

26 DE AGOSTO DE 05

Gen expande las opciones de invasión de la malaria

El parásito de la malaria *Plasmodio falciparum* utiliza distintas vías para invadir las células sanguíneas rojas, evadiendo así el sistema inmune del cuerpo y complicando los intentos de crear vacunas eficaces contra la enfermedad. Un equipo de investigación conducido por el australiano Alan F. Cowman, becario internacional de investigación del Instituto Médico Howard Hughes, ha identificado un gen que utiliza el parásito para intercambiar la vía de invasión.

Investigadores del Instituto de Investigación Scripps en La Jolla, California, y del Instituto de Estudios Genómicos de la Fundación de Investigación Novartis, en San Diego, hicieron contribuciones al trabajo, que fue publicado en el número del 26 de agosto de 2005, de la revista *Science*.

El *P. falciparum* causa la forma más mortal de malaria, que da lugar a un millón de muertes al año en todo el mundo.

"Es como si alguien intentara entrar en una casa que tiene muchas puertas. Cuando se quita el ácido siálico, se bloquea la mitad de las puertas."

- Alan F. Cowman

Algunas cepas de *P. falciparum* invaden las células sanguíneas rojas vía receptores proteicos de la superficie que contienen un azúcar conocido como ácido siálico. Si los científicos tratan las células sanguíneas con una enzima para remover el ácido siálico, el parásito ya no puede invadir. Otras cepas -incluyendo una llamada W2mef- pueden invadir utilizando receptores de ácido siálico, pero también tienen la capacidad de cambiar a otras vías si es necesario.

“Es como si alguien intentara entrar en una casa que tiene puertas diferentes”, dicen Cowman, del Instituto de Investigación Médica Walter y Eliza Hall en

Melbourne, Australia, y autor senior del estudio. “Cuando se quita el ácido siálico, se bloquea la mitad de las puertas. W2mef entra normalmente a través de los receptores con ácido siálico, pero puede cambiar -por lo que tiene dos métodos de entrada-.

Para investigar la forma en la que el parásito logra cambiar a un modo alternativo de invasión de células sanguíneas, Cowman y sus colegas produjeron líneas del parásito W2mef que utilizaban ácido siálico para invadir y líneas que podían invadir sin él. Después compararon las diferencias de actividad génica entre los dos tipos e identificaron dos genes que justificaban estudios adicionales.

El equipo sólo encontró dos genes cuya actividad era diferente entre parásitos que utilizaban ácido siálico y los que no lo hacían. El primero de éstos era un gen conocido como homólogo 4 semejante a las proteínas de unión de *P. falciparum* al reticulocito (*PfRh4*, por sus siglas en inglés) que es similar a otros genes que se sabe cumplen una función en la invasión de células sanguíneas rojas por *P. falciparum* y parásitos relacionados. El segundo gen, *EBA165*, no pareció producir una proteína funcional y los científicos sospechan que sólo se había activado porque estaba físicamente adyacente a *PfRh4*. Utilizando una segunda metodología más cuantitativa, el equipo encontró que los dos genes eran entre 60 y 80 veces más activos en los parásitos independientes del ácido siálico que en los que necesitaban el azúcar para entrar a la célula.

Estos resultados sugirieron que la activación del gen *PfRh4* era requerida para que el parásito hiciera el cambio al tipo de invasión independiente de ácido siálico. En efecto, el equipo pudo encontrar a la proteína PfRh4 en parásitos independientes de ácido siálico, pero no en las líneas dependientes de ácido siálico. Y cuando el grupo construyó parásitos en los cuales el gen *PfRh4* estaba interrumpido, encontraron que esos parásitos no crecían en ausencia de ácido siálico, aunque crecían normalmente en células con el azúcar -sugiriendo aún más que se requiere la activación del gen *PfRh4* para cambiar de invasión dependiente de ácido siálico a independiente de ácido siálico-.

“La activación de *PfRh4* representa un mecanismo previamente desconocido para cambiar las vías de invasión y proveer a *P. falciparum* de una adaptabilidad exquisita cuando se enfrenta a cambios de receptor y respuestas del sistema inmune”, concluyó el equipo.

Los resultados tienen consecuencias importantes para el diseño de vacunas contra la malaria. Se considera que la molécula del parásito que se une a los receptores de ácido siálico en las células huésped es un buen blanco de ataque para medicamentos contra la malaria, pero Cowman observa que si sólo se bloquea ese gen, algunos parásitos todavía pueden utilizar a *PfRh4* para cambiar a otros medios de entrada. “Si se interrumpen ambos genes, se bloquea ambas formas de entrada”, dice.