

12 DE DICIEMBRE DE 00

## Enzima bloqueadora aprisiona al parásito de la malaria

Al bloquear la actividad de una enzima que cliva proteínas, llamada proteasa, unos investigadores han encontrado una forma para evitar que las partículas infecciosas de la malaria broten de sus envolturas protectoras. La investigación sugiere que puede ser posible tratar la infección de la malaria con los inhibidores de proteasas para mantener las partículas infecciosas encarceladas hasta que se deterioren.

En un artículo publicado en el número del 12 de diciembre de 2000, de la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences*, el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, [Daniel E. Goldberg](#) y sus colegas en la Facultad de Medicina de la Universidad Washington publicaron que sus experimentos iluminan un mecanismo infeccioso poco entendido pero importante, que es usado por el parásito que causa la malaria.

La malaria afecta a unos 500 millones de personas en todo el mundo y es responsable de la muerte de dos millones de niños al año. Todavía se sabe muy poco sobre el proceso por el cual el parásito que causa la malaria sale de los glóbulos rojos, que son los sitios iniciales de infección, en la forma de merozoitos, dice Goldberg. "Se sabía, por ejemplo, que algunas proteasas pueden estar involucradas y que los merozoitos salen de una manera predeterminada. Pero eso era todo, dijo Goldberg.

Los investigadores sabían que cuando el parásito de la malaria infecta un glóbulo rojo, se recubre de una porción de la membrana de la célula sanguínea, que forma un saco protector llamado membrana vacuolar del parásito (MVP). Sin embargo, no se sabía la función que la MVP desempeñaba, si es que desempeñaba alguna función, una vez que el parásito de la malaria se había reproducido para formar los racimos de merozoitos infecciosos que salen de la célula.

En los experimentos, Goldberg y sus colegas trataron los cultivos de glóbulos rojos infectados con el parásito de la malaria, con una droga llamada E64 que bloquea específicamente la actividad de ciertas proteasas.

Detallados estudios de cultivos tratados con el inhibidor de proteasas revelaron que los racimos de merozoitos están encapsulados en membranas

transparentes, luego del tratamiento con E64. Para determinar el origen de estas membranas, los científicos trataron los cultivos con anticuerpos marcados fluorescentemente que se unían a las proteínas de las células sanguíneas o a las proteínas de la MVP. Estos estudios revelan que las membranas que contienen los racimos de merozoitos provienen de la MVP.

"Así que concluimos que este tratamiento con el inhibidor de proteasas parecía bloquear los parásitos en una etapa particular del proceso de salida", dijo Goldberg. "En los cultivos tratados con E64, encontramos que los merozoitos todavía podían salir del glóbulo rojo, pero no podían salir de los sacos. Esto nos indicó que había dos pasos en el proceso por el cual estos parásitos salen del glóbulo rojo huésped, y que el segundo paso requiere una proteasa, dijo.

Los investigadores realizaron experimentos adicionales para determinar si los merozoitos encarcelados todavía eran viables-una distinción importante, si el descubrimiento va a ser utilizado para mayores investigaciones, dijo Goldberg. Encontraron que una vez que el inhibidor de proteasas era removido de los cultivos y que se permitía que los merozoitos infectaran glóbulos rojos, las partículas de malaria demostraban tener la misma capacidad infectante que los merozoitos que no se trataban. Goldberg y sus colegas también aislaron MVPs merozoíticas y demostraron que las MVPs también producían merozoitos viables e infecciosos.

"Estos descubrimientos implican que el uso de los inhibidores de proteasa para prevenir la ruptura de las MVPs nos provee de una técnica excelente para aislar una gran cantidad de merozoitos infecciosos para estudiar el proceso de invasión, a los mismos merozoitos y a la membrana que rodea a los parásitos, dijo Goldberg.

También acentuó el potencial clínico de utilizar inhibidores de proteasas como tratamiento para la malaria. "Ahora que hemos definido un papel específico e importante para una o más proteasas de cisteínas, podemos comenzar el proceso de identificar las proteasas involucradas en el proceso de ruptura, dijo. "Esta identificación ofrece una oportunidad excelente para desarrollar inhibidores específicos que bloqueen el proceso de la salida y eviten que los parásitos salgan de sus sacos y se multipliquen". Los inhibidores de proteasas ya han demostrado ser útiles desde el punto de vista clínico en el tratamiento de la infección por HIV, señaló Goldberg, y varios otros inhibidores de proteasas están demostrando ser prometedores para otras aplicaciones clínicas.