



MALARIA

La variabilidad genética le permite al *Plasmodium* sortear las defensas del organismo humano

CARLOS FIORAVANTI

Publicado en noviembre de 2006

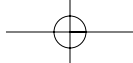
Es como si tuviese mil ropas y máscaras. Cada dos días, cuando se reproduce en el interior de los glóbulos rojos de la sangre, el protozooario causador de la malaria consigue generar nuevas combinaciones de su material genético y así producir proteínas sumamente diversificadas que le permiten escapar de las defensas del organismo humano. Esta capacidad de recombinación genética, demostrada por un grupo de investigación de la Universidad de São Paulo (USP), tiene serias implicaciones en el desarrollo de vacunas contra esa enfermedad, porque la torna un desafío aún mayor. También hace que los síntomas puedan variar de una persona para otra, aunque de modo sutil, pero lo bastante como para hacer que esta enfermedad típica de países pobres pase sin ser detectada en un primer momento. Los análisis de campo que complementan las investigaciones hechas en el laboratorio indican que las personas se pueden volver resistentes a algunas de esas variaciones, pero sensibles a otras, sujetándose a contraer nuevas malarías con la misma intensidad de la primera vez.

En uno de los laboratorios del Instituto de Ciencias Biomédicas (ICB) de la USP, la bióloga Erika Hoffmann dimensionó esa variabilidad genética estudiando la MSP-2, una proteína abundante de la membrana de superficie del *Plasmodium falciparum*, el parásito causante de las formas más graves de paludismo, con convulsiones y pérdida de conciencia además de fiebre intensa. Su estudio, publicado en julio en la revista *Gene*, se basó en las muestras de sangre recogidas de ocho habitantes de Ariquemes, municipio del estado de Rondônia en que esa enfermedad era bastante común. Tal como ella verificó, esos hombres estaban infectados con, por lo menos, 44 variantes o cepas diferentes de *Plasmodium falciparum*, que traían nueve diferentes versiones de la proteína MSP-2. Uno de ellos portaba nueve cepas, tan diferentes entre sí al punto de com-

portarse como parásitos diferentes. Era una indicación de que tanto ese individuo como los otros, en menor intensidad, habían sido infectados con *Plasmodium falciparum* genéticamente bastante diferentes entre sí, aunque encontrados en un área con niveles de transmisión bastante bajos. La MSP-1, otra proteína común en la superficie del *Plasmodium* que es una de las principales candidatas a integrar una vacuna contra la malaria, también se modifica bastante y así deja de ser reconocida por el organismo. Es como si el laberinto, ya de sí perturbador, se ramificase más y más, sin hilo de Ariadna que lleve a una salida.

Algunas cepas del parásito pueden ser más agresivas que otras, produciendo una enfermedad de gravedad variable o con síntomas diferentes. Puede surgir apenas un dolor de cabeza, diarrea y mareo en vez de los escalofríos y de la fiebre intensa que reaparece a cada 48 horas. “Por lo menos una parte de la respuesta del organismo depende del tipo específico de la cepa del parásito”, comenta el médico Marcelo Urbano Ferreira, coordinador de ese grupo del ICB. Si una persona nunca ha tenido contacto con una cepa, especialmente las más raras, la enfermedad tiende a ser más grave; si aparece una variación ya familiar al organismo, la malaria puede desarrollar los parásitos reproduciéndose inicialmente en el hígado y después en los glóbulos rojos de la sangre, pero sin ningún otro síntoma.

“La posibilidad de que surjan infecciones sin síntomas o solamente con algunos síntomas, no necesariamente los más típicos, puede dificultar bastante el diagnóstico y el tratamiento de la malaria”, dice Ferreira. Otra razón por la cual la enfermedad podrá más fácilmente propagarse en silencio es que normalmente son las propias personas las que buscan a los servicios médicos cuando aparecen los síntomas, no irán a los puestos de salud y por lo tanto no recibirán tratamiento, sino que permanecerán in-

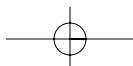
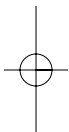


disfraces



MARCELO URBANO FERREIRA/USP

Atrás del protozario esquivo: el auxiliar de investigación Adamílson Luís de Souza recolecta sangre de Mercedes Andreatto da Silva, profesora de una comunidad rural de Acrelândia



En contacto con la malaria



Médicos sin fronteras: investigadores visitan a habitantes de comunidades rurales y recolectan muestras de sangre donde

fectadas. Por esta razón, podrán infectar a los mosquitos que pueden transmitir la malaria en el caso de que piquen, en busca de sangre, y después piquen a otra persona. En un artículo de revisión publicado en mayo, José Rodrigues Coura y su equipo del Instituto Oswaldo Cruz, de Río de Janeiro, estimaron que uno de cada cuatro casos de paludismo en el Amazonas sea asintomático y que por esta razón, dificulte el control de esa enfermedad.

Se estima que el 40% de la población mundial, el equivalente a 2,4 mil millones de personas, está expuesta a la infección, principalmente en las regiones tropicales y subtropicales del planeta. Cada año surgen de 300 millones a 500 millones de casos nuevos de malaria, la más diseminada de las enfermedades provocadas por parásito, que causan por lo menos 1,5 millones de muertes, principalmente de niños con menos de 5 años en el África, el continente más

afectado. En Brasil, el total de casos nuevos pasó de 50 mil por año hace tres décadas al nivel que mantiene hasta hoy, de 600 mil casos por año. Ese salto se debe a la apertura de carreteras, a la construcción de hidroeléctricas, a las migraciones internas, a la formación de asentamientos rurales y al crecimiento de las ciudades, que expresan los esfuerzos en poblar el territorio nacional. Por esa razón es que la malaria es hoy rara en los grandes centros urbanos y se concentra en el Amazonas, que responde por más del 90% de los casos registrados en la América del Sur.

Respuestas variadas - De las investigaciones de este equipo del ICB emergió una complicación más: el organismo humano puede accionar mecanismos de defensa diferentes en respuesta a una cepa u otra. La médica Mônica da Silva Nunes, del grupo de Ferreira, evaluó como un tipo de células de defensa, a los

linfocitos T, extraídos de muestras de sangre de habitantes de la zona rural de Acrelândia, municipio de Acre, reconocía seis variantes de MSP-1 del *P. vivax*, la especie que actualmente responde por la mayoría de los casos de malaria registrados en Brasil y en el sur y sudeste de Asia. Paralelamente, Melissa da Silva Bastos, bajo la orientación de Sandra Moraes-Ávila, del Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, investigaba si las variantes de la MSP-1 inducían a la producción de anticuerpos, que representan otra forma de defensa contra microorganismos. Comparando los resultados, ellas concluyeron que las regiones más variables de la MSP-1 son las que accionan las respuestas más intensas del organismo, produciendo más células de defensa o más anticuerpos. Las regiones más estables de esa proteína fueron las que menos movilizaron a los linfocitos T.

Ya los estudios en marcha con la MSP-2 de *Plasmodium falciparum*, realizados en conjunto con Kézia Scopel y Erika Braga, de la Universidad Federal de Minas Gerais, sugieren que el hecho del organismo haber producido anticuerpos contra una cepa de esa proteína no significa necesariamente que conseguirá protegerse contra esta cepa las otras veces en que ella aparezca. Otra verificación es que el sistema de defensa reconoce algunas variantes, pero casi no da atención a otras. "Muchas veces una persona simplemente deja de reconocer la variante del parásito que la infecta", dice Ferreira. "Por lo tanto, solamente una parte del vasto repertorio de variantes de MSP-2 es reconocida por el sistema inmune de individuos expuestos a la malaria en Brasil."

LOS PROYECTOS

La aproximación genómica y posgenómica al estudio de las malaras humanas por Plasmodium vivax y P. falciparum en el Amazonas brasileño

MODALIDAD
Proyecto Temático

COORDINADOR
HERNANDO DEL PORTILLO - ICB/USP

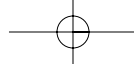
INVERSIÓN
3.087.101,23 reales (FAPESP)

La adquisición de inmunidad contra P. vivax: un estudio longitudinal en una comunidad rural del Amazonas

MODALIDAD
Línea Regular de Auxilio al Proyecto de Investigación

COORDINADOR
MARCELO URBANO FERREIRA - ICB/USP

INVERSIÓN
124.145,18 reales (FAPESP) y
20.000,00 reales (CNPq)



sea necesario, hasta en la selva. Sólo paran el recorrido, muchas veces hecho en moto, cuando surgen las quemas

Y así, produciendo más células de defensa o más anticuerpos, el organismo reaccionará con mayor o menor rapidez en la intención de contener al parásito, que llega al hígado 30 minutos después de la picadura del mosquito transmisor. Allí, en el mayor órgano interno del cuerpo humano, después de diez días, cada célula genera otras 40 mil e invaden los glóbulos rojos que circulan por las venas y arterias. Durante la reproducción asexual del parásito, que tiene lugar en el interior de esas células de la sangre, la molécula de ADN, que carga los genes, crea otra copia de sí misma. Aunque la molécula que se está formando y que debería ser idéntica a la original puede rebelarse y formar una agarradera, que hará que algunos tramos de ADN sean adicionados o perdidos. De este modo, las copias de ADN salen mayores o menores que la versión original. Y así se forma una diversidad genética aún mayor que la que puede surgir durante la reproducción sexual, que ocurre en el mosquito. Cada dos días cada célula del *Plasmodium* forma de ocho a 32 células, que rompen las membranas de los glóbulos rojos —es cuando surgen los picos de fiebre alta.

Una de las peculiaridades de ese trabajo es la estrecha vinculación de la actividad de laboratorio con el campo. Mônica acompañó las reacciones de las células y de los anticuerpos a la MSP-1 trabajando en un laboratorio construido en el Centro de Salud de Acrelândia, municipio formado a partir de asentamientos rurales. Ella se mudó para allá en febrero de 2004 y hasta junio de 2005 estudió la malaria traída o adquirida por los 467 habitantes de un área

rural a 50 kilómetros de la ciudad. Durante su permanencia en esa y en otras regiones del Amazonas, un 63% de los habitantes ya había tenido malaria causada por el *Plasmodium vivax* y un 45,8% por el *P. falciparum*.

Todos los días, Mônica recorría los puestos de salud detrás de casos recientes de fiebre, que también podría ser un síntoma de otras enfermedades, como el dengue. Inmediatamente después de la época de las lluvias, cuando los ríos bajan y se forman los charcos que sirven de criadero para los mosquitos transmisores, ella extraía sangre de 10 a 15 personas por día —cada infección, como se vería poco después, causada por parásitos genéticamente diferentes entre sí. Marcelo Ferreira, quien coordina el grupo y vivió en Rondônia por dos años, hace lo posible para que sus alumnos conozcan la malaria de cerca.

“Podemos ir mucho más lejos en el trabajo científico si no tomamos la malaria apenas como un objeto de estudio, sino como algo que causa sufrimiento humano”, dice. Para él, es el trabajo de campo lo que podría también permitir más avances originales y una mayor competitividad a los grupos de investigación brasileños, ya que el *Plasmodium falciparum*, más común en África, ya está adaptado a la vida de laboratorio, mientras que el *Plasmodium vivax*, predominante en Brasil, aún no puede cultivarse *in vitro*.

Desde agosto de 2005 es el acreano Natal Santos da Silva, médico infectólogo graduado en São Paulo, quien representa al equipo de la USP en Acrelândia. Él recorre en moto de 150 a 200 kilómetros por día, la mayor parte en

carreteras de tierra, para encontrar a los habitantes de la zona rural de Acrelândia que contrajeron malaria. Tan pronto como los encuentra, hace exámenes y extrae muestras de sangre durante un mes con el propósito de evaluar la eficacia de la cloroquina y de la primaquina, los dos medicamentos más usados contra el *Plasmodium vivax*, y de entender por qué la enfermedad reaparece después del tratamiento, a veces en un mismo mes. De los 78 habitantes de los que ya reunió material para estudio, 14 tuvieron hasta cuatro recaídas en un año; un niño de 2 años, que no entró en el estudio pero que él atendió, ya tuvo cuatro veces más.

“Si conseguimos mostrar un patrón de resistencia del *Plasmodium vivax* podemos proponer cambios en la forma de tratamiento o hasta de los medicamentos”, comenta el médico, que trabaja con el apoyo de un equipo de control de la malaria de la Secretaría de Estado de la Salud de Acre. “Puede ser que los medicamentos no estén más funcionando de la forma adecuada, principalmente en las áreas de alto riesgo de transmisión.”

En Brasil, recuerda él, la dosis patrón de primaquina —usado para combatir las formas iniciales del *Plasmodium* aún en el hígado en conjunto con la cloroquina, que elimina el parásito en los glóbulos rojos de la sangre— es la mitad de la recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Silva llegó para quedarse un año, pero debe continuar mucho más y ayudar a crear una base permanente de investigación, consolidando los vínculos con los habitantes y la atención médica en ese municipio. ■

