



Fenómenos de citoadherencia asociados al paludismo falciparum

Autor: Federico Becerra Aparicio

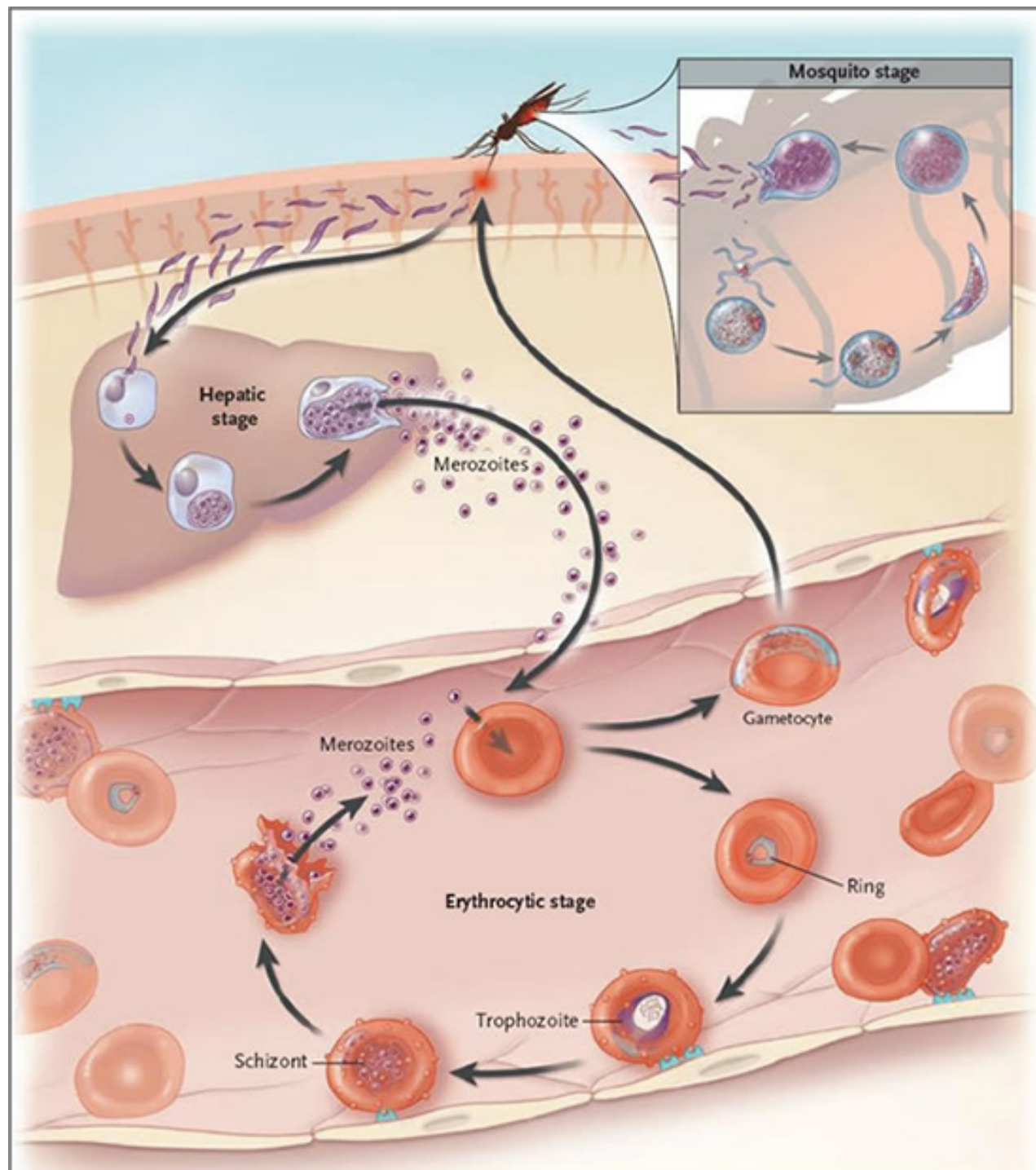
Curso 2014-2015

Facultad de Farmacia-UCM

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Actualmente el paludismo continúa siendo una de las enfermedades infecciosas más importantes a nivel mundial por su prevalencia, morbilidad y letalidad. Se estima que en 2013 se produjeron en todo el mundo 198 millones de casos de malaria y 584000 muertes, la mayor parte de ellas en África. Más del 90 % de estas muertes se atribuyen a *Plasmodium falciparum*. La mayor virulencia de esta especie se asocia a la capacidad del parásito de modificar la superficie de los glóbulos rojos infectados (GRIs), originando una serie de fenómenos de citoadherencia que evitarán su eliminación en el bazo, permitiendo la persistencia de la infección, y que serán responsables de la aparición de complicaciones clínicas como la malaria cerebral. El objetivo de este trabajo es intentar esclarecer cuáles son estos mecanismos de citoadherencia y por qué se producen.

¿POR QUÉ *Plasmodium falciparum*?



Esquizogonias hepática y eritrocítica más productivas

Parasita todo tipo de glóbulos rojos (GRs)

FENÓMENOS DE CITOADHERENCIA

Ciclo biológico de *P. falciparum* donde se ilustra la capacidad que presentan GRIs, en fase de trofozoito maduro y esquizonte, de adherirse al endotelio vascular.

Imagen disponible en: http://www.mcwhhealthcare.com/malaria_drugs_medicines/life_cycle_of_plasmodium.htm

MODIFICACIONES INDUCIDAS EN EL GRI: KNOBS

Durante la fase eritrocítica del ciclo biológico *P. falciparum* modifica enormemente a la célula que lo alberga. Destaca la aparición de protrusiones electrodensas en la membrana del GRI, conocidas como “knobs”, generadas como consecuencia de la colocación de múltiples proteínas sintetizadas en el interior de la vacuola parasitofora. Muchas de ellas median los distintos fenómenos de citoadherencia que permitirán al parásito evitar el paso por el bazo y vivir en un medio microaerófilo que favorece su desarrollo.

PfEMP1 (*P. falciparum* erythrocyte membrane protein 1)

Proteína polimórfica presente en los knobs considerada el mayor ligando responsable de la citoadherencia. Cada parásito posee en su genoma unas 60 copias de genes *var*, cada una de las cuales codifica para una variante distinta de PfEMP1, pero tan sólo expresa una variante en un momento dado. La expresión de ésta y otras proteínas en la membrana del GRI hace “visible” al parásito para el sistema inmune del hospedador. Por ello, *P. falciparum* ha desarrollado un sistema de **variación antigénica** por el cual es capaz de cambiar la secuencia expuesta de estas proteínas cada cierto tiempo, generando ondas sucesivas de poblaciones diferentes (ondas de parasitemia). A su vez, los cambios en el fenotipo antigénico generan **cambios en la citoadherencia**, ya que cada variante de PfEMP1 presentará mayor o menor afinidad por unos receptores u otros.

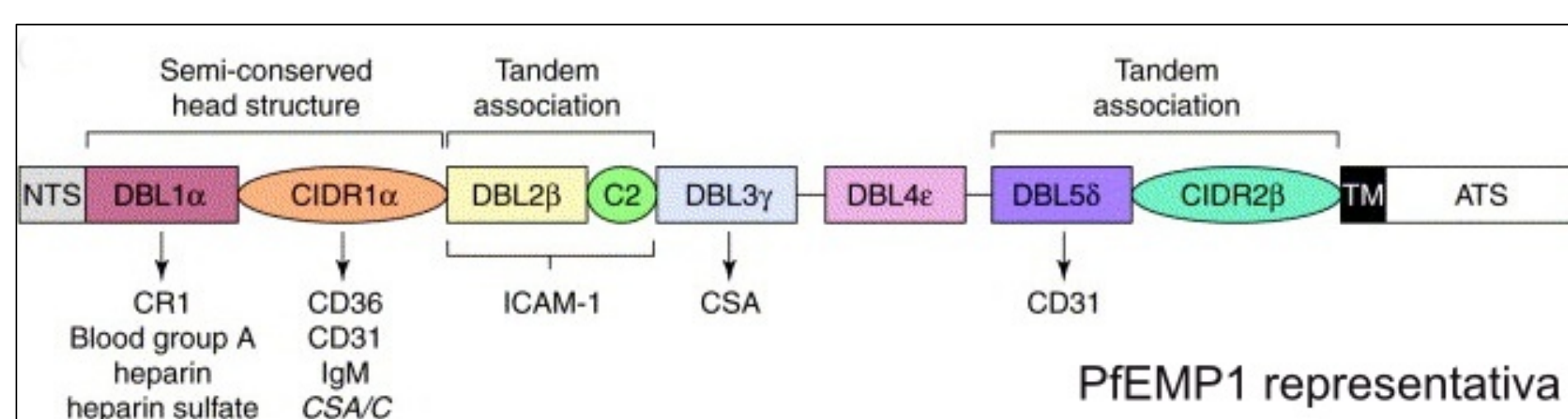
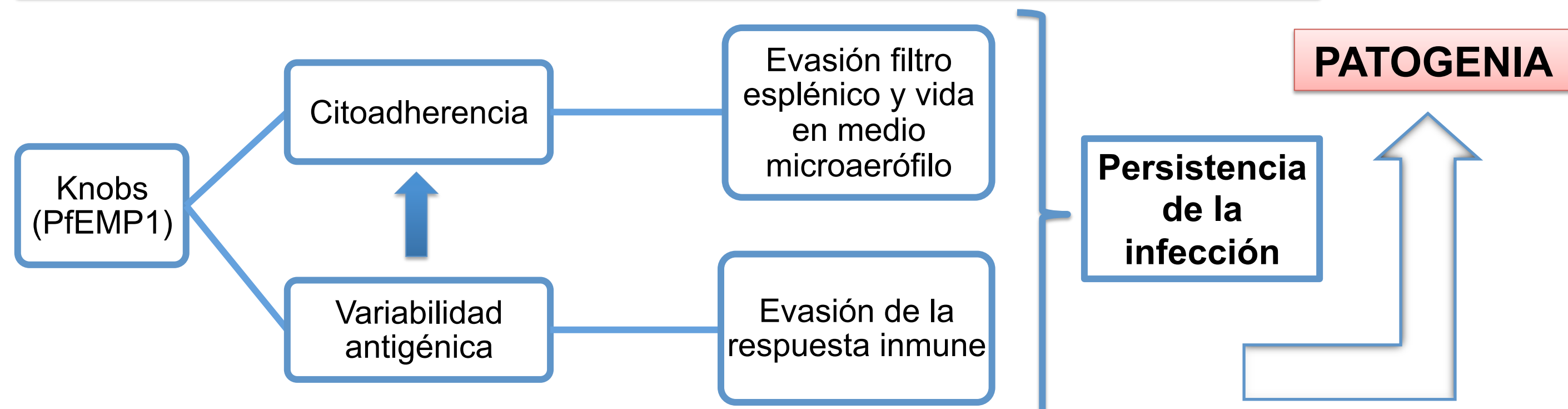


Imagen tomada de (Smith *et al.*, 2001)

¿POR QUÉ CITOADHERENCIA?



CONSECUENCIAS

- 1. Clínicas:** la citoadherencia de los GRIs provoca su retención o “secuestro” en los capilares que irrigan distintos órganos (cerebro, riñones, placenta...), alterando el flujo sanguíneo y originando disfunciones metabólicas y liberación de mediadores inflamatorios, que finalmente derivan en la aparición de complicaciones clínicas.
- 2. Diagnósticas:** los GRIs en fase de trofozoito maduro y esquizonte no serán observables en un frotis sanguíneo, al contrario que ocurre en el resto de especies.

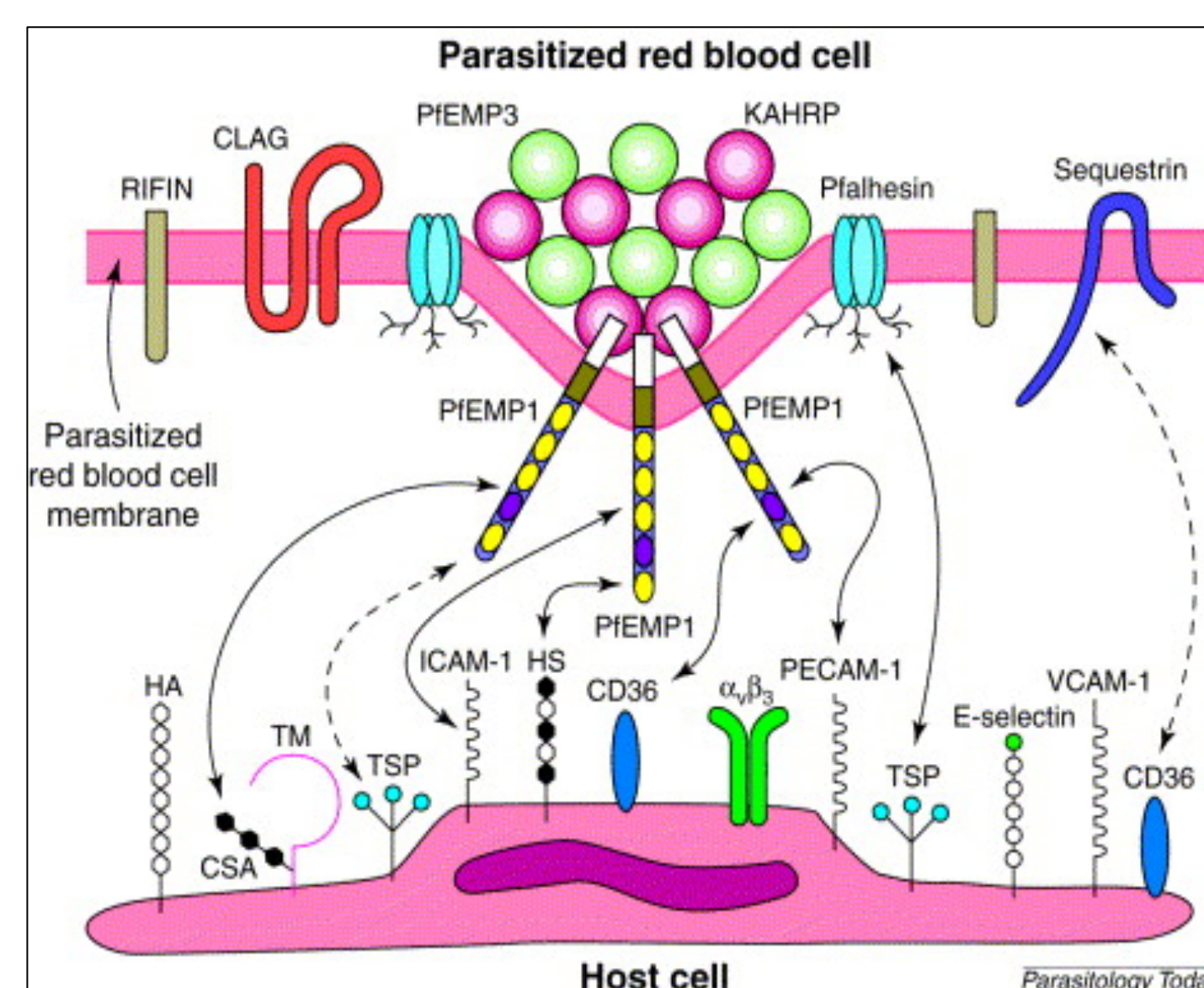


Imagen tomada de (Cooke *et al.*, 2000)

Los distintos tipos de adhesión implican interacciones específicas entre moléculas del parásito, presentes en los knobs (ligandos), y diversas proteínas presentes en la superficie de células endoteliales y sanguíneas (receptores). La expresión de los receptores varía según el tejido, lo que conduce a la unión preferente de los GRIs en unos u otros órganos, por lo que **la especificidad de unión a un receptor podría predisponer a un patrón de enfermedad**. También será determinante la respuesta inmune del hospedador, ya que de ella depende la expresión o sobreexpresión de muchos de estos receptores.

RELACIÓN FENOTIPO ADHESIVO - ENFERMEDAD

Tipos de citoadherencia	Receptor / Ligando	Asociación
1. Secuestro: Células endoteliales	Trombosondina / --- CD36 / CIDR1α ICAM1 / DBL2β-C2 CSA / Var2CSA	--- Malaria no complicada Malaria cerebral Malaria placentaria
2. Rosetas: GRs no infectados	CR1 / DBL1α Antígenos de grupos sanguíneos A y B / DBL1α IgG e IgM / CIDR1α y DBL2β HS / DBL1α	Malaria grave
3. Aglutinación: Plaquetas	CD36 / --- P-Selectina / --- gC1qRc / ---	Malaria grave

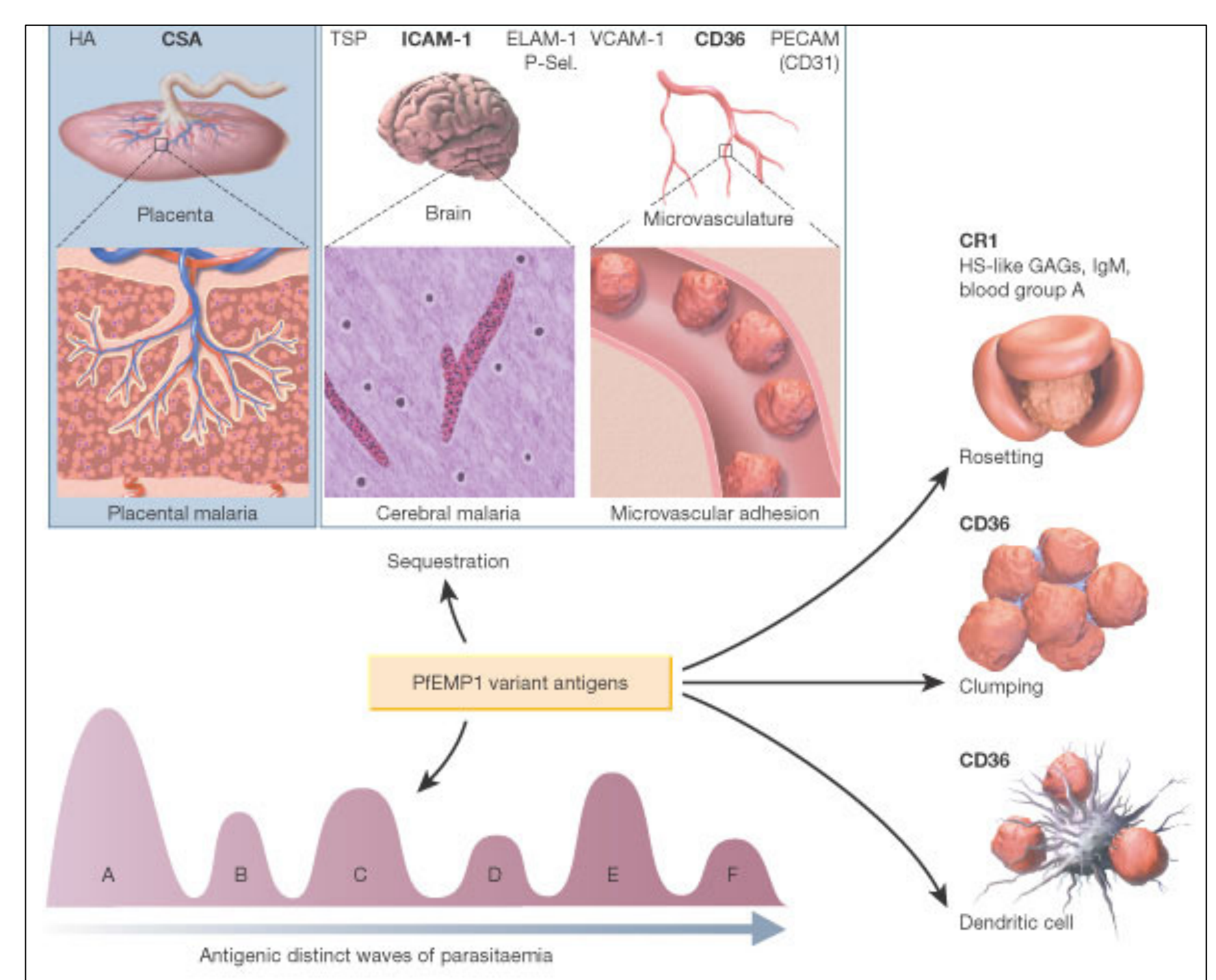


Imagen tomada de (Miller *et al.*, 2006)

CONCLUSIONES

P. falciparum ha desarrollado un complejo mecanismo de adhesión a las células del hospedador que le permite prolongar la infección y maximizar la transmisión. El antígeno más importante que este parásito sitúa en la membrana de los GRIs para mediar la citoadherencia es PfEMP1, que presenta una gran variabilidad antigénica. Ya se han identificado variantes de esta proteína asociables a síndromes clínicos concretos y malaria grave. El conocimiento de los mecanismos moleculares implicados podría servir para diseñar vacunas y terapias anti-citoadherencia que prevengan la aparición de complicaciones clínicas. Sin embargo, es necesario realizar más investigaciones.