parásito desde los años 90, cuando trabajó en el laboratorio de Theodore Nash en los Institutos Nacionales de la Salud. En 1998, Nash descubrió que *Giardia*

cambia moléculas claves de su superficie, mediante un proceso llamado variación antigénica. Nash descubrió que a medida que el sistema inmune humano aprende a identificar y atacar a *Giardia*, el parásito exhibe una molécula nueva, o antígeno, en su superficie. Esta modificación confunde al sistema inmune y hace que el parásito le sea invisible.

Al describir el astuto engaño de *Giardia*, Luján compara a los parásitos con una pandilla de bandidos que pueden cambiar sus chaquetas (antígenos de superficie) a conveniencia. Imagínese que alguien llama a policía y dice, 'tiene que capturar a un grupo de muchachos que tienen chaquetas azules'. La policía llega, pero los ladrones se han cambiado y ahora tienen chaquetas verdes, dijo Luján. La policía no sabe qué hacer. Es algo que los 'bandidos' hacen para evitar ser capturados por la policía.

Desde el descubrimiento de Nash, los investigadores que trabajan con *Giardia* han estado intentando entender cómo cambia las cubiertas el parásito. El genoma de *Giardia* contiene casi 200 genes que codifican para antígenos de superficie. A pesar del gran número de genes, cada parásito sólo exhibe un único antígeno -derivado de un solo gen- en su superficie en un momento determinado. Normalmente, las instrucciones del ARN para cada gen, que se copian a partir del ADN del parásito, pasan por la maquinaria interna de la célula para crear proteínas, entre las que se encuentran los antígenos de superficie. A medida que Luján y su grupo exploraron este misterio, él descubrió que la maquinaria molecular del parásito en realidad lee y transcribe la mayor parte de los 200 genes para antígenos de superficie, pero sólo una proteína antigénica llega a formar parte de la cubierta externa de la superficie del parásito. Esa observación le sugirió a Luján que las instrucciones del ARN -llamado ARN mensajero- habían sido creadas y estaban dentro del organismo, pero algo estaba impidiendo que el ARN fuese traducido a proteínas y expresado en la superficie de la célula. Esa fue una sorpresa, dijo Luján. Porque se requiere mucha de la energía del organismo para transcribir todos esos genes en ARN mensajero.

Así que Luján trató de averiguar por qué la mayor parte del ARN del parásito nunca se convirtió en un antígeno de superficie funcional. Algo debe interferir con ese proceso de los antígenos superficiales de *Giardia*. Sospechaba que un poderoso mecanismo celular llamado interferencia de ARN, o iARN, podría ser la causa de la detención. La iARN, descubierta hace una década, identifica segmentos cortos de ARN y después destruye cualquier ARN complementario a los segmentos. El resultado: la célula no produce nada de la proteína que se crea a partir de ese ARN. Los investigadores originalmente encontraron que la iARN es un mecanismo de protección que ayuda a las células a luchar contra virus invasores. Pero como demuestra el nuevo trabajo de Luján, el proceso también puede controlar qué genes se activan e inactivan en *Giardia*.

En una serie de experimentos, Luján encontró que la maquinaria celular involucrada en la iARN silencia la mayor parte del ARN de *Giardia* que codifica para antígenos de superficie. En cualquier momento, de hecho, sólo el ARN para un solo tipo de antígeno se deja intacto. El resto se destruye. En

ese momento, nos dimos cuenta que la iARN estaba fuertemente relacionada con la variación antigénica, dijo Luján.

Seguidamente, Luján inhibió las enzimas implicadas en la iARN en *Giardia*. Nuevamente, obtuvo un descubrimiento sorprendente: las células con una maquinaria de iARN defectuosa exhibieron muchos antígenos de superficie simultáneamente -una especie de cobertura parasítica tecnicolor-. Esa fue la relación directa entre las enzimas involucradas en la vía de la iARN y la variación antigénica en *Giardia* que habíamos estado buscando, dijo Luján.

Actualmente, Luján está trabajando en una serie de experimentos para averiguar si cepas de *Giardia* alteradas genéticamente que exhiben muchos antígenos de superficie se podrían utilizar para hacer una vacuna que ayudaría al sistema inmune a identificar los muchos disfraces del parásito. Si funciona, sería la prueba del precepto de que la anulación de la variación antigénica de *Giardia* inhibiendo la iARN (podría) tener un impacto importante en el desarrollo de vacunas contra microorganismos que experimentan variación antigénica, dijo Luján.