

28 DE DICIEMBRE DE 2005

Científicos quitan la capa que hace invisible a la malaria

El parásito de malaria más mortal del mundo, el *Plasmodium falciparum*, escapa furtivamente del sistema inmune humano con la ayuda de un vestuario que lo hace invisible. Si las células inmunes de una persona aprenden a reconocer una de las muchas proteínas de camuflaje del parásito, los invasores que sobreviven pueden cambiar de disfraz y escaparse para causar más daño. La malaria mata a aproximadamente 2.7 millones de personas por año en todo el mundo, el 75 por ciento de las cuales son niños en África.

Becarios internacionales de investigación del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) en Australia han determinado la forma en la que el *P. falciparum* puede activar un gen de encubrimiento y mantener a docenas de genes en silencio hasta que sean necesitados. Sus resultados, publicados en el número del 28 de diciembre de 2005, de la revista *Nature*, revelan el mecanismo de acción de la maquinaria genética que se pensaba era clave para la supervivencia del parásito.

"Esta es la primera vez que alguien ha podido realmente infiltrar un programa de variación antigénica."

— Alan F. Cowman

Una secuencia de ADN cerca del comienzo de un gen de encubrimiento -secuencia conocida como promotor del gen- no sólo activa la producción de su proteína, sino que también mantiene al resto de los genes de encubrimiento escondidos, según indican Alan Cowman y Brendan Crabb, becarios internacionales de investigación del HHMI en el Instituto de Investigación Médica Walter y Eliza Hall, en Melbourne, Australia, y sus coautores. "El promotor es todo lo que se necesita para la activación y el silenciamiento", dijo Cowman. "Es el principal sitio de acción donde sucede todo".

Los parásitos de la malaria entran a la sangre humana por medio de mosquitos infectados. Los organismos invaden y remodelan rápidamente a las células sanguíneas rojas. Decoran la superficie de las células que ocupan con una proteína llamada PfEMP1, que es producida por la familia del gen *var*.

Utilizando esta versátil proteína de superficie, el parásito evade al sistema inmune del huésped usando dos estrategias básicas. Primero, la proteína hace que las células sanguíneas rojas infectadas se peguen a las paredes de los vasos sanguíneos, lo que saca las células infectadas de la circulación, donde probablemente serían destruidas.

Pero la proteína no puede proteger al parásito contra las células inmunes que patrullan el organismo, quienes eventualmente detectan al invasor y reclutan tropas para combatirlo. Por lo tanto, durante una infección de malaria, un porcentaje pequeño de cada generación de parásitos se pone una versión de PfEMP1 diferente que el cuerpo nunca ha visto. Con su nuevo disfraz, el *P. falciparum* puede invadir más células sanguíneas rojas y causa otra onda de fiebre, dolores de cabeza, náuseas y escalofríos.

“Es como un leopardo que puede cambiar sus manchas”, dijo Cowman. “Las nuevas formas surgen y el sistema inmune las vence otra vez. Debido a esto muchas personas piensan que se necesitan cinco años de exposición constante a los distintos disfraces de la malaria para obtener inmunidad”.

Muchos niños no sobreviven la malaria lo suficiente como para desarrollar inmunidad. Y sin una exposición continua, la inmunidad difícil de obtener puede desaparecer. Por ejemplo, los adultos en Papúa Nueva Guinea que se trasladan para trabajar en la industria minera, que se encuentra en regiones montañosas que están libres de mosquitos, pierden su inmunidad en poco tiempo, dijo.

Las distintas secuencias genéticas de los 60 genes de encubrimiento *var* codifican para estructuras proteicas que son notablemente similares, agregó el investigador de malaria. Los genes se encuentran generalmente en los extremos de los 14 cromosomas del *P. falciparum*, aunque algunos de ellos se agrupan en regiones internas.

En abril de 2005, Cowman, Crabb y sus colegas mostraron que los genes *var* están regulados por el empaquetamiento cromosómico, que desempaqueta un gen que se expresa en un determinado momento y literalmente embala a los genes inactivos. En los cromosomas, el ADN puede estar encerrado tan firmemente por algunas proteínas que otras proteínas no pueden acceder al ácido nucleico para iniciar la transcripción. Este proceso de inactivación de genes es conocido como silenciamiento epigenético.

En su nuevo artículo, los investigadores muestran que la activación de un promotor del gen *var* es lo único que se necesita para activar tanto la producción de la proteína del gen como el silenciamiento epigenético de los otros 59 genes *var*. Al igual que en un estudio anterior, encontraron que la ubicación física del promotor dentro del núcleo parece marcar la diferencia. La actividad genética ocurría en el borde del núcleo, con el promotor activado rodeado por los extremos del cromosoma que contenían genes *var* silenciados.

Para realizar esta investigación, los científicos tuvieron que dominar la difícil técnica de clonar secuencias grandes de ADN con un promotor de *var* unido a

varios genes. Lograron esto insertando los genes en vectores formados por plásmidos que fueron introducidos en las células sanguíneas rojas infectadas con los parásitos de la malaria.

En un experimento, instalaron un sistema donde la expresión del gen *var* se podría estudiar mediante la utilización de selección por drogas en lugar de la presión inmune que es normalmente necesaria para seleccionar variantes en la naturaleza. Utilizando este sistema encontraron que la información requerida para activar y desactivar los genes *var* se encontraba dentro del promotor y que cuando éste estaba activo podía silenciar a todos los genes *var* del parásito.

“Esta es la primera vez que alguien ha podido realmente infiltrar un programa de variación antigénica”, dijo Cowman. “Forzamos a que la célula active este gen y desactive otros”. Su sistema se puede utilizar para estudiar muestras de sangre de personas para determinar la forma en la que obtienen inmunidad con el paso del tiempo.

El laboratorio de Kirk Deitsch, en la Universidad de Cornell, encontró que un pedazo de ADN -desechado en el proceso de traducir la proteína a partir de sus instrucciones genéticas- era un regulador clave del silenciamiento y de la activación del gen *var*. Los investigadores del HHMI confirmaron que este segmento del gen producía un empaquetado más firme de los genes silenciados, pero también mostraron que no era vital.

Los investigadores continúan desmenuzando la maquinaria del gen *var*, parte por parte. Desean identificar las proteínas que desempaquetan y activan la región del promotor y aprender más sobre las otras proteínas que se encuentran en el compartimiento nuclear que la hacen el lugar perfecto para la activación del gen *var*. Piensan que eventualmente su trabajo podría llevar a nuevos tipos de terapias que interfieran con las estrategias de evasión inmune del parásito.