

los posibles animales infectados. Para más información, los que estén interesados pueden visitar las siguientes direcciones: <http://www.who.int/health-topics/zoonoses.htm> y <http://www.cordis.lu/food/workprogramme.htm>, donde se presta una gran importancia a la seguridad en el control de alimentos, una de las principales vías de entrada para nuestros posibles nuevos parásitos. Sólo un dato: más de 250 enfermedades se han asociado con la comida y la bebida en los Estados

Unidos. Anualmente se estima que esta comida contaminada causa de entre 6,5 a 33 millones de bajas por enfermedad, además de 9000 defunciones en este país. Los filtros establecidos por EEUU no han servido para frenar el número de afectados, y las últimas medidas han supuesto, además de una mayor partida presupuestaria para la investigación, un cambio sustancial en sus relaciones internacionales en lo que concierne a la importación de productos alimenticios.

UNA NUEVA ERA CONTRA LA MALARIA

Elena Sánchez Fernández

La malaria o paludismo es una enfermedad protozoaria, predominantemente del hombre y de los primates, transmitida exclusivamente a través de mosquitos del género *Anopheles* como vector y causada por parásitos protozoarios del género *Plasmodium*. Se trata de una enfermedad ya descrita en la edad antigua, se la relacionaba con el aire de los pantanos de Roma y de ahí viene su nombre, que significa "mal aire". La enfermedad fue erradicada en España hace apenas 40 años, pero en el mundo afecta cada año a 500 millones de personas, de las que mueren más de 2,7 millones, el 90 por ciento de ellas en el África subsahariana. Es endémica en 101 países. Dentro del género *Plasmodium*, fundamentalmente cuatro especies parasitan al hombre (*P.falciparum*, *P.vivax*, *P.malariae* y *P.ovale*), aunque también se dan casos de infestaciones múltiples.

El ciclo biológico es heteroxeno dioxeno, ya que comprende dos hospedadores. El hospedador intermediario es un vertebrado (hombre) que suele tener parasitado el sistema circulatorio, mientras que el hospedador definitivo es el mosquito del género *Anopheles*. Las etapas del ciclo son las siguientes:

1. Cuando un mosquito *Anopheles* pica a un humano para alimentarse, su saliva transmite esporozoitos, la forma infecciosa del parásito.

2. A través de la sangre, los esporozoitos llegan hasta el hígado.

3. Dentro de las células hepáticas se multiplican, convirtiéndose en merozoitos.

4. Los merozoitos se liberan de las células hepáticas y pasan a la corriente sanguínea. En la sangre, los merozoitos invaden los glóbulos rojos. Dentro de los hematíes, el parásito se multiplica, los hematíes se rompen y liberan merozoitos que invaden nuevas células sanguíneas. Es en esta fase eritrocitaria en la que se produce sintomatología. La lisis de glóbulos rojos produce anemia e hipoxia tisular. En la membrana de los

glóbulos rojos infectados se producen unos puntos (Knobs) de acumulación de sustancias antigénicas que se adhieren a las paredes de los vasos sanguíneos, pudiendo producir trombos; pigmentación cutánea, ya que la hemoglobina queda como un pigmento que se acumula en sangre; evasión del sistema inmune por parte del parásito; fiebres altas e intermitentes, cuyos picos dependen de la especie de *Plasmodium*, etc.

5. Algunos de los merozoitos se transforman en gametos (macro y microgametos). Cuando un segundo mosquito succiona sangre infectada, absorbe los gametocitos que, dentro del mosquito, formaran el cigoto. Este cigoto es móvil, irá desde el intestino del mosquito hasta su hemocele, se producirá la esporogonia dando lugar a nuevos esporozoitos.

6. Los esporozoitos migran hasta las glándulas salivales, y el mosquito infecta a nuevas personas cuando les pica para alimentarse de su sangre. [Mehlhorn, G. & Piekarski, G (1989). *Fundamentos de Parasitología*. Ed. Acribia].

En cuanto al tratamiento de esta enfermedad, desde hace años se han venido usando drogas antimaláricas de varios grupos químicos. La quinina fue el único agente antimalárico usado hasta los años 30; actúa sobre el DNA del parásito, pero conlleva efectos secundarios indeseables por lo que actualmente solo se usa para el tratamiento de la malaria severa por *P.falciparum*. Las amino-4-quinoleínas detienen la replicación del DNA del parásito al bloquear la DNA-polimerasa, entre ellas está la cloroquina, usada eficazmente para el tratamiento y la profilaxis de todas las formas de malaria; sin embargo, una mutación en el gen *pfcr* del parásito le otorgó resistencia al fármaco. También se han venido usando antifolínicos, antifólicos, antibióticos o incluso extractos de *Artemisia annua*. A pesar de todo, la resistencia adquirida por el parásito frente a los distintos fármacos, el alto coste y número de dosis de éstos,

y sus efectos secundarios hacen que estos fármacos empiecen a tener menor peso en la lucha contra la malaria. Parece ser que, administrando asociaciones de distintos medicamentos (sulfamidas+pirimetamina o sulfamidas+pirimetamina+mefloquina), se permite una mejor tolerancia, reducción de las dosis, una acción más rápida y prolongada e incluso evitar la resistencia a fármacos [A.B.S. Sidhu et al., *Science* **298**,210 (2002)].

El empleo de insecticidas para combatir el vector también aporta inconvenientes. El uso de DDT resulta ser muy dañino para el medio ambiente. A ello hay que sumarle el aumento de la resistencia a los insecticidas por parte del mosquito. El equipo de Renè Feyereisen, de la Facultad de Medicina Tropical de Liverpool, en Reino Unido, ha analizado en el genoma de *Anopheles gambiae* los miembros de tres familias de las principales enzimas, la carboxilesterasa, glutatión transferasa y la que actúa sobre el citocromo P450, que son las responsables de la resistencia a insecticidas [H. Ranson et al., *Science* **298**:179-181 (2002)].

En 1986, Manuel E.Pararroyo descubre la primera vacuna contra la malaria; aunque con una eficacia del 30%, se abría una nueva etapa en la lucha contra la malaria empleando vacunas sintéticas. Pero sin duda, el avance más extraordinario se produce cuando se obtiene la secuenciación de los genomas de *Plasmodium falciparum* y del mosquito *Anopheles gambiae*. Un proyecto de seis años, con un equipo internacional de más de 250 investigadores y una treintena de laboratorios públicos y privados para llevar a cabo esta secuenciación por el sistema de *shotgun*. El parásito consta de 14 cromosomas que codifican unos 5.300 genes (unos 200 genes que producen proteínas implicadas en la evasión del sistema inmune al expresar diferentes versiones de las proteínas en la superficie de los eritrocitos, lo cual permite en gran parte su éxito patogénico), mientras que el mosquito tiene 278 millones de pares de base, unos 14.000 genes empaquetados en 3 pares de cromosomas [R.A. Holt et al., *Science*, **298**:129-149 (2002)].

La secuenciación de los genomas del mosquito que transmite el paludismo y la del propio parásito serán útiles en los intentos para frenar y quizá erradicar esta enfermedad que mata a una persona en el mundo cada treinta segundos. Estas son algunas de las aplicaciones factibles del hallazgo científico:

* **Repelentes:** a partir de la secuenciación genómica del mosquito *A. gambiae* se han identificado los genes que confieren “el sentido del gusto y del olfato” del insecto. En el caso del *A.*

gambiae, son las hembras las que pican, porque necesitan sangre para generar sus huevos y siempre lo hacen a seres humanos. La razón puede que se encuentre en 79 genes implicados en el sentido del olfato y otros 72 en el sentido del sabor. Si se identifican los mecanismos últimos por los que los mosquitos prefieren y detectan eficazmente a humanos, se podrían desarrollar nuevos repelentes útiles no sólo contra la malaria, sino también contra otras enfermedades transmitidas por estos insectos, como el dengue, la encefalitis del Nilo o la fiebre amarilla. Un repelente de mosquitos que actúe bloqueando los genes que codifican para receptores de olores humanos podría prevenir entonces la propagación del paludismo, evitando la picadura del insecto [M. Enserink, *Science* **298**, 90 (2002)].

* **Insecticidas:** los científicos que secuenciaron el genoma del mosquito compararon la expresión génica en el insecto antes de que ingiriera sangre y después de ingerirla. Hallaron una serie de genes que se activaban cuando el insecto recibía la sangre, lo que parece indicar que están implicados en ciertas fases de su ciclo vital. A partir del conocimiento de estas rutas, se podrían desarrollar nuevos insecticidas que ataquen puntos clave de estos ciclos vitales.

* **Fármacos:** el genoma del parásito de la malaria, *P. falciparum*, podría servir para determinar la causa por la que se ha hecho resistente a determinados fármacos y a partir de estos datos, desarrollar nuevos medicamentos más eficaces que los actuales. [T.E. Wellems, *Science* **298**, 124 (2002)].

* **Vacunas:** el genoma del *P. falciparum* servirá para diseñar vacunas según la forma en que el parásito actúa sobre el sistema inmunitario. Además, con la secuenciación del genoma del mosquito también se podrán desvelar las relaciones entre parásito e insecto que a su vez determinan ciertas fases del complejo ciclo de vida del mosquito. Con una vacuna eficaz, los anticuerpos pasarían del hombre al mosquito cuando el insecto le picara.

* **Modificación genética:** Una solución podría consistir en alargar el ciclo vital de *P. falciparum* en el interior del insecto hasta el doble de tiempo, de tal manera que el mosquito, que no vive tanto, muriera antes de que transmitiese la enfermedad a otra persona. Otra idea consistiría en crear mosquitos modificados genéticamente y resistentes al parásito del paludismo y liberarlos dentro de poblaciones naturales, para disminuir o eliminar la transmisión del paludismo a los seres humanos. Tales modificaciones genéticas ya se han conseguido en el *Anopheles*, pero ahora se trataría de garantizar que no iban a tener ningún

efecto nocivo su liberación en el ecosistema [T. W. Scout et al., *Science* **298**, 117 (2002)].

Al otro lado del mundo, donde la tecnología no está tan avanzada pero sufren directamente los azotes de esta enfermedad se apuesta por soluciones menos sofisticadas. En la India se experimenta con un proyecto que consiste en cultivar peces que se alimenten con las larvas de los mosquitos en las lagunas y los ríos donde los anófeles ponen huevos. Y en África se están introduciendo mosquiteros con insecticidas de larga duración, que garantiza una eficacia de cuatro años frente a los tradicionales que duraban como máximo un año.

Muchas son las líneas de investigación en la

lucha contra el paludismo, a pesar de ello todas coinciden en que una combinación de tratamientos farmacológicos, vacunas y el control de los mosquitos portadores de la enfermedad son esenciales para combatirlo. Sin duda estamos ante una nueva era en la lucha contra la malaria, en la que sin duda marcará un hito la secuenciación del genoma del vector de este parásito; como puede comprobarse en el número, 'The Mosquito Genome: *Anopheles gambiae*', *Science* **298**, 4 octubre 2002, dedicado por la revista *Science* a esta enfermedad con motivo de la publicación de secuenciación del genoma del mosquito-vector.