

10 DE DICIEMBRE DE 2004

Casa de los sueños: El parásito de la malaria la remodela de acuerdo a su gusto

El parásito de la malaria sobrevive en su huésped gracias a la remodelación que realiza en las células sanguíneas rojas que habita. Una vez que se asienta en su nuevo y remodelado hogar, el parásito evade la detección del sistema inmune del huésped. Alan F. Cowman, becario de investigación internacional del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) en el Instituto de Investigación Médica Walter y Eliza Hall en Melbourne, Australia, y sus colegas publicaron estudios que revelan esta inteligente estrategia de supervivencia en el número del 10 de diciembre de 2004, de la revista *Science*. Sus resultados proporcionan un nuevo blanco de ataque para drogas nuevas contra la malaria.

Cowman y su equipo de investigación han identificado el mecanismo que permite que el parásito de la malaria *Plasmodium falciparum* exporte proteínas a través de una membrana celular para establecer la infección en los eritrocitos, o células sanguíneas rojas, del huésped. Los investigadores también han identificado un subconjunto de proteínas -obtenido a partir de aproximadamente 400 personas examinadas- que parecen ser vitales para la supervivencia del parásito en el huésped.

"La identificación de un mecanismo de exportación que sólo se encuentra en las especies de *Plasmodium*, posibilitaría el desarrollo de estrategias completamente nuevas para interferir con aspectos múltiples del desarrollo del parásito mediante un único blanco de ataque."

— Alan F. Cowman

Cowman es uno de los 132 becarios de investigación internacional del HHMI que se encuentran en 29 países. Gracias a su programa de investigación internacional, el HHMI está construyendo una red global de científicos excepcionales cuyo trabajo fuera de los Estados Unidos está contribuyendo a

nuestra comprensión de procesos biológicos o mecanismos de enfermedades básicos. Hay 11 becarios de investigación internacional en Australia.

P. falciparum, que infecta a varios cientos de millones de personas cada año y mata entre uno y dos millones, causa la forma más severa de malaria de los seres humanos. Una vez que se encuentra en la sangre, la multiplicación asexual del parásito continua dentro de las células sanguíneas rojas es la responsable de los síntomas clínicos de la malaria, de la incidencia asociada a la enfermedad y de la muerte.

Para infectar al huésped, el parásito exporta proteínas a través de tres membranas: la membrana del parásito, la membrana de la vacuola parasitófora y la membrana del eritrocito.

“Ha sido un enigma para la biología la forma en la que el parásito transfiere proteínas a través de la segunda membrana, la de la vacuola parasitófora, y establece la infección en el eritrocito”, dijo Cowman. “Una vez que ha pasado la vacuola parasitófora puede remodelar el eritrocito, obtener nutrientes y evitar la destrucción por parte del sistema inmune del cuerpo”.

Según indica Cowman, la secuencia de las proteínas es la llave que permite que el parásito atraviese las tres membranas. Por ejemplo, los investigadores encontraron que el parásito, que durante la etapa asexual se encuentra presente en la vacuola parasitófora, remodela el eritrocito formando una red membranosa elaborada en el citoplasma de la célula sanguínea roja. El parásito invasor forma estructuras importantes para el tráfico de proteínas y para localizar los nutrientes que necesita para sobrevivir.

El parásito también remodela la superficie de la membrana de las células sanguíneas rojas infectadas con elevaciones densas llamadas protuberancias. Una proteína llamada PfEMP1 permite que el parásito se adhiera al eritrocito, lo que es esencial si el parásito tiene que sobrevivir en el huésped. El parásito enmascara estas alteraciones realizadas en la superficie de las células, lo que le permite terminar su ciclo vital de 48 horas, multiplicarse y causar una infección severa sin ser detectado por el sistema inmune.

“La adhesión de los eritrocitos infectados por el parásito a las células huéspedes es un factor importante de la patología de la malaria”, explicó Cowman. “Si el parásito no se pegara al eritrocito del huésped, sería extraído de la corriente sanguínea y eliminado rápidamente por órganos tales como el bazo”.

Estudios anteriores habían identificado cinco o seis proteínas de *P. falciparum* involucradas en la infección de las células sanguíneas rojas del huésped, pero el equipo de Cowman -gracias a la finalización de la secuencia del genoma de la malaria- ha identificado aproximadamente 400 proteínas de *P. falciparum* que el parásito exporta hacia el interior del eritrocito. Mediante el análisis del genoma completamente secuenciado del parásito, han identificado todos los genes y proteínas involucrados en la infección palúdica y han descifrado el código de señalización, el cual es crítico para el mecanismo de exportación de proteínas.

“Hemos intentado eliminar ciertas proteínas del parásito -knock-outs genéticos, por ejemplo- y el parásito sobrevivió bien en la mayoría de los casos. Por lo tanto, esas proteínas no serían blancos de ataque útiles para drogas. Pero algunas de las proteínas exportadas sólo se encuentran en las especies de *Plasmodium*, y su identificación ha sido un paso importante hacia la determinación de cuáles son las importantes”, dijo Cowman.

Las proteínas de exportación presentes en todas las especies de *Plasmodium* son críticas para la supervivencia del parásito de la malaria. Este subconjunto de proteínas puede cruzar la vacuola parasitófora y remodelar al eritrocito, permitiendo que el parásito crezca y la infección sea exitosa. Ahora, en lugar de estudiar las 400 proteínas para el desarrollo de drogas contra la malaria, los investigadores pueden concentrarse en las 10 o 15 proteínas claves involucradas en la infección del huésped.

Cowman está entusiasmado sobre las implicaciones de la investigación. Dijo que “la identificación de un mecanismo de exportación, que sólo se encuentra en las especies de *Plasmodium*, posibilitaría el desarrollo de estrategias completamente nuevas para interferir con aspectos múltiples del desarrollo del parásito mediante un único blanco de ataque”.