

03 DE FEBRERO DE 10

Molécula permite que el parásito de la malaria controle los glóbulos rojos

El ciclo de vida de la malaria, parte 1: El huésped humano Cuando un mosquito que lleva la malaria pica a un huésped humano, el parásito de la malaria entra en la corriente sanguínea, se multiplica en las células del hígado y luego entra nuevamente en la circulación sanguínea, donde infecta y destruye los glóbulos rojos sanguíneos.

Video: HHMI Biointeractive

Dos grupos de científicos del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) que trabajaban de forma independiente han identificado una enzima crítica que permite que el parásito que causa la malaria, *Plasmodium falciparum*, controle los glóbulos rojos sanguíneos humanos y prospere en el interior de los mismos.

La enzima plasmepsina V (PMV) actúa como un portero dentro del parásito de la malaria que permite que el parásito exporte sus propias proteínas al interior de un glóbulo rojo humano. Una vez que la PMV abre la puerta hacia el glóbulo rojo, el parásito mueve centenares de proteínas al interior de la célula, que remodela y, eventualmente, aniquila. Las nuevas observaciones demuestran que la PMV es crítica para la supervivencia del parásito de la malaria y sugieren que las drogas que atacan a la PMV podrían matar al parásito antes de que se desarrolle dentro de los glóbulos rojos. Esta investigación fue publicada por el becario de investigación internacional del HHMI, Alan Cowman, y por el investigador del HHMI, Daniel Goldberg, en dos artículos del 4 de febrero de 2010, de la revista *Nature*.

La malaria afecta entre 350-500 millones de personas en el mundo por año y mata a entre 1 y 3 millones de esas personas, según indican los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Los parásitos de la malaria pasan por una serie de pasos en su camino para enfermar a los seres humanos. Cuando un mosquito que lleva malaria pica a un huésped humano, el parásito de la malaria entra en la circulación sanguínea, se multiplica en las células hepáticas y después se libera nuevamente a la circulación sanguínea, donde infecta y destruye los glóbulos rojos. Los parásitos invaden los glóbulos rojos para intentar evadir el sistema inmune y remodelarlos para su propio uso.

Cuando el parásito entra a un glóbulo rojo por primera vez, es encerrado en una membrana, y los científicos no estaban seguros cuál era el siguiente paso crítico hacia afuera de la membrana y hacia el interior de la célula misma. Los artículos de *Nature* demuestran que la PMV analiza las proteínas que se encuentran dentro del parásito en búsqueda de un código de barras molecular llamado motivo PEXEL, que Cowman codescubrió en 2004. Cuando la PMV detecta esa señal, corta el extremo de la proteína y luego introduce la proteína procesada en una máquina molecular llamada translocón, que empuja la proteína hacia el interior de los glóbulos rojos. “Me imagino a la PMV como si fuera un boletero”, dice Goldberg, quien se encuentra en la Facultad de Medicina de la Universidad Washington, en St. Louis. “Si uno va al teatro, alguien en la puerta mira su boleto para asegurarse de que usted es parte de la audiencia –eso es lo que hace la PMV–”.

Después de que las proteínas del parásito son llevadas al interior de los glóbulos rojos humanos, comienzan a destruir la hemoglobina transportadora de oxígeno y desfiguran la superficie de la célula de modo que las células sanguíneas se peguen a los vasos sanguíneos, en lugar de circular libremente. Esto permite que el parásito utilice al glóbulo rojo como escudo para esconderse del sistema inmune del huésped. Todo este daño causa fatiga, fiebre y síntomas neurológicos característicos de esta forma, a veces fatal, de la malaria.

Los investigadores que estudian la malaria se han centrado durante mucho tiempo en la identificación de las proteínas responsables de causar este estrago celular. “Sabíamos que aproximadamente 300 proteínas del parásito eran exportadas hacia el interior del glóbulo rojo”, dijo Cowman, quien se encuentra en el Instituto de Investigación Médica Walter y Eliza Hall, en Melbourne, Australia. “Si (las proteínas) se cortaran en el sitio PEXEL, y si se pudiera inhibir esa actividad, se podría impedir que todas esas proteínas –incluyendo las que son esenciales para la supervivencia del parásito– entren en la célula”.

Cowman y Goldberg le atribuyen al artículo de 2008 de un ex investigador del HHMI, Michael Marletta, el haber indicado el camino hacia la PMV como la proteína clave involucrada en la toma de posesión de los glóbulos rojos por parte del parásito de la malaria. El laboratorio de Marletta en la Universidad de California, en Berkeley, demostró que las proteínas con un motivo PEXEL eran cortadas por un factor desconocido que se encuentra dentro del parásito en una red de túbulos que recibe el nombre de retículo endoplásmico (RE). Los investigadores también sabían que las drogas inhibidoras de proteasa utilizadas para tratar el virus de la inmunodeficiencia humana eran moderadamente eficaces contra la malaria. Esas drogas bloquean una clase de enzimas que cortan proteínas llamadas proteasas de aspartilo. Basándose en estas pistas, Cowman compiló una lista de proteasas de aspartilo candidatas de *P.falciparum*. Eligió la PMV para realizar más análisis, en parte, porque se expresaba en una etapa en la que los parásitos infectaban a las células sanguíneas y sospechaba que podría encontrarla en el RE.

“Nuestro grupo tenía un ángulo distinto”, dice Goldberg, quien ha estado interesado por mucho tiempo en la función de las proteasas en la biología de *P.falciparum*. “Habíamos estado estudiando las proteasas de aspartilo porque son buenos blancos de ataque para drogas –como en el caso de los inhibidores de proteasa del VIH”, dice. Además, Goldberg sabía que la PMV se encontraba en el RE del parásito, donde Marletta había colocado la misteriosa enzima que corta a PEXEL.

Con la PMV como el sospechoso principal, ambos grupos mostraron que la PMV cortaba las proteínas exportadas marcadas por el motivo PEXEL, tanto en el tubo de ensayo como en los glóbulos rojos humanos infectados con el parásito. El grupo de Cowman también eliminó otras proteasas como candidatas –más notablemente la peptidasa de señalización, que al igual que la PMV, se expresa en el RE–. El grupo de Goldberg realizó un experimento crítico que probó que la PMV era esencial para la supervivencia del parásito de la malaria. Los científicos insertaron una forma inerte de la PMV en el genoma del parásito y encontraron que todos los parásitos con la proteína PMV deficiente morían, probablemente porque no podían propagarse en los glóbulos rojos.

Finalmente, utilizando distintas metodologías, ambos grupos presentan evidencia en sus artículos de *Nature* que sugiere que la PMV utiliza ayudantes para mover la carga del parásito al interior de los glóbulos rojos. El laboratorio de Cowman trató de engañar al diseñando proteínas que exhiben un código de barras “PEXEL falso”. Estas proteínas fueron cortadas por una proteasa que no era la PMV pero conservaban un corte semejante al producido por la PMV. Fue interesante que esas proteínas no fueran exportadas –lo que significa que una proteína *sabe* de alguna manera que fue cortada por PMV y no por un impostor–. Esto sugiere que cuando la PMV corta una proteína, inmediatamente la entrega a un sistema de dedicados acomodadores que la dirigen a través del translocón hacia el interior de los glóbulos rojos.

El desarrollo de nuevas terapias eficaces contra la malaria es importante para la salud global porque el parásito es muy eficiente para adquirir resistencia contra drogas. “Algunos tratamientos actuales contra la malaria dependen de una antigua medicina de hierbas chinas llamada artemisinina”, dice Goldberg, refiriéndose a la droga de elección para tratar la malaria mediada por *P.falciparum*. “Pero informes recientes indican que el parásito se está volviendo resistente a la artemisinina –como sucedió con el tratamiento de cloroquina y de drogas sulfas–. Nos preocupa que lo mismo suceda con la artemisinina”.

Ambos artículos ayudarán a los investigadores a acotar la búsqueda de drogas capaces de inhibir el crecimiento de *P.falciparum*. “Se ha iniciado la carrera para desarrollar inhibidores de la PMV”, dice Cowman, quien ahora está colaborando con químicos y biólogos estructurales para intentar el desarrollo de drogas.

Goldberg probablemente se centre en la biología básica del parásito. “Continuaremos definiendo nuevos blancos de ataque de drogas en *P.falciparum* y demostrando si son buenos”, dice, a lo que agrega que todavía hay mucho por aprender sobre la forma en la que funcionan enzimas como la PMV. “Si se pueden encontrar inhibidores potentes, el bloquear de una sola vez el programa completo de virulencia del parásito será una nueva estrategia prometedora para combatir este infame organismo”.