

Genes y Malaria

Fabio Salamanca-Gómez*

Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, CMN Siglo XXI, IMSS, México D.F., México.

La Malaria es la enfermedad parasitaria más importante en los humanos ya que es endémica en más de cien países alrededor del mundo y ocasiona, principalmente en la edad pediátrica, más de un millón de muertes cada año. La enfermedad en los seres humanos puede ser ocasionada por cualquiera de cuatro especies de *Plasmodium*: *Malariae*, *Ovale*, *Vivax* y *Falciparum*, siendo esta última la más grave y la que origina el mayor número de muertes. La infección se produce cuando la hembra del *Anopheles* inocula los esporozoitos del parásito, localizados en sus glándulas salivales, en el torrente sanguíneo del paciente. Los esporozoitos invaden las células del parénquima hepático e inician un período de reproducción asexual que origina millones de merozoitos los cuales invaden los eritrocitos, dando comienzo así a los síntomas y signos clínicos de la infección. La invasión a las células sanguíneas es posible gracias a la presencia de un receptor específico localizado en la membrana del eritrocito. En el caso del *P. Vivax* este receptor está relacionado con el antígeno del grupo sanguíneo Duffy (Fy^a ó Fy^b). Como la mayoría de la población del África Occidental es negativa para el fenotipo Duffy, esta población es resistente a la infestación por el *P. Vivax*. El *P. Falciparum* utiliza, en cambio, como su sitio de unión a las glicoforinas, una familia de las sialoglicoproteínas de membrana. Sólo hasta muy recientemente, como se tratará más adelante, se ha descubierto el sitio específico de esta interacción.

En la enfermedad grave se presenta, además de fiebre, ictericia y hepatoesplenomegalia, convulsiones, anemia grave, hemorragias, hipoglicemia, acidosis, falla renal, hipotensión, edema pulmonar y coma.

El problema de la malaria se ha acentuado en los últimos años por la presencia, cada vez creciente, de cepas resistentes a la cloroquina y a otros tratamientos. Por otra parte, numerosos intentos para desarrollar una vacuna, algunas de las cuales fueron recibidas inicialmente con mucho entusiasmo, han resultado a la postre infructuosas. Como si esto fuera poco, con el tiempo han aparecido muchas cepas de *Anopheles* resistentes a los insecticidas empleados en el control de vectores. Por esta última razón cobran singular importancia dos recientes informes publicados en la revista *Science*. En el primer estudio, Blandford y cols¹ encontraron que la exposición de superficies tratadas con el hongo entomopatógeno *Beauveria bassiana* redujo el número de mosquitos capaces de transmitir la malaria por un factor cercano a 80. La exposición a la infección por hongos produjo

una mortalidad de más de noventa por ciento de los mosquitos. En el segundo trabajo, Scholte y cols² demuestran cómo el hongo entomopatógeno *Metarhizium anisopliae* infectó y eliminó ejemplares adultos de *Anopheles gambiae*, el principal vector de la malaria en África, cuando fue colocado en sábanas que colgaban de los techos en apartadas villas rurales de Tanzania. Estos dos estudios son claros ejemplos de que los biopesticidas derivados de los hongos, pueden reemplazar exitosamente los insecticidas químicos, en particular en aquellas áreas donde se ha presentado elevada resistencia a estos agentes, para el adecuado control de los vectores de la malaria.

Los otros desarrollos notables surgen del avance en el entendimiento de las sutiles interrelaciones genéticas entre el genoma del huésped y el genoma del parásito. De tiempo atrás se conoce que los sujetos heterocigotos (portadores) de la mutación del gen responsable de la anemia de células falciformes y que por consiguiente tienen un alelo normal de la beta globina y el otro alelo alterado (Hemoglobina S), resisten mucho mejor la infestación por *P. Falciparum* que los individuos homocigotos para los genes normales (Hemoglobina A ó Hemoglobina del Adulto). Lo interesante del hallazgo es que los pacientes homocigotos para el gen de la hemoglobina S fallecen muy tempranamente en la infancia, antes de alcanzar la edad reproductiva, y por consiguiente, no pueden transmitir el gen recesivo a la siguiente generación. En estas condiciones, la heterocigocidad para la Hemoglobina S confiere una ventaja selectiva en aquellas regiones infestadas por el *Plasmodium Falciparum*. Lo que constituye un hallazgo revolucionario es la reciente demostración de que una variante de la β -globina, la Hemoglobina C, que no ocasiona patología clínicamente, también ejerce un efecto protector contra la infestación de *Plasmodium Falciparum*.

En el caso de la Hemoglobina S, que como ya se mencionó, ocasiona grave patología, en la posición sexta de la β -globina en lugar de un ácido glutámico aparece una valina y este único cambio es el responsable de la alteración de la morfología del eritrocito, que adquiere forma de hoz, y de todas las demás alteraciones que con gran frecuencia conducen a la muerte. La hemoglobina C, por el contrario, es una variante o polimorfismo que no ocasiona patología, que se reconoce sólo por la diferente movilidad electroforética de la proteína, y en el cual en esa misma sexta posición de la β -globina, el ácido glutámico ha sido reemplazado por una lisina.

El hallazgo sorprendente de Fairhurst y cols³ consiste en

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Apartado postal 12-951, México, D.F. C.P. 03020.

que mientras los eritrocitos normales, que tienen hemoglobina A, permiten la unión de los parásitos a las proteínas de adhesión conocidas por sus siglas en inglés como PfEMP-1 (Proteína 1 de Membrana del Eritrocito de unión del *Plasmodium Falciparum*), con lo cual los glóbulos rojos se unen a las paredes de los vasos sanguíneos y no pueden ser destruidos por el bazo, los eritrocitos de individuos heterocigotos (AC) u homocigotos (CC) comprometen específicamente esta unión.

De esta manera, tal como ocurre con el rasgo falciforme (AS) y con la deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, cuyo gen está localizado en el cromosoma X, la variante de Hemoglobina C también confiere una ventaja selectiva en aquellas regiones donde la malaria es endémica.

El otro hallazgo espectacular proviene del trabajo de Stubbs y colaboradores⁴ quienes empleando microarreglos y utilizando modelos "Knockouts", han identificado muy recientemente el gen PfRh4 como el responsable para la invasión de los esporozoitos a los eritrocitos. Este es un avance trascendental en el estudio de la malaria porque es

el que permite al parásito evitar la respuesta inmune del huésped y superar los polimorfismos, algunos de los cuales han sido mencionados previamente, presentes en los glóbulos rojos de los pacientes.

Por otra parte, este hallazgo abre una nueva posibilidad para el desarrollo de una vacuna que ahora sí parece tener muchas más aplicaciones preventivas.

Referencias

1. **Blandford S, Chan BHK, Jenkins N, Sim D, Turner RJ.** Fungal pathogen reduces potential for Malaria transmission. *Science* 2005;308:1638-1641.
2. **Schoite EJ, Ng'habi K, Kihonda J, Takken W, Paaijmans K.** An entomopathogenic fungus for control of adults African Malaria mosquitoes. *Science* 2005;308:1641-1642.
3. **Fairhurst RM, Baruch DI, Brittain NJ, Ostera GR, Wallach JS.** Abnormal display of PfEMP-1 on erythrocytes carrying Haemoglobin C may protect against Malaria. *Nature* 2005;435:1117-1121.
4. **Stubbs J, Simpson KM, Triglia T, Plouffe D, Tonkin CJ.** Molecular mechanism for switching of *Plasmodium falciparum* invasion pathways into Human erythrocytes. *Science* 2005;309:1384-1387.