

# SEBBM DIVULGACIÓN

## LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



### La bala mágica contra la malaria

Xavier Fernàndez Busquets

Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), Barcelona, Centre de Recerca en Salut Internacional de Barcelona (CRESIB), Institut de Nanociència i Nanotecnologia, Universitat de Barcelona (IN2UB)

#### Biografía

Xavier Fernàndez Busquets se licenció en Biología con una especialización en Bioquímica y Biología Molecular en la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Tras una Tesis de Máster en enzimología (CIBA-GEIGY AG, Basel, Suiza), regresó a la UAB para realizar su Tesis Doctoral sobre la interacción de las histonas con el ADN monocatenario. Durante siete años entre el Friedrich Miescher Institute (Basel) y el Marine Biological Laboratory (Woods Hole, EEUU), estudió la adhesión celular y los sistemas de histocompatibilidad primitivos en esponjas marinas. Obtuvo una plaza en la primera convocatoria Ramón y Cajal con la que se incorporó a la Universitat de Barcelona, donde inició su actual línea de investigación en Nanomedicina estudiando nuevos modelos como los péptidos amiloides relacionados con enfermedades neurodegenerativas. En la actualidad dirige el Grupo de Nanomalaria, una unidad mixta que pertenece al Institut de Bioenginyeria de Catalunya y al Centre de Recerca en Salut Internacional de Barcelona, donde centra sus investigaciones en la aplicación de la Nanomedicina a la lucha contra la malaria.

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

HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion\\_29](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29)

#### Resumen

**La malaria, causada por protistas del género Plasmodium, es una de las enfermedades más devastadoras a nivel mundial, afectando principalmente a países en desarrollo. La nanomedicina ha de ser una herramienta clave para derrotar al parásito, cuyo complejo ciclo biológico requiere estrategias bien diseñadas para la administración selectiva de fármacos.**

#### Summary

**Malaria, caused by protists of the genus Plasmodium, is one of the most devastating diseases worldwide, affecting mainly low per capita income regions. Nanomedicine will be an essential tool in the fight against the parasite, whose complex life cycle demands well-designed strategies for the targeted administration of antimalarial drugs.**

De entre todas las enfermedades infecciosas la malaria (1) probablemente figura a la cabeza por lo que se refiere a la perversidad de su agente causante, el protista *Plasmodium sp.* (2). Este patógeno reparte su ciclo vital entre dos huéspedes: los humanos y las hembras de ciertas especies del género de mosquitos *Anopheles*. Cuando un mosquito parasitado pica a la persona, inyecta esporozoítos, la forma infecciosa de *Plasmodium* que rápidamente alcanza el hígado donde penetra en algunos hepatocitos. Ahí se mantiene en un

estado de latencia que va desde días a meses dependiendo de la especie, hasta el momento en que rompe la célula hepática y entra en el torrente sanguíneo para iniciar el ciclo eritrocitario. En cuestión de minutos, el parásito de la malaria invade los hematíes, en el interior de los cuales se desarrolla, alimentándose principalmente de la hemoglobina de estas células y escondido así de la vigilancia del sistema inmunitario. A pesar de su letalidad, *Plasmodium* es un parásito muy frágil y no puede sobrevivir más de unos pocos minutos fuera de otra célula. Después de un período que va de dos a cuatro días dependiendo de la especie, *Plasmodium* se despoja de los restos del glóbulo rojo que le sirvió de casa y escondite, para invadir nuevas células y así perpetuar el ciclo eritrocitario asexual. Eventualmente, algunos de los hematíes infectados se diferencian hacia gametocitos, formas de vida más larga que están a la espera de completar la fase sexual de su ciclo biológico en el mosquito. Cuando otra *Anopheles* ingiere el patógeno durante su picadura, el descenso de la temperatura experimentado al pasar de la sangre del mamífero al insecto es la señal que les indica a los gametocitos que pueden continuar su evolución hacia gametos masculinos y femeninos. En el estómago del mosquito, y en un entorno derivado prácticamente en su totalidad de sangre humana, se da la fecundación tras la cual el cigoto, llamado también ookinete, se adhiere a la pared del estómago, la

traspasa, y forma un oocisto en donde por división asexual se generan centenares de esporozoítos, los cuales migran hacia las glándulas salivares del insecto preparados para reiniciar un nuevo ciclo infeccioso con la siguiente picadura. Además de este sofisticado juego del escondite intracelular, *Plasmodium* ha desarrollado durante su evolución otras sorprendentes estrategias para sobrevivir. Los hematíes alterados, viejos o enfermos son normalmente retirados de la circulación por el bazo; pues bien, el parásito de la malaria construye en la superficie de los hematíes que infecta unas estructuras diseñadas para adherirse a las células endoteliales de los vasos sanguíneos, con lo cual los eritrocitos parasitados quedan retenidos en las paredes de los capilares y así no llegan al bazo. Las proteínas que forman estas zonas adhesivas son una clara marca que señala a la célula que las lleva como parasitada a los ojos de los macrófagos del sistema inmunitario. Pero, oh sorpresa, en otra vuelta de tuerca en la sofisticación de las artimañas exhibidas por *Plasmodium* para perpetuarse, dichas proteínas son reemplazadas cada pocas generaciones, con lo cual una vez se han desarrollado anticuerpos contra una determinada molécula, ésta es sustituida y los anticuerpos existentes son ineficaces. Dado que el ciclo eritrocitario en sangre es el responsable de la totalidad de los síntomas y patologías de la malaria, es lógico que los esfuerzos terapéuticos se hayan encaminado principalmente a eliminar esas formas del parásito. Sin embargo, dado que el número de hematíes infectados en la circulación de una persona con malaria puede llegar a varios miles de millones, la administración de fármacos que en una sola dosis sean capaces de eliminar todos los patógenos es prácticamente imposible. Por lo tanto, se recurre a dosis múltiples durante tiempos más o menos largos que conllevan el nefasto fenómeno de la inducción de cepas resistentes de *Plasmodium*, que a la larga reducen drásticamente la eficacia de los antimaláricos. Para eliminar este

problema se están empezando a diseñar estrategias para la administración de fármacos a las llamadas fases de transmisión del humano al insecto y viceversa, de algunas de las cuales hay muy pocas células, como es el caso de los oocistos, cuyo número en un mosquito puede ser de solamente uno. Naturalmente, en este caso la dificultad reside en que hay posiblemente miles de millones de mosquitos a los que administrar el antimalárico. En cualquier caso, independientemente de qué fase del patógeno se quiera eliminar, es necesario hacerlo con la mayor especificidad posible con una vectorización exclusiva hacia las células que contienen el parásito, algo que hoy en día no es posible todavía. Conseguirlo supondría la posibilidad de poder administrar dosis totales muy bajas con lo cual se reducirían posibles efectos secundarios, pero al mismo tiempo elevadas localmente, lo que conllevaría una eliminación rápida de *Plasmodium* que limitaría mucho su capacidad para generar formas resistentes a los antimaláricos. Esta idea, conocida popularmente como el concepto de la *bala mágica* (3), no es nueva. Fue Paul Ehrlich (4) quien hace más de un siglo lanzó la idea de la utilidad de disponer de medicinas que selectivamente atacasen a las células o tejidos enfermos sin afectar en absoluto a órganos sanos adyacentes. La primera sustancia ensayada por Ehrlich fue precisamente un compuesto contra la malaria: el azul de metileno. Hoy el concepto de bala mágica está siendo refinado a nivel molecular por muchos grupos de investigación, aunque no tantos si hablamos de la lucha contra *Plasmodium*. En particular la nanomedicina (5) está explorando prometedoras estructuras en forma de diferentes tipos de nanocápsulas (liposomas, polímeros naturales, dendrímeros) funcionalizadas con moléculas vectorizadoras (anticuerpos, aptámeros de DNA, glucosaminoglucanos) que pronto podrían empezar a socavar las defensas que *Plasmodium* ha ido

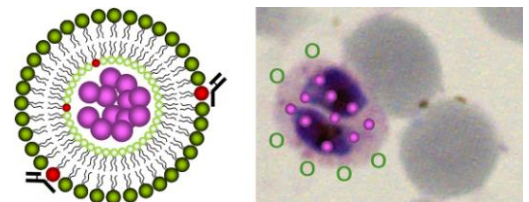
construyendo a lo largo de millones de años de coevolución con los humanos. Sólo es de desear que los falsos mitos de que la nanotecnología es cara y por tanto su uso para enfermedades de la pobreza es prohibitivo no entorpezcan lo que podría ser una de las principales puntas de lanza para erradicar no sólo la malaria sino muchas otras patologías preeminentes en los países en desarrollo.

#### Agradecimientos

Se agradece la financiación por parte de los proyectos BIO2011-25039 del Ministerio de Economía y Competitividad, que incluye fondos FEDER, y del proyecto 2009SGR-760 de la Generalitat de Catalunya.

#### Referencias

1. <https://es.wikipedia.org/wiki/Malaria>
2. <http://es.wikipedia.org/wiki/Plasmodium>
3. [http://www.elmundo.es/elmundosalud/especiales/2006/05/farmacos/anticuerpos/balas\\_magicas.html](http://www.elmundo.es/elmundosalud/especiales/2006/05/farmacos/anticuerpos/balas_magicas.html)
4. [http://es.wikipedia.org/wiki/Paul\\_Ehrlich](http://es.wikipedia.org/wiki/Paul_Ehrlich)
5. [http://digital.csic.es/bitstream/10261/27998/1/038\\_043\\_Articulo\\_05.pdf](http://digital.csic.es/bitstream/10261/27998/1/038_043_Articulo_05.pdf)



**Figura: Liposoma vectorizado específicamente hacia hematíes infectados por Plasmodium. Imagen extraída de: Urbán, P., Estelrich, J., Cortés, A., and Fernández-Busquets, X. (2011) A nanovector with complete discrimination for targeted delivery to Plasmodium falciparum-infected versus non-infected red blood cells in vitro. J. Control. Release 151, 202-211.**