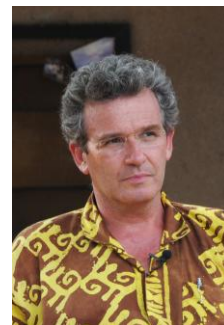


SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



Adaptación evolutiva a la malaria en el ser humano

José Manuel Bautista

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular IV – Facultad de Veterinaria -Universidad Complutense de Madrid; e Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre. Madrid

Biografía

José Manuel Bautista (Talavera de la Reina, 1960) es Catedrático de la Universidad Complutense de Madrid (UCM), y actual Director del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular IV. Licenciado y Doctor en Veterinaria por la misma universidad. Cofundador junto a Germán Soler de la enseñanza de la Bioquímica en la Facultad de Veterinaria de Cáceres. Su formación doctoral (1982-1987) la realizó en enzimología con Amando Garrido, y la postdoctoral (1988-1991) en el Hospital Hammersmith, Universidad de Londres, junto a Lucio Luzzatto, especializándose en eritroenzimopatías hereditarias. En 1991 vuelve a España como Profesor Titular en la UCM. En 1995 realiza una nueva estancia postdoctoral en el Imperial College de Londres con Philip J. Mason. Ha sido investigador principal de más de 25 proyectos de investigación, entre ellos 5 Europeos (2 como coordinador), 1 de la UNESCO, 1 CYTED y 12 Nacionales. Ha dirigido 15 tesis doctorales (3 de ellas con Premio Extraordinario) y ha registrado 2 patentes. En los últimos 10 años su actividad investigadora se ha centrado en la malaria, con particular interés en los mecanismos moleculares de su patogenicidad y en la búsqueda de nuevos agentes antimaláricos. Desde el año 2005 ha dirigido también 3 proyectos de cooperación y ayuda al desarrollo con un dispensario rural en Ghana.

Resumen

Durante miles de años, la infección del parásito de la malaria en el ser humano ha favorecido la selección natural de mutaciones en genes esenciales para el funcionamiento del eritrocito, que impiden la malaria letal y aumentan la supervivencia. El estudio global de estas adaptaciones evolutivas puede ayudar a identificar herramientas para combatir la malaria.

Summary

For thousands of years the infection of the malaria parasite in humans has favored the natural selection of mutations in essential genes for the functioning of the erythrocyte that prevent lethal malaria and increase survival. The global study of these evolutionary adaptations can help identify tools to combat malaria.

<http://www.sebbm.es/HEMEROTECA>:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

La malaria o paludismo es una enfermedad parasitaria asociada a la especie humana desde hace miles de años. El parásito de la malaria es un protozoo del género Plasmodium, que se trasmite a través de la picadura de un mosquito e infecta al ser humano y a otras especies de vertebrados, en su mayoría reptiles, aves, roedores y primates. Tras la picadura del mosquito, el parásito de la malaria infecta primero el hígado y después los glóbulos rojos del hospedador. Los plasmodios se multiplican activamente en estas células de la sangre para causar diferentes tipos de malaria clínica, que no siempre es mortal. Los ancestros de Plasmodium se remontan a unos cientos de millones de años de co-evolución con sus hospedadores vertebrados. De las 200 especies conocidas de Plasmodium, sólo cinco causan malaria en el ser humano, y de ellas únicamente *Plasmodium falciparum*, es responsable de prácticamente todas las muertes que causa la enfermedad. Las diferentes especies de Plasmodium han tenido una larga trayectoria evolutiva durante la que han desarrollado mecanismos moleculares, que eluden eficazmente la inmunidad innata y adquirida de los hospedadores que parasitan. Estos mecanismos de evasión inmune les han permitido subsistir con éxito durante miles de años. Por otra parte, la continuidad del parásito requiere que la picadura de un mosquito lo transmita de un individuo enfermo a uno sano, por lo que para que la enfermedad se extienda con éxito es necesario que la infección no acabe con la vida del paciente.

En el año 2010 se produjeron unos 300 millones de casos clínicos de malaria en el mundo, que causaron la muerte a unas 800.000 personas. Aunque estos números son abrumadores, el porcentaje de casos de malaria que acaban con la vida de quien lo padece es menor del 0,5%, pero éstos en su mayoría son casos de niños menores de 5 años. Se desconoce si existe una característica genética común en los niños que mueren por malaria, pero sí se conocen mutaciones o polimorfismos específicos en genes humanos que protegen frente a la malaria más letal por *P. falciparum*. Aquellos que poseen estos polimorfismos genéticos tienen una ventaja selectiva durante su infancia y llegan a la edad reproductiva, lo que les permite a su vez transmitir estos

genes beneficiosos a su descendencia. El parásito de la malaria necesita modificar la membrana del eritrocito que invade para favorecer su propio desarrollo. La modificación se produce en parte por cambios oxidativos y de interacción entre las proteínas de membrana. Además, durante el crecimiento del parásito, la hemoglobina del eritrocito hospedador es la principal fuente nutricional para el parásito. Así, la infección aumenta extraordinariamente el estrés oxidativo en los eritrocitos como resultado de la degradación masiva de la hemoglobina (que libera el grupo hemo altamente tóxico), y del activo metabolismo del parásito que se va multiplicando en el eritrocito. Sin embargo, un exceso de estrés oxidativo también puede acabar con la vida del parásito, como lo demuestra la acción de la cloroquina, un antimalárico clásico desde hace más de 50 años, que favorece la auto-intoxicación del parásito por su propio estrés oxidativo.

Los polimorfismos humanos más extendidos que protegen frente a la malaria grave se encuentran en los genes que codifican la hemoglobina y la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, este último es un enzima clave para combatir el estrés oxidativo. Así, los polimorfismos que la malaria ha favorecido en la especie humana buscan cambiar la situación ventajosa para el parásito en el ámbito de las modificaciones oxidativas de membrana y de estrés oxidativo. En estos polimorfismos humanos parece existir un mecanismo molecular común de protección frente a la malaria por el cual se produce una mayor susceptibilidad a la hemólisis de los eritrocitos infectados que induce una señalización oxidativa beneficiosa. Algunos de estos mecanismos tienen su origen en efectos inmunomoduladores, que incluyen fagocitosis temprana y una mayor efectividad de la inmunidad innata y adquirida. No es coincidencia que las mutaciones protectoras se hayan seleccionado en muchas poblaciones distintas del mundo en unos pocos genes esenciales que codifican proteínas que intervienen en el estado redox y en la función normal de los eritrocitos. La selección de estos polimorfismos que, en general, aumentan la susceptibilidad a la hemólisis, sugiere que la mejor forma de combatir la letalidad de *P. falciparum* es alterando su

crecimiento en la fase sanguínea. En zonas endémicas de malaria, estos polimorfismos genéticos protectores se han extendido ampliamente y llegan incluso a alcanzar frecuencias mayores del 20%, lo que demuestra el enorme poder de selección genética que la malaria ha llegado a tener en la especie humana, y lo ancestral y constante que viene siendo la interacción entre *Plasmodium* y ser humano.

Mientras no exista una vacuna eficiente que proteja frente a la enfermedad, cabe esperar que el estudio detallado de los mecanismos genéticos y bioquímicos por los que la humanidad se ha protegido en los últimos miles de años frente a la malaria, proporcione algunas claves para el desarrollo de terapias que combatan de forma más eficaz y duradera este padecimiento, que aún sigue siendo el de las personas más desfavorecidas y vulnerables del planeta.

Referencias

1. Mendez, D.; Linares, M.; Diez, A.; Puyet, A.; Bautista, J. M. Stress response and cytoskeletal proteins involved in erythrocyte membrane remodeling upon *Plasmodium falciparum* invasion are differentially carbonylated in G6PD A(-) deficiency. *Free Radical Bio Med* 50:1305-1313; 2011.
2. Radfar, A.; Diez, A.; Bautista, J. M. Chloroquine mediates specific proteome oxidative damage across the erythrocytic cycle of resistant *Plasmodium falciparum*. *Free Radical Bio Med* 44:2034-2042; 2008.
3. Mason, P. J.; Bautista, J. M.; Gilsanz, F. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. *Blood Rev* 21:267-283; 2007.
4. Ferreira, A.; Marguti, I.; Bechmann, I.; Jeney, V.; Chora, A.; Palha, N. R.; Rebelo, S.; Henri, A.; Beuzard, Y.; Soares, M. P. Sickle Hemoglobin Confers Tolerance to *Plasmodium* Infection. *Cell* 145:398-409; 2011.
5. Wellem, T. E.; Hayton, K.; Fairhurst, R. M. The impact of malaria parasitism: from corpuscles to communities. *J Clin Invest* 119:2496-2505; 2009.
6. Luzzatto, L. Malaria and Darwinian selection in human populations. *Century of Mendelism in Human Genetics*:79-90; 2004.
7. Cappadoro, M.; Giribaldi, G.; O'Brien, E.; Turrini, F.; Mannu, F.; Ulliers, D.; Simula, G.; Luzzatto, L.; Arese, P. Early phagocytosis of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)-deficient erythrocytes parasitized by *Plasmodium falciparum* may explain malaria protection in G6PD deficiency. *Blood* 92:2527-2534; 1998.

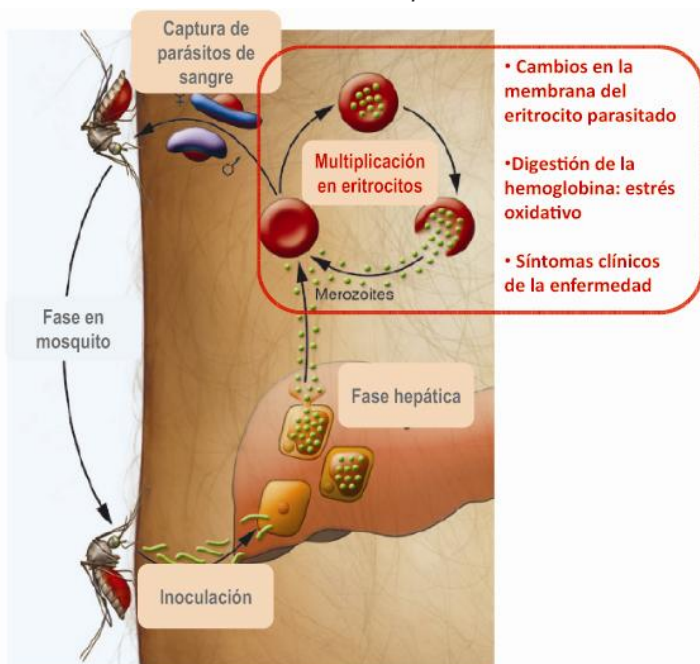


Figura. Ciclo del parásito que causa la malaria. Modificado de Wellem et al. (2009)