



ACTA DE LA SESIÓN DEL 15 DE ABRIL DE 2015 “Lo novedoso en parasitología”

Introducción*. Dra. Ana Flisser Steinbruch

La Dra. Flisser explicó que en la sesión se presentarían los avances más recientes en el área de parasitología que fueron presentados en el XIII Congreso Internacional de Parasitología (ICOPA XIII) en agosto del 2014. Este congreso se llevó a cabo en la Ciudad de México y contó con más de 1000 asistentes de más de 80 países. Fue un evento muy importante porque todos los anteriores congresos habían sido en países desarrollados y esta fue la primera vez que se llevó a cabo en un país en vías de desarrollo.

Hubo conferencias magistrales impartidas por los más prestigiados expertos internacionales. Además se contó con la presencia de 501 ponentes de 45 países en simposios por invitación. Los participantes en los simposios por invitación fueron también de alta calidad académica, como se puede constatar al considerar que tienen un promedio de 34 artículos en los últimos 5 años y un índice H21.

Las conferencias magistrales, se publicaron en el International Journal of Parasitology. En cuanto a los temas que más se trataron en los simposios por invitación del ICOPA XIII, la Dra. Frisser comentó que la Malaria ocupó el primer lugar, seguida por la Enfermedad de Chagas (ECh).

En cuanto a las presentaciones libres comentó que se realizaron 40 sesiones con 8 ponentes cada una; los ponentes de estas presentaciones provinieron de 63 países. Las sesiones de carteles (en un novedoso formato electrónico) se llevaron a cabo a lo largo de 4 días, sumando 1020 presentaciones. Los temas que más se trataron fueron: epidemiología y control, así como nuevas drogas como alternativas terapéuticas. Como conclusión a Dra Flisser planteó que el ICOPA XIII que se llevó a cabo en México, fue el mejor congreso internacional del área que ha habido.

Cryptosporidia y Giardia*-Dra. Guadalupe Ortega-Pierres, Investigadora del CINVESTAV

La Dra. Ortega-Pierres manifestó que es un reto resumir en una hora lo que pasó en una semana dentro del ICOPA XIII.

Comentó que los dos parásitos de los que ella hablará (Cryptosporidia y Giardia) y las enfermedades que producen tienen una distribución cosmopolita, pero más prevalencia en países del hemisferio Sur, con condiciones socio-económicas más bajas.

Describió el ciclo de vida de Cryptosporidia que se inicia con la ingestión de quistes y que dentro del huésped existen etapas extracelulares (Meronte tipo 1) que son más susceptibles a algunos compuestos que pudieran ser usados como tratamiento.



Este parásito causa diarrea en niños y alta mortalidad de pre-escolares, y puede presentarse de manera subclínica (como por ejemplo sucede en Bangladesh). Comentó que los pacientes con síndrome de intestino irritable (SII), y los de SIDA, por ejemplo, presentan un mayor riesgo de padecer la infección de estos parásitos. Es una zoonosis importante.

Dentro de los avances que se presentaron en el ICOPA XIII están los siguientes:

1. Detección de Oocitos de *Cryptosporidia* en ambientes acuáticos. (Inglaterra)
2. Técnicas de detección molecular (que son muy importantes para ver la distribución del parásito).
3. Algunas alternativas terapéuticas, ya que los tratamientos actuales no tienen una eficacia adecuada.
4. Candidatos a vacuna, que incluyen 3 proteínas localizadas en el merozoito o esporozoíto.

En cuanto a las recomendaciones para desarrollar nuevas investigaciones mencionó:

- Definición de los diferentes genotipos de *Cryptosporidium*.
- Desarrollo de métodos diagnósticos, en vista de que esta enfermedad está subdiagnosticada.
- Necesidad urgente de tratamientos efectivos.
- Nuevas vacunas contra *Cryptosporidia*, basada en proteínas o en el desarrollo de cepas atenuadas.

En el caso de la Giardiasis la Dra. Ortega-Pieres comentó que los principales avances que se presentaron en ICOPA XIII son:

- Identificación de proteínas GIENITH que participan en translocación a Golgi y se unen a clatrin. Estas proteínas se expresan en diferentes etapas del ciclo celular.
- En cuanto a la diferenciación celular se presentó el transcriptoma durante la esporulación.
- Se reportó la identificación de enzimas que modifican histonas.
- Presentaron la detección de RNAs pequeños que participan en regulación de la diferenciación.
- En cuanto a los temas de bioquímica y metabolismo de *Giardia*, se destacó la regulación post traduccional de la proteína 14-33; así como el papel de la SUMOilación (small ubiquitin modifier) en la biología de *Giardia*
- Se acaban de detectar las proteínas hemo en *Giardia*, y lo importante es que participan en la ruptura del ácido nítrico (por tanto están implicadas en procesos de inflamación).



- Resaltó que el análisis de varios aislados, muestra que son muy similares, con la excepción de las cepas resistentes a metronidazol, que tienen una glicólisis reducida.
- Se presentaron trabajos sobre la determinación de la eficacia de nuevos compuestos contra *Giardia* (que ya han sido aprobados por el NIH) en un modelo de ratón adulto,; de los compuestos presentados, 4 son eficaces contra cepas de *Giardia* que son resistentes a metronidazol
- En lo relativo a la respuesta inmune contra *Giardia*, se presentó un trabajo que comparó dos cepas en dos modelos de ratón: Se encontró que la respuesta es muy similar, pues los dos tipos de ratón presentaron una respuesta tipo CD4+, pero hubo algunas diferencias menores.
- Se mostró que hay reconocimiento de carbohidratos de *Giardia* por lectinas del huésped
- Un resultado importante es que *Giardia* modifica la microbiota (esto se determinó usando biofilms de microbiota de personas sanas.), especialmente en pacientes con SII (ver acta de la sesión de la ANM del 8 de abril de 2015) .
- Se reportó además que en ratas que se recuperan de la infección por *Giardia*, se desarrolla SII (ver acta de la sesión de la ANM del 8 de abril de 2015).
- Varias enzimas antioxidantes de *G. duodenalis* anotados en el genoma si participan en la infección..
- Se exploró la relación de la respuesta antioxidante y la resistencia a mebendazol.
- En cuanto a la relación huésped-parásito, se reportó que la proteasa de *Giardia* induce apoptosis.
- Usando un modelo de asa intestinal de gerbos se mostró que el moco puede inducir a la proteasa.

Leishmaniasis y Enfermedad de Chagas*-Dra. Patricia Talamas Rohana, Investigadora del CINVESTAV.

La Dra. Talamas comentó para iniciar su participación que la Leishmaniasis y la ECh son enfermedades producidas por protozoarios con un ciclo de vida muy complejo, pertenecen a la familia de los tripanozomatidos, y son transmitidas por vectores. En el caso de la Leishmania el vector es un mosquito-hembra, y en el del *Trypanosoma cruzi* se transmite por chinches.

La complejidad del ciclo de vida en dos organismos (vector y mamífero) ha dificultado el desarrollo de tratamientos efectivos, así como el desarrollo de vacunas. En el caso de la Leishmaniasis, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido al antimonio pentavalente como tratamiento de elección, pero es bastante tóxico. Se está probando otros compuestos para el tratamiento, incluida la anfotericina B.



El diagnóstico también es difícil y es frecuente que los médicos confundan la Leshmaniasis cutánea con piquetes y traumatismo. Por otra parte, ha aumentado la prevalencia de las infecciones con este parásito, ya que los pacientes inmunocomprometidos tienen una mayor propensión a presentar Leshmaniasis visceral.

En cuanto a la inmunología de la respuesta a *Leshmania*, la Dra. Talamas resaltó que es un laberinto de vías interconectadas más que la dicotomía Th1 y Th2 como se propuso originalmente. La respuesta Th1 es promotora de la curación de la infección. Así pues, la producción de las interleucinas IL4 e IL13 expresadas en etapas tempranas es importante para la respuesta a la infección. Estos resultados son muy importantes para la elaboración de vacunas contra *Leshmania*.

También comentó la Dra. Talamas que se desarrolla inmunidad hacia las proteínas de saliva del mosquito-hembra, lo que causa desequilibrios que propician protección al parásito. Esta respuesta se está estudiando para usarla en el desarrollo de vacunas. Como adyuvantes se podrían usar algunos compuestos que sean agonistas de receptores del tipo Toll (TLR) para promover la respuesta Th1. Uno de estos compuestos que ha sido probado es el monofosforil Lípido A de *Salmonella*, que ya ha sido aprobado como adyuvante.

Adicionalmente comentó de otros compuestos que han probado ser efectivos contra la Leshmaniasis cutánea, y cuya patente está en proceso. Habló también de la glicoproteína de *Leshmania* de 63 kb que multifuncional, y de los exosomas, que son vesículas derivadas de diferentes tipos celulares, que tienen potencial de aplicaciones clínicas por su actividad sobre los macrófagos.

En cuanto a la ECh comentó que tiene gran prevalencia en toda América Latina. En el caso de México, existen 5.5 millones de infectados. También dijo que inclusive en Europa y en EUA, se han reportado casos que se presentan en las poblaciones migrantes.

Existen algunos tratamientos que son eficaces para la forma aguda de la ECh, como el Benzimidazol (Nifurtimox), pero no son efectivos para las etapas crónicas. La Dra. Talamas comentó que en este rubro se presentaron algunos resultados en el ICOPA XIII que son muy interesantes, como la prueba de nuevos fármacos en líneas celulares con muy buenos resultados. Uno de los fármacos reportados, llamado DNDi, representa una fórmula para niños menores de dos años, pero desafortunadamente sólo una proporción menor de los individuos infectados están en tratamiento.

En cuanto a vacunas contra ECh, dijo que hay que tomar en cuenta que se requiere la respuesta inmune celular. Comentó además de una nueva vacuna de DNA con



resultados prometedores, en la que se inoculan los antígenos en conjunto con plásmidos que codifican para interleucinas.

Malaria y mosquito*-Dr. Fidel Hernández Hernández, Investigador del CINVESTAV
El Dr. Hernández comentó que sólo haría referencia a algunos de los temas que se trataron en el ICOPA XIII.

La Malaria es la enfermedad parasitaria más importante en el mundo pues hay 3.3 billones de personas en riesgo en 97 países. Esto ha causado que se haya desarrollado la ciencia básica en el estudio del parásito que la produce, el *Plasmodium*.

En cuanto al ciclo de vida de este parásito comentó que en el mosquito hembra cuando pica se transmite un solo parásito que se reproducen en el hígado del hombre y que es en el mosquito donde se reproducen sexualmente los parásitos; por tanto si se bloqueara la formación de trofozoitos se bloquearía la enfermedad.

Tomando en cuenta el ciclo de vida de *Plasmodium*, se ha desarrollado una vacuna con esporozoitos irradiados (están vivos, pero genéticamente muertos) que sí induce inmunidad, ya que los mosquitos infectados con el parásito son irradiados, y al ser transmitidos al hombre los antígenos expresados en el hígado son los que producen inmunidad. Esta vacuna llamada Sanaria, se basa en la purificación manual de los mosquitos para vacunar, por lo que la tecnología tiene esta limitante en los niveles de producción de vacuna, y no puede ser aplicada de manera generalizada. Sólo se aplica al ejército de EUA que va a zonas de riesgo de contraer la Malaria.

Por otra parte, comento que el investigador colombiano Patarroyo, ha diseñado vacunas basadas en proteínas de trofozoitos (prueba fragmentos y encuentra una pequeños fragmentos que inducen inmunidad HAVP), esto le ha permitido desarrollar una base de datos de péptidos inductores de inmunidad para cualquier agente patógeno.

En cuanto a la investigación de los mosquitos que son vectores de la Malaria, comentó que hay varios avances muy interesantes que se presentaron en el ICOPA XII; entre ellos están:

- El funcionamiento del sistema inmune de los insectos que se empezó a estudiar recientemente.
- La manipulación genética de mosquitos, creando mosquitos transgénicos para tratar de interrumpir la reproducción de los parásitos.
- El desarrollo de un sistema para la expresión genética en el mosquito específica hacia sexo, tejido y edad. Por ejemplo se han diseñado construcciones que se expresan en los músculo de vuelo de las larvas, lo que interfiere con la reproducción sexual, ya que los mosquitos sólo se aparean en vuelo.
- Identificación de una mutación, llamada flightless que causa que sólo puedan volar los machos, de modo que se pueden usar para trasmitir el carácter a las



hijas de los machos que la portan. El resultado es que los mosquitos que contienen la mutación flightless sólo copulan una vez, transmiten el carácter, y así se puede dejar estériles a todos los miembros de la población. El desarrollo tecnológico de estos mosquitos, es un tema de mucho impacto que requiere una amplia discusión. Actualmente, ya hay una empresa que vende los mosquitos con la mutación flightless,

Helmintos y Geohelmintos*- Dra. Ana Flisser Steinbruch, Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la UNAM.

La Dra. Flisser comentó que hubo 25 simposios que trataron temas relacionados con parásitos Helmintos y Geohelmintos. Dio algunos ejemplos de varios temas que se trataron en el ICOPA XIII entre los que destacan:

Schistosoma

La iniciativa llamada “Integrated control of Schistosomiasis” que tiene como objetivo dar a 100 millones de personas el compuesto praziquantel, para controlar la transmisión de la enfermedad. El consorcio para detectar antígenos de esquistosomas en orina.

Taenia solium

Comentó que en México, la cisticercosis se ha controlado mediante medidas de higiene, mientras que en Perú, sólo se la logrado la eliminación focal de cisticercosis. La cisticercosis representa un problema de salud muy importante en el África subsahariana, por lo que es muy importante implementar medidas para su control a través de las poblaciones de cerdos, que son un huésped intermedio obligado en el ciclo de vida de *T. solium*.

Ecchinococcosis

Se presentaron recomendaciones y métodos innovadores de reclutamiento de comunidades para contender con esta parasitosis. El parásito tiene gran plasticidad en cuanto a los hospederos que puede infectar por lo que la Ecchinococcosis alveolar es un problema de salud en Asia central y que incluso en Europa occidental ha habido un aumento de casos debido a la población de zorros en la zona (recientemente se vio el primer caso en Suiza), así como en Canadá, por la presencia de coyotes urbanos. Se estimó que el 11% de los zorros estaban infectados en 2006.

Helmintos

Se ha reportado el uso de helmintos para tratamiento de enfermedades inflamatorias como asma colitis enfermedad celiaca, alergia y autoinmunidad. Es sorprendente que la gente acepta comerse huevos de parásitos para controlar enfermedad celiaca. También se usan productos de helmintos, como la glicoproteína ES-62 de la filaria *A. vitae* que inhibe el asma. Asimismo se ha reportado que los productos de excreción de *Fasciola hepática* inducen a los macrófagos antiinflamatorios.



La relación entre la infección de helmintos y el sistema inmune, que conlleva a que los individuos infectados sean menos susceptibles a patologías relacionadas con inflamación, ha sido utilizados para desarrollar algunas estrategias terapéuticas. Algunas de estas estrategias fueron comentadas por la Dra. Flisser.

Otros desarrollos reportados

Se usó la lumazina-sintetasa de *Trichinella* (TSL-1/LS) como adyuvante y se logró eliminar triquinela adulta.

Se llevó a cabo un biopanning de una biblioteca de péptidos para encontrar mimótopos de proteínas de la cutícula de varios nemátodos.

La Dra. Agnes Fleury del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB) de la UNAM, reportó el análisis neurológico de 43 pacientes con neurocisticercosis extraparenquimatosas. El pronóstico de convulsiones en estos pacientes es variable y se recomienda el uso de anticonvulsivos

En el área veterinaria, se recomendó no dar tratamientos genéricos, sino específico para cada parasitosis, así como separar en potreros, selección de razas.

Ómica y parásitos (*Taenia solium*)*-Dr. Juan Pedro Laclette, Investigador Titular del IIB. UNAM

El Dr. Laclette comentó que se han desarrollado técnicas que permiten un análisis global en el estudio de los organismos, como puede ser la genómica transcriptómica, metabolómica, proteómica, interactómica, secretómica. Estos nuevos enfoques se basan en la obtención de la secuencia nucleotídica de los genomas de diversos organismos.

El Dr. Laclette hizo un recuento del desarrollo de la genómica y de las técnicas de secuenciación de DNA. Entre los hitos en esta área se encuentran:

- En febrero del 2001 se publicó el primer borrador del genoma humano de manera simultánea en las revistas Nature y Science.
- En el 2014 se habían reportado 240 genomas de eucariontes y miles de genomas de bacterias.
- Actualmente se han desarrollado tanto las técnicas de secuenciación que se puede comprar el servicio de secuenciación del genoma de una persona por 10 o 11 mil USD.
- Hay 19 genomas de primates, 14 de roedores, y 17 de ballenas y organismos relacionados, así como el genoma de varios otros mamíferos.
- El gran aumento de secuencias se puede medir en el número de publicaciones en el área.

Como se puede ver por lo expresado, en el curso de década y media se cambió en varios órdenes en la capacidad de secuenciar DNA y es mucho más barato. Ahora es posible abordar proyectos genómicos que antes eran impensables.



Mencionó que hay muchos genomas de protozoarios que están en curso. Contar con los genomas de distintos parásitos permitirá averiguar muchas cosas, como por ejemplo identificar moléculas como blancos de fármacos, desarrollar vacunas, métodos de diagnóstico, entender su evolución, así como diferentes aspectos que intervienen en la relación huésped parásitos, o que participan en la inmunomodulación.

En 2013 se reportó en la revista Nature, el genoma de los cuatro primeros parásitos planos, en el que participó el consorcio de la UNAM para la secuenciación de *T. solium*, liderado por el Dr. Laclette. En este artículo se secuenciaron mensajeros y se puede saber los genes que se están expresando. Una de las conclusiones es que del total de las vías conocidas, *T. solium* sólo expresa una. Adicionalmente el Dr. Laclette resaltó: La existencia del sitio Helmith.net, en donde se publican datos de la genómica de nemátodos y tremátidos.

En el Instituto Sanger existe una iniciativa para caracterizar 50 parásitos helmintos. A esta iniciativa se afilió el proyecto del consorcio de la UNAM para la secuenciación de *T. solium* y está en la base de datos del Sanger Institute.

Discusión y conclusiones

Algunos de los puntos que se comentaron en la discusión de la sesión son:

- Es muy interesante que los parásitos, sobre todo los gusanos, modulan la respuesta inmune del huésped, y hacen que esta respuesta se vuelva Th2 antiinflamatorio (citocina IL10). Se puede interpretar que generan un ambiente cómodo para ellos y para el ser humano, pues la ausencia de parásitos promueve la inflamación.
- Las medidas higiénicas pueden tener un factor adverso, ya que empiezan a aparecer enfermedades que no existían (como se desprende de lo presentado en la relación de los helmintos y la inflamación).
- Es importante considerar en el desarrollo de vacunas que existen rebotes de la respuesta, asociados a los adyuvantes que modifican la respuesta inmune, y empeoran las infecciones.
- Se reportó un estudio en el que siguieron a niños japoneses por 20 años, que muestra que los que no fueron vacunados por BCG tenían más propensión a tener asma.
- Es importante estudiar a variantes genéticas de los vectores de enfermedades parasitarias que dentro de la misma especie son permisivas o resistentes a la infección de los parásitos.

***El texto de esta ponencia se encuentra disponible en la página de la ANM**