

08 DE ABRIL DE 05

Investigadores desenmascaran el mecanismo de encubrimiento del parásito de la malaria

Unos científicos dan grandes pasos hacia la comprensión de la forma en la que el parásito de la malaria *Plasmodium falciparum* se esconde para evitar que el sistema inmune lo detecte. Los resultados podrían llevar al desarrollo de drogas nuevas para un trastorno que causa más de 300 millones de enfermedades agudas y por lo menos un millón de muertes por año, siendo la mayoría de ellas en países en vías de desarrollo.

Los individuos con malaria no pueden desarrollar una inmunorrespuesta eficaz porque el parásito que causa la enfermedad es un maestro del disfraz. A lo largo de su vida, *P. falciparum* cambia continuamente el aspecto de una proteína conocida como PfEMP1, que el parásito deposita en la superficie de las células infectadas. Para cuando el sistema inmune aprende a reconocer la proteína y comienza a hacer anticuerpos en su contra, el parásito ya ha cambiado a otra forma de proteína y comienza de nuevo el juego de las escondidas.

En un nuevo estudio, científicos conducidos por Alan Cowman y Brendan Crabb, becarios de investigación internacionales del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), que se encuentran en el Instituto de Investigación Médica Walter y Eliza Hall, en Melbourne, Australia, ponen a prueba la hipótesis de que el *P. falciparum* utiliza el silenciamiento genético para enmascarar su presencia. Sus resultados están publicados en el número del 8 de abril de 2005, de la revista *Cell*. El estudio también involucró a investigadores de la Universidad Monash, en Clayton, Australia, la Universidad de Melbourne y el Instituto Pasteur, en París.

"Si se pudiera encontrar la forma de hacer que el parásito active todos los genes *var*, entonces el cuerpo vería todas las variaciones de los genes *var* y el sistema inmune podría controlar la infección."

- Alan F. Cowman

Desde mediados de los 1990, los investigadores han sabido que una familia de genes conocidos como *var* codifica para PfEMP1. A pesar de que el genoma del parásito contiene por lo menos 50 genes *var*, sólo uno se expresa en un momento determinado, dando lugar a una sola versión de la proteína PfEMP1. Durante el curso de una infección, la expresión cambia de un gen *var* a otro -fenómeno que hasta este momento los científicos no comprendían-.

Los investigadores dicen que burlar el mecanismo por el cual los genes *var* se activan o desactivan podría llevar al desarrollo de drogas nuevas contra la malaria. "Si se pudiera encontrar la forma de hacer que el parásito active todos los genes *var*, entonces el cuerpo vería todas las variaciones de los genes *var* y el sistema inmune podría controlar la infección", dijo Cowman.

Para determinar si una región de ADN que contiene un gen *var* particular estaba activa o silenciosa, los científicos midieron, en una población de parásitos, la expresión de un gen que insertaron artificialmente al lado de *var*. El gen introducido codificaba para resistencia a una droga. Cuando los investigadores expusieron los parásitos a esa droga, encontraron que el silenciamiento del gen tenía lugar. En algunos parásitos, la región de ADN estaba activa y los parásitos presentaban resistencia a la droga. En otros parásitos, la región no estaba siendo transcrita y la droga bloqueaba con éxito la reacción bioquímica que se supone bloquea.

Después de examinar las regiones alrededor de los genes *var* silenciosos y activos, los investigadores encontraron diferencias en la forma en la que estaba empaquetado el ADN -parte del ADN estaba envuelto con proteínas tan firmemente que ya no era accesible para la transcripción-. Este descubrimiento relacionó a una proteína llamada regulador de información silencioso 2 (SIR2, por sus siglas en inglés), que ya se conocía por su función en el silenciamiento genético en levaduras, lo que logra modificando el empaquetamiento genético.

Para examinar la posible función de SIR2 en el silenciamiento de genes *var*, los científicos crearon un parásito que carecía de un gen funcional para esa proteína. Encontraron que el parásito alterado genéticamente expresaba un mayor número de genes *var* que los parásitos con SIR2 normal.

“El silenciamiento ocurre cuando el ADN se empaqueta de forma tan apretada que se evita la expresión génica. Ese empaquetado apretado involucra a SIR2”, dijo Cowman. “El interrogante entonces era cómo uno de esos genes se vuelve a activar”.

Los investigadores sabían que, en algunos organismos, la regulación genética está dictada no sólo por la secuencia del ADN y la forma en la que la secuencia se pliega, sino también por la ubicación física. En estos casos, la expresión de los genes situados en el borde del núcleo involucra el movimiento de un gen hacia el interior de ciertos compartimientos accesibles. Se preguntaban si los compartimientos nucleares tenían una función en la activación del gene *var*.

Usando una técnica llamada hibridación fluorescente *in situ* (FISH, por sus siglas en inglés), que emplea sondas marcadas con fluorescencia específicas para segmentos particulares de ADN, los investigadores midieron la posición de los genes *var* en estados activos e inactivos y descubrieron que lo que habían intuido era correcto.

“En efecto, parece que existen compartimientos nucleares discretos que permiten que ocurra la expresión génica”, dijo Crabb. “Cada tanto, uno de los genes se mueve al lugar correcto y se activa”.

Como algunos genes *var* están situados cerca uno de otro, dijo Cowman, a veces varios genes *var* se mueven a un compartimiento simultáneamente. Dado que esto no da lugar a la expresión simultánea de varios genes *var*, esto sugiere que hay otros niveles de regulación que deben ser descubiertos antes de que los científicos puedan crear drogas nuevas.

El Instituto Médico Howard Hughes fue establecido en 1953 por el aviador industrialista de quien lleva el nombre. El propósito principal del HHMI es la realización investigación biomédica básica, que se realiza en colaboración con universidades, centros médicos y otras instituciones de investigación a lo largo de los Estados Unidos. Más de 300 investigadores, junto con un personal científico de más de 3.000 individuos, trabajan en estas instituciones en laboratorios Hughes. El Centro de Investigación Granja Janelia del Instituto, que se encuentra en este momento en construcción en el condado de Loudoun, en Virginia, será un complejo de investigación biomédica único y de calidad mundial, donde científicos residentes y visitantes pueden colaborar en proyectos interdisciplinarios y de tecnología de punta. El HHMI tiene un programa de subsidios filantrópico que está consolidando la educación y el entrenamiento en ciencia, desde la escuela primaria hasta los estudios de postgrado y de medicina. También financia el trabajo de investigadores biomédicos en muchos países alrededor del globo.

El **HHMI** es una de las mayores instituciones filantrópicas del mundo, con un capital que era de más de 12 mil millones de dólares a finales del año fiscal 2004. Sus oficinas centrales están ubicadas en Chevy Chase, en

Maryland, en las afueras de Washington, DC.