

La batalla contra un gusano

Genes identificados mediante un método creado en Brasil constituyen objetivos prometedores para la elaboración de nuevos medicamentos contra la esquistosomiasis

Salvador Nogueira

Como resultado de la investigación genómica, iniciada en el país hace alrededor de 15 años, investigadores brasileños encontraron blancos prometedores para el desarrollo de una vacuna contra la esquistosomiasis, una enfermedad que afecta a más de 200 millones de personas en el mundo. Un equipo de la Universidad de São Paulo (USP) y del Instituto Butantan identificó un conjunto de nueve genes que mostraron capacidad para reducir hasta un 28% la cantidad de helmintos en el organismo de ratones inoculados, si se los compara con un grupo de animales no tratados.

Los agentes etiológicos de la esquistosomiasis son tres vermes del género *Schistosoma*: *S. haematobium*, *S. japonicum* y *S. mansoni*. El tercero es el parásito encontrado en Brasil, adonde llegó proveniente de África con los esclavos, durante la colonización portuguesa. Hasta ahora, todo lo que se ha logrado para combatirla han sido estrategias paliativas, pero no totalmente eficaces. Los medicamentos reducen a la mitad el riesgo de muerte



Sin cloacas ni agua corriente: condiciones favorables para la contaminación

© CARLOS AZOURY



que genera el parásito, lo cual es poco para contener el avance de la enfermedad; y esto, desde la óptica de los investigadores, justifica el desarrollo de otras estrategias. La vacunación es, en teoría, una de las más prometedoras.

Uno de los retos en lo que hace a hallar formas de combate radica en el complejo ciclo de vida del organismo. Los huevos microscópicos salen de los excrementos de un huésped humano infectado y, en agua dulce, hacen eclosión para dar origen a la forma larvaria, denominada miracidio, que infecta a los caracoles y origina otra forma de gusano, la cercaria. Cada miracidio puede producir 10 mil cercarias, que vuelven a la agua y buscan huéspedes vertebrados: los seres humanos.

Dotada de una cola bifurcada, la cercaria ingresa al cuerpo humano por la piel y en menos de 15 minutos se encuentra en el torrente sanguíneo. Al entrar en el organismo, pierde la cola; entonces pasa a denominarse esquistosómulo y se aloja en las venas del intestino, donde desarrolla su forma de verme y pone huevos. Algunos se instalan en el hígado y otros atraviesan la pared del intestino y salen con los excrementos, y así recomienza el ciclo de transmisión.

Con tantas transformaciones a lo largo del camino, la ruta escogida por el grupo encabezado por Sergio Verjovski-Almeida, investigador del Instituto de Química de la USP, para investigar los genes del *Schistosoma mansoni*, fue la del llamado transcriptoma. Esta expresión deriva de transcripción, pues solamente se investigan los genes que se replican (se transcriben) en forma de ARN para asumir un rol activo en el metabolismo. De este modo, no solamente es posible identificar una fracción significativa de los genes de la criatura, sino que también se pueden efectuar correlaciones sobre qué genes se activan en las distintas fases del complejo ciclo de vida del gusano.

En 2003, el grupo registró un avance al publicar los resultados de dos años de trabajo para descifrar el transcriptoma

Uno de los genes aumentó un 28% la respuesta a la infección ocasionada por el gusano

del *Schistosoma mansoni*, determinando de manera íntegra o parcial las secuencias del 92% de los alrededor de 14 mil genes del parásito. Este trabajo, publicado en la revista *Nature Genetics*, ingresó en una lista reciente de artículos fuertes de la ciencia brasileña preparada por Marco Antonio Zago, prorector de investigación de la USP.

DE LA GENÓMICA A LA APLICACIÓN

El transcriptoma producido en 2003 fue posible merced a un método de detección de genes conocido con la sigla Orestes (de Open Reading frame ESTs), desarrollado por Emmanuel Dias Neto y Andrew Simpson, quienes en ese entonces trabajaban en la filial brasileña del Instituto Ludwig de Investigaciones sobre el Cáncer. A partir de allí el equipo de Verjovski-Almeida y sus colaboradores ha tamizado los datos en busca de información que ayude a comprender, en términos moleculares, de qué modo actúa el parásito para burlar los sistemas de defensa del organismo.

En 2003, el grupo de la USP había logrado identificar las funciones del 45% de los genes secuenciados del verme. El

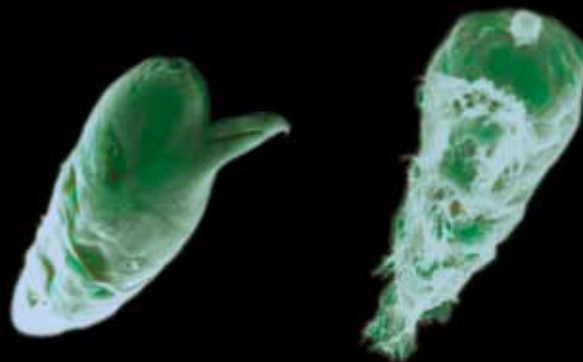
proceso de identificación se efectuó básicamente comparando los genes del *S. mansoni* con los de otros organismos cuyos genes ya habían sido caracterizados en bases de datos públicas. De la mitad de esos genes no se conocía equivalente en otros organismos.

Trabajando con esos tramos exclusivos del parásito –y se supone que lo sean porque son importantes desde el punto de vista evolutivo, el equipo de Verjovski-Almeida, en colaboración con el grupo de Luciana Leite, del Instituto Butantan, encontró blancos prometedores para el desarrollo de vacunas. Este trabajo, publicado el año pasado en la revista científica *Parasitology Research*, no representa todavía una solución certera para la enfermedad, sino más bien un camino que valdría la pena investigar.

EN LA FASE CORRECTA

Se sabe que una vacuna contra el *Schistosoma* es posible, en principio, debido al simple hecho de que existen ciertos individuos que naturalmente muestran tener resistencia a la infección, señal indicativa de que su sistema inmunológico logra

La propagación y el contagio



Eliminados con los excrementos humanos, los huevos del *Schistosoma mansoni* llegan a ríos y lagos

Los huevos liberan miracidios, larvas que se alojan en caracoles de lagunas y arroyos

Los seis principales estadios del ciclo de vida del parásito



Los miracidios originan miles de células germinativas, otra forma del gusano



Las larvas asumen la forma joven del parásito, la cercaria, que contamina al hombre



Al atravesar la piel, las cercarias pierden las colas y migran hacia el hígado, donde se vuelven adultas



Alojados en el intestino, los vermes ponen huevos que serán expelidos con los excrementos

enfrentar a los invasores y vencerlos. Basado en estudios que apuntan a develar de qué modo los organismos resistentes logran detener el ataque, el grupo apostó a la búsqueda de genes que se encuentren especialmente activos en una de las fases del ciclo de vida del parásito, la de esquistosómulo. Precisamente es de esta forma que, una vez que invade el cuerpo, el patógeno pasa a desarrollarse dentro del huésped.

Tamizando los datos del transcriptoma en busca de blancos genéticos exclusivos del *Schistosoma* y que se expresasen más en esta fase, el grupo llegó a un conjunto de nueve genes. El siguiente paso consistió en testear el potencial protector de los mismos, para ver si al inyectarlos en el organismo, podrían indicarle al sistema inmunológico cómo reconocer y destruir al *S. mansoni*. A tal fin, el grupo del Butantan echó mano del protocolo conocido como vacuna de ADN: se inyectan los genes en el organismo y así se los replica mediante el empleo de la maquinaria celular, amplificando la producción de proteínas, que son entonces reconocidas por las defensas del cuerpo.

En pruebas con ratones, los investigadores constataron que dos de los genes pueden tener claramente un efecto protector. El gen denominado Dif 5 se reveló capaz para reducir la cantidad de gusanos un 22% en los cuerpos de ratones inoculados, comparados con un grupo de animales no tratados. Pero el más importante hallazgo fue el gen Dif 4, que redujo el nivel de infección en un 25%. Y el porcentaje para este gen específico mejoró cuando se valieron de un segundo protocolo, al encapsular el material en microsferas: se elevó al 28%. Aún no es suficiente como para sostener que habrá una vacuna, pero es una señal prometedora, pues demuestra que existe, en efecto, una respuesta inmune incrementada.

Para Sergio Verjovski-Almeida y sus colegas, las perspectivas son alentadoras, más allá de los números relativamente modestos. “En la búsqueda de vacunas contra el *Schistosoma*, muchos estudios que emplean vacunas de ADN empiezan con valores de protección bajos, que después se elevan debido al uso de adyuvantes u otras estrategias de refuerzo”. Y un aspecto interesante del trabajo consiste en que se hizo posible a un menor costo, toda vez que su base primaria

de datos proviene del transcriptoma de 2003, analizado mediante el empleo de técnicas de bioinformática. ■

Los proyectos

1. Genoma/ transcriptoma del *Schistosoma* –nº 2001/ 04248-0 (2001-2004); **Modalidad** Línea regular de ayuda al proyecto de investigación –Programa Genoma; **Coordinadores** Sergio Verjovski-Almeida –USP; **Inversión** R\$ 564.829,31.

2. Bioinformática para el proyecto EST caña de azúcar – nº 1999/ 02837-6 (1999-2002); **Modalidad** Línea regular de ayuda al proyecto de investigación – Programa Genoma; **Coordinadores** Sergio Verjovski-Almeida –USP; **Inversión** R\$ 429.444,90.

3. SucEST – data mining – nº 1999/ 02840-7 (1999-2002); **Modalidad** Ayuda al Proyecto de Investigación – Programa Genoma; **Coordinadores** Antonio Vargas de Oliveira Figueira –Cena-USP; **Inversión** R\$ 52.496,22.

Artículos científicos

1. VERJOVSKI-ALMEIDA, S. *et al.* Transcriptome analysis of the acoelomate human parasite *Schistosoma mansoni*. **Nature Genetics**. v. 35, n. 2, p. 148-57, 2003.

2. FARIAS, L. P. *et al.* Screening the *Schistosoma mansoni* transcriptome for genes differentially expressed in the schistosomulum stage in search for vaccine candidates. **Parasitology Research**. v. 108, p. 123-35, 2011.

De nuestro archivo

Estudiando un parásito por dentro, Edición nº 92 – octubre de 2003.