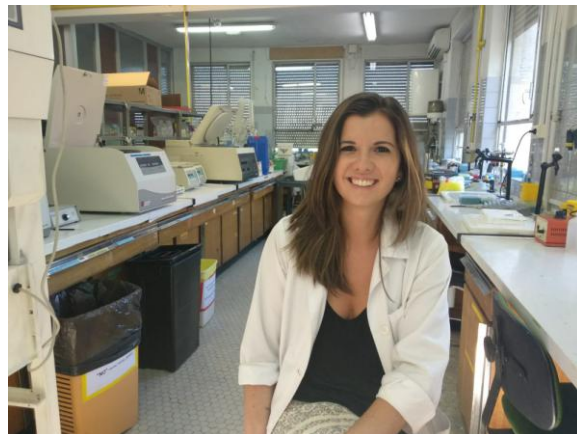


SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO

Fiebre, pobreza, biomarcadores y enfermedades transmisibles

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2018.11.1



Paloma Abad González

Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid

Biografía

Paloma Abad González es Licenciada en Biología por la Universidad Complutense de Madrid (UCM). Actualmente se encuentra realizando la tesis doctoral bajo la tutela del programa de doctorado de Bioquímica, Biología Molecular y Biomedicina de la UCM y ha centrado sus investigaciones en el estudio de la respuesta inmune frente a la malaria y enfermedades co-endémicas a la misma. También ha realizado estancias en hospitales de Asikuma (Ghana) en colaboración con la Universidad de Ghana para el muestreo de pacientes con malaria y otras enfermedades infecciosas. Esto le ha permitido conocer de cerca el estado de las enfermedades transmisibles en regiones hiperendémicas y trabajar en el desarrollo de métodos de diagnóstico novedosos.

<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

Resumen

Las enfermedades transmisibles continúan asolando las regiones más empobrecidas del planeta. Cursan con una sintomatología inespecífica común a todas ellas caracterizada por procesos febriles, lo que dificulta en gran medida el diagnóstico clínico. La búsqueda de biomarcadores que permitan detectar la presencia de estas infecciones de forma económica y eficaz ha constituido una de las principales fuentes de investigación en los últimos años y ha supuesto un gran avance en la lucha por su erradicación.

Summary

Communicable diseases continue to plague the most impoverished regions of the world. They are characterized by a non-specific symptomatology with fever common to all of them which can lead to clinical diagnostic problems. The search for biomarkers to detect the presence of these infections economically and effectively has been one of the main sources of investigation in recent years and has represented a great step forward in eradication programs.

Las enfermedades transmisibles o infecciosas se concentran en las regiones tropicales y subtropicales del planeta, zonas habitualmente asociadas a la pobreza y por tanto a la falta de recursos sanitarios. Algunas de las más extendidas son la malaria, causada por parásitos del género *Plasmodium*, el virus del Dengue o la Fiebre Amarilla y suelen ir asociadas a brotes emergentes como el del virus Zika o el Ébola [1]. A

pesar de las inversiones realizadas en los programas de prevención y control, aún constituyen una amenaza para la salud mundial, generan un enorme impacto socio-económico y lideran las principales causas de muerte de más de la mitad de la población. Una de las grandes barreras a las que se enfrentan los países de escasos recursos es el limitado acceso a sistemas diagnósticos eficientes que permitan detectar de forma temprana las infecciones y discernir unas de otras, ya que su diagnóstico clínico habitualmente se encuentra enmascarado por una sintomatología común: la fiebre.

Una de las principales fuentes de investigación actuales se centra en la búsqueda de **biomarcadores de patogenicidad**. Los biomarcadores son moléculas presentes en el cuerpo humano cuya presencia y/o concentración es detectable de forma precisa (en sangre, orina, saliva, etc.) y permite diagnosticar una enfermedad o el riesgo a padecerla. La asociación de estas moléculas con la aparición de enfermedades es de gran eficacia pues permite realizar **diagnósticos precoces** antes de que se presente sintomatología, lo que influye radicalmente en la supervivencia y calidad de vida del paciente. En el caso de las enfermedades infecciosas, la búsqueda de biomarcadores presenta una peculiaridad intrínseca al lugar donde se concentran estas patologías, como es la necesidad de que su detección sea económica, sencilla y no requiera de técnicas sofisticadas. Además, la coinfección entre dos o más patógenos endémicos de las mismas latitudes es un fenómeno común que dificulta especialmente el diagnóstico [2]. Este

hecho conlleva la necesidad de identificar biomarcadores específicos de cada patología para evitar errores diagnósticos ante distintos brotes.

El descubrimiento de biomarcadores para la detección de **malaria** es uno de los mejores ejemplos del impacto que tienen este tipo de investigaciones. La malaria encabeza desde hace siglos el funesto ranking de enfermedades infecciosas con más de 200 millones de personas afectadas y casi medio millón de muertes anuales [3]. En los últimos 15 años se ha producido un avance extraordinario en la lucha por su control con una reducción de la mortalidad del 60% gracias, en parte, al desarrollo de los **Test de Diagnóstico Rápido (TDR o RDT en inglés)**. Los TDR son sistemas inmunológicos sencillos basados en la captura de **antígenos** (proteínas) del parásito a partir de una muestra de sangre utilizando anticuerpos específicos que reconocen a ese antígeno. Si en la muestra de sangre está presente el parásito, y por tanto el antígeno, este se unirá al anticuerpo generando una línea de color (Figura 1). Estos sistemas han comenzado a desplazar al diagnóstico por microscopía óptica, el método por excelencia para la detección de *Plasmodium*. Y es que su principal ventaja radica en su rapidez y, sobretodo, en que no necesitan de personal especializado para su interpretación, esencial en zonas con escaso personal sanitario. La generación de TDR ha sido posible gracias al avance de técnicas sofisticadas de detección de proteínas como es la **espectrometría de masas**. Desde que en 1919 Francis William Aston recibiera el premio Nobel de Química por las aplicaciones de su primitivo espectrómetro de masas [4],

esta técnica ha permitido caracterizar aquellas proteínas que diferencian un patógeno de otro o de una célula humana [5]. Gracias a ella se puede poner nombre a los biomarcadores e identificar su secuencia para así poder generar anticuerpos que los reconozcan, la base del funcionamiento de los TDR.

Si observamos el otro lado de estas útiles reacciones del sistema inmunológico conocidas como antígeno-anticuerpo, encontramos otros biomarcadores de gran interés, los **anticuerpos**. El **Dengue**, una infección causada por un virus y transmitida por la picadura de mosquitos *Aedes*, actualmente es diagnosticado mediante técnicas serológicas en las que se detecta y cuantifica la presencia de anticuerpos humanos específicos frente al virus en la sangre de los pacientes [6]. En concreto, la inmunoglobulina M (IgM) que reconoce al virus del Dengue es el biomarcador más utilizado en este caso ya que se produce durante la infección y desaparece en poco tiempo tras la curación del paciente. La presencia de este tipo de anticuerpo indicaría una infección en curso o una infección reciente y su detección se basa en la captura mediante proteínas del virus que retienen de forma específica la IgM.

El descubrimiento de este tipo de biomarcadores ha permitido crear sistemas diagnósticos económicos y fiables y ha generado un gran avance científico en la lucha por el control de las enfermedades transmisibles. A pesar de ello, aún queda mucho esfuerzo por hacer para que alcancen la sensibilidad y la especificidad de otras técnicas moleculares como la PCR, cuya implantación en países de limitados

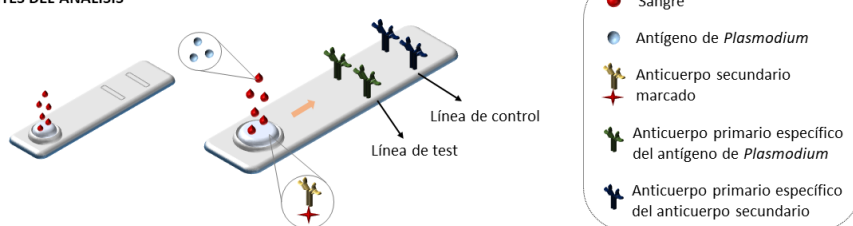
recursos permanece siendo inviable debido al coste de sus reactivos.

Referencias

1. WHO http://www.who.int/topics/tropical_diseases/es/.
2. Raut, C.G., et al., Chikungunya, Dengue, and Malaria Co-Infection after Travel to Nigeria, India. *Emerging Infectious Diseases*, 2015. 21(5): p. 908-909.
3. World Malaria Report 2017. 2017, Geneva: World Health Organization.
4. <https://www.biografiasyvidas.com/biografia/a/a/aston.htm>.
5. MNCN-CSIC. Espectrometría de masas. http://www.mncn.csic.es/docs/repositorio/es_ES/investigacion/cromatografia/espectrometria_de_masas.pdf.
6. Cucunawangsih, N.P.H. Lugito, and A. Kurniawan, Immunoglobulin G (IgG) to IgM ratio in secondary adult dengue infection using samples from early days of symptoms onset. *Bmc Infectious Diseases*, 2015. 15.

Figura. Test de diagnóstico rápido de malaria (TDR). En cada emparejamiento; a la izquierda se presenta la visión que tendría el clínico del test y a la derecha la ampliación de lo que está ocurriendo a nivel molecular. Línea de test: tiene anclado un anticuerpo que reconoce un antígeno de *Plasmodium*, línea de control: tiene anclado un anticuerpo que reconoce un anticuerpo secundario. Se realiza una mezcla de la sangre con una solución que contiene el anticuerpo secundario (reconoce al antígeno y está marcado). Si el antígeno está presente en la muestra, estos se unirán y al pasar por la línea de test quedarán unidos generando una línea de color. La línea de control siempre retiene al anticuerpo secundario y por tanto genera una línea visible de color independientemente del resultado.

1. TDR ANTES DEL ANÁLISIS



2. TDR TRAS EL RESULTADO (15 min aprox.)

