

PONIENDO EN CLARO

La malaria

Paula Arana Berganza¹, Ana Artime Blanco² y María del Carmen Santos Merino³

Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales. Universidad de León. Los autores son alumnas de 5º de Biotecnología (curso 2009-2010).

btcpab00@estudiantes.unileon.es)¹, btcaab00@estudiantes.unileon.es)²,
btcmcs00@estudiantes.unileon.es)³

La malaria es una de las enfermedades con mayor impacto mundial. El parásito que la provoca es *Plasmodium sp.*, el cual es transmitido por mosquitos del género *Anopheles*, que se encuentra principalmente en zonas de clima cálido o tropical. La malaria es una enfermedad endémica en más de 90 países, principalmente en África y Asia. *Plasmodium* es un protozoo con un ciclo vital muy complejo que requiere dos hospedadores: el hombre y un mosquito del género *Anopheles*. Se transmite de un hombre enfermo a un hombre sano mediante la picadura de este insecto. En cuanto a la investigación para el desarrollo de una vacuna eficaz contra la malaria, existen varios factores que dificultan este proceso, como la variabilidad antigénica del parásito o el dinero necesario para su desarrollo. Manuel Elkin Patarroyo fue el primer investigador en producir una vacuna sintética contra la malaria, aún así la eficacia de protección contra el parásito fue baja, y en la actualidad están intentando mejorar esta cifra. El investigador español Pedro Alonso Fernández dio a conocer resultados alentadores sobre una vacuna desarrollada contra la malaria que se conoce como RTS,S/AS02A. Esta vacuna ha demostrado una protección significativa y duradera en los ensayos clínicos realizados y supone un importante avance en el estudio de esta enfermedad y en el desarrollo de mejores herramientas de control para la erradicación de la malaria.

Palabras clave

Malaria, vacuna, endémica, *Anopheles*, *Plasmodium*.

Introducción

La malaria es una de las enfermedades con mayor impacto mundial, causada por protozoos parásitos del género *Plasmodium*. Estos parásitos son transmitidos por la picadura de una hembra del mosquito *Anopheles*. Su erradicación mundial no constituye una prioridad aunque afecta anualmente a más individuos que otras enfermedades, la gran mayoría pertenece a países pobres. El ciclo de vida y la interacción huésped-parásito de cada especie de *Plasmodium* determina la gravedad y la patogénesis de la enfermedad clínica. No obstante a lo largo de la historia el número de casos en el mundo ha ido

disminuyendo. En el año 1900, la malaria era endémica en todos los continentes excepto en la Antártida. En la década de 1950, gracias al control basado en el uso de insecticidas esta enfermedad fue erradicada de América del Norte, Europa y Australia.

Síntomas inespecíficos

Los síntomas suelen presentarse al cabo de una o dos semanas tras contraer la infección, e incluso más tarde, siendo bastante inespecíficos, hasta tal punto que pueden ser confundidos fácilmente con un cuadro viral simple, gripe o gastroenteritis.

Lo que determinará la gravedad de la infección y la aparición de unos síntomas u otros será el estado inmune de la paciente y el tipo de parásito responsable de dicha infección. Este cuadro clínico debería poner en alerta a quien lo padece, en especial si ha viajado a regiones tropicales.

Distribución mundial

La malaria es una enfermedad endémica en más de 90 países, principalmente en África y Asia (**Fig. 1**), donde vive aproximadamente el 40% de la población mundial. Se estima que la malaria afecta cada año a unos 500 millones de personas provocando la muerte a más de un millón y medio de los casos diagnosticados.

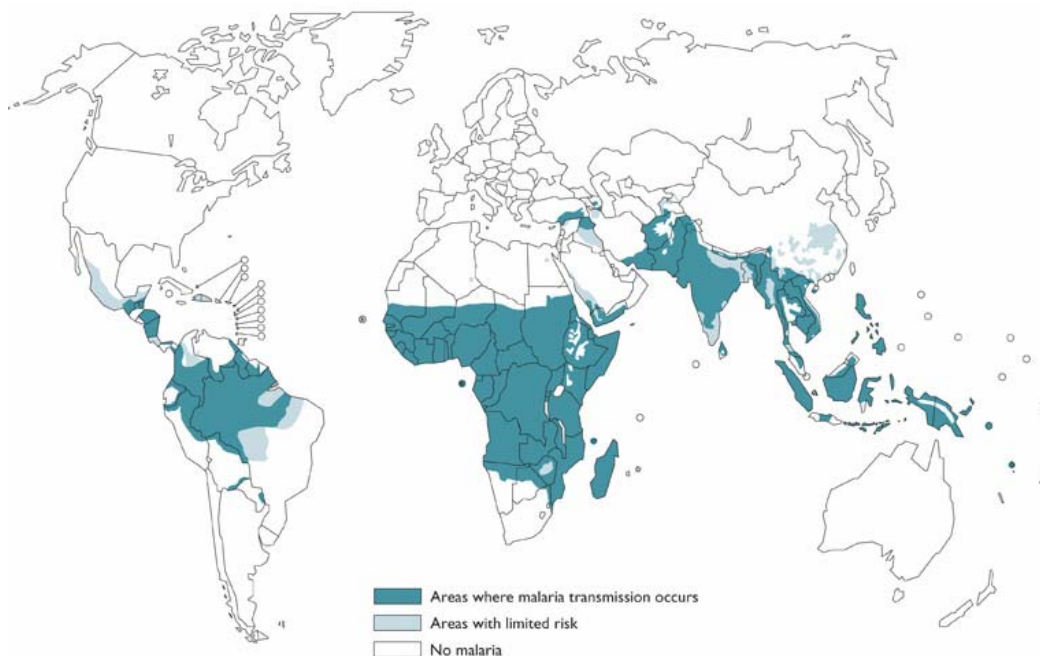


Figura 1. Mapa con la distribución global de la malaria

(Tomado de <http://www.eid.ac.cn/MirrorResources/1206/malaria.php.1.html>)

Los más vulnerables a la enfermedad son los niños y las mujeres embarazadas. La malaria afecta anualmente a muchos más individuos que otras enfermedades como el cáncer o el sida, pero parece que no constituye una prioridad puesto que afecta a los países más pobres.

Componentes del ciclo infectivo

El patógeno que provoca la malaria, *Plasmodium sp.*, es un protozoo con un ciclo vital muy complejo que requiere dos hospedadores: el hombre y un mosquito del género *Anopheles*. Se transmite de un hombre enfermo a un hombre sano mediante la picadura de este insecto.

Existen cuatro especies de parásitos causantes de esta enfermedad: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* y *Plasmodium ovale*. Las dos primeras se encuentran en África y Asia, siendo *Plasmodium falciparum* el responsable de la mayor parte de los casos más graves. *Plasmodium vivax* se encuentra en Asia, África, Oceanía, América y en los últimos años ha resurgido en la Europa del Este.

El parásito presenta en su ciclo de vida dos formas de reproducción: sexual (fase de esporozoito) y asexual (fase de merozoito) (**Fig. 2**). La reproducción sexual ocurre en el mosquito (hospedador definitivo), y la reproducción asexual en el hombre (hospedador intermediario).

El vector de la malaria humana es la hembra del mosquito *Anopheles*. *Anopheles* es un género de mosquito de la familia Culicidae que habita en prácticamente todo el mundo incluyendo Europa, África, Asia, América y Oceanía, con especial intensidad en las zonas templadas, tropicales y subtropicales. Hay aproximadamente 400 especies de este mosquito, de las cuales 50 transmiten cuatro especies diferentes de parásitos del género *Plasmodium* causantes de la malaria. La especie *Anopheles gambiae* es una de las mejor conocidas, porque trasmite el más peligroso, el *Plasmodium falciparum*.

El mosquito es un díptero que presenta una metamorfosis completa: huevo larva, pupa y adulto. Es en la etapa adulta, y sólo en el caso de las hembras, en la que el mosquito actúa de vector de la malaria. Las hembras requieren una ingesta de sangre para el desarrollo puesto que son insectos hematófagos. Durante dicha toma, los esporozoitos (formados por división múltiple a partir de un cigoto) que se desarrollan en las glándulas salivales del mosquito, pasan al hombre y parasitan a los hepatocitos (células del hígado). Tras varios minutos, los esporozoitos comienzan a dividirse asexualmente dando lugar a miles de merozoitos que se liberan al torrente circulatorio, donde infectan los glóbulos rojos causando la disgregación de las células y liberando más merozoitos. En ocasiones los merozoitos se convierten en gametocitos

masculinos y femeninos, que pueden ser ingeridos por otros mosquitos cuando se alimentan de sangre. En el interior del mosquito los gametocitos se convierten en gametos que tras la fecundación dan lugar a un nuevo cigoto que tras múltiples divisiones forman nuevos esporozoitos. La esperanza de vida del mosquito depende de la temperatura, humedad y también su capacidad para obtener con éxito sangre.

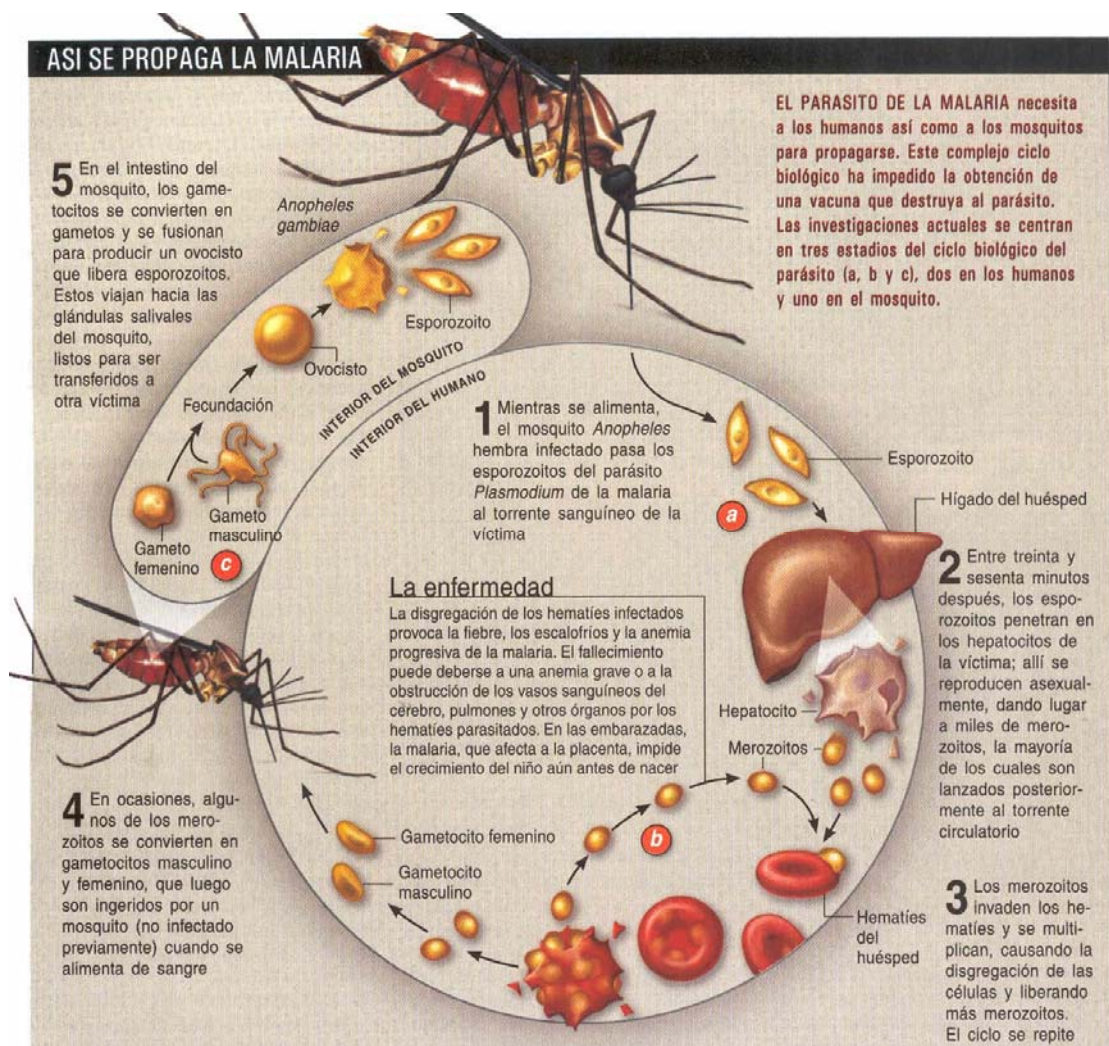


Figura 2. Esquema del ciclo vital del parásito

(Tomado de http://www.iesabastos.org/archivos/daniel_tomas/2bachillerato/malaria.jpg)

Vacunas contra la malaria

Una vacuna contra la malaria totalmente efectiva debe tener epítomos derivados de distintas proteínas que se encuentran en diferentes estados del parásito. Por lo tanto, debe incluir moléculas del esporocito capaces de inducir inmunidad bloqueando el acceso del parásito a las células hepáticas. La proteína anónima en relación con la trombospondina (TRAP) es una de ellas.

El desarrollo de una vacuna contra la malaria es un rompecabezas que todavía no se ha podido solucionar, debido a múltiples factores. *Plasmodium* presenta una miríada de antígenos que varían a lo largo de los diferentes estadios de su ciclo vital, así un anticuerpo desarrollado contra la fase inicial no protegerá contra las otras fases. El desarrollo de estas vacunas tiene la dificultad añadida de que no existen modelos animales adecuados para el estudio. Además, el coste medio de desarrollar una vacuna candidata se cifra alrededor de unos 500 millones de dólares, y el proceso para permitir su comercialización puede llegar a durar entre 10 y 12 años.

A pesar de estas enormes dificultades, existen suficientes datos para pensar que el desarrollo de una vacuna efectiva es factible. Para ello, se intentan desarrollar vacunas que reproduzcan la inmunidad adquirida que desarrollan los individuos de zonas endémicas.

La labor de Manuel Elkin Patarroyo

El primero en descubrir una vacuna sintética contra la malaria fue el investigador de origen colombiano Dr. Manuel Elkin Patarroyo. El nombre que se le dio a esa vacuna fue SPf66, sintetizada químicamente hace 21 años contra la malaria causada por *P. falciparum*, la cual tiene mayor prevalencia y letalidad. Se hicieron estudios básicos, preclínicos y clínicos, así como estudios de campo para determinar su eficacia protectora. La molécula SPf66, de 45 aminoácidos de longitud compuesta por secuencias aminoacídicas de tres proteínas de merozoito, entre las cuales están dos importantes proteínas de anclaje a superficie en el estado invasivo del parásito: las proteínas MSP-1 y CSP.

En los estudios preclínicos de la fase cero se usaron monos *Aotus sp.* de Atlanta y otros de la selva amazónica en Leticia (Colombia). Los monos fueron inmunizados con el polipéptido SPf66 y con dos de sus péptidos constituyentes. En las fases posteriores, el estudio se realizó con voluntarios y poblaciones mesoendémicas de diferentes partes del mundo, siendo los individuos tanto adultos como niños. Se aplicó un protocolo de inmunización variable con el fin de establecer el protocolo de vacunación más eficaz.

Tras analizar los resultados, vieron que en los estudios preclínicos en fase cero con monos: cuando los monos *Aotus* del Amazonas fueron inmunizados con SPf66, se inducían altos títulos de anticuerpos. Sin embargo, se obtuvieron resultados muy diferentes en los ensayos realizados en los monos de Atlanta, cuyos anticuerpos solo reconocían uno de los péptidos constituyentes de la vacuna. No se produjo la protección total contra el polipéptido en ninguno de los monos de Atlanta, mientras que en Leticia 3 de los 8 monos vacunados sí la adquirieron.

Los estudios llevados a cabo en las fases I, II y III (ver **Fig. 3**) mostraron que el polipéptido SPf66 producido en Colombia era seguro, inmunogénico y capaz de proteger al 35% de la población vacunada por un mínimo de dos años.

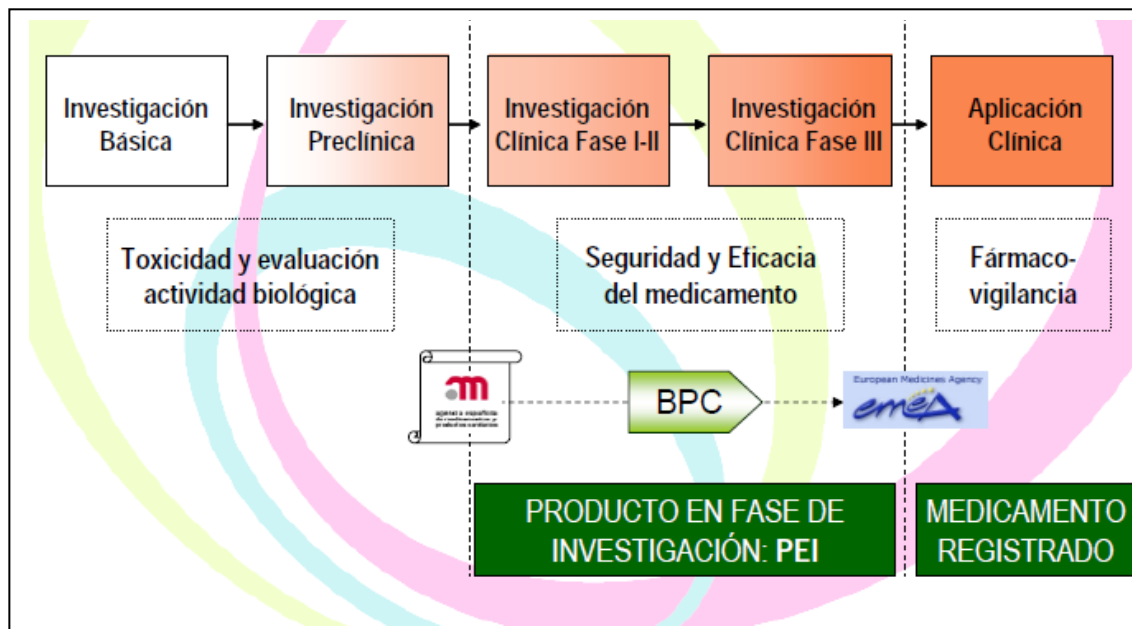


Figura 3. Fases en el desarrollo de un medicamento. Todas las fases de investigación clínica farmacológica se realizan bajo los parámetros de Buenas Prácticas Clínicas (BPC). (Tomado de www.espaciosaludinvestiga.es/jeecc/doc/descarga.php?f...pdf)

Por lo tanto, SPf66 fue la primera vacuna de subunidades, de varios componentes, multiestadio y sintética exitosa. A partir de este momento los laboratorios del Dr. Patarroyo se han dedicado a estudiar la vacuna con el objetivo de tener un 99,9% de efectividad en todos los casos.

Pedro Alonso: vacuna antimalárica RTS,S/AS02A

Un grupo de investigadores encabezados por el español Pedro Alonso dieron a conocer los alentadores resultados de un ensayo clínico de fase IIb realizado en Mozambique con una vacuna preeritrocítica contra la malaria. La vacuna antimalárica conocida como RTS,S/AS02A está dirigida contra las fases preeritrocitarias de *Plasmodium falciparum*; contra los esporozoitos y las formas asexuadas que se alojan en el hígado para evitar la liberación de merozoitos primarios hacia la sangre.

Sus dos componentes, RTS y S, se expresaron simultáneamente mediante técnicas de recombinación de ADN en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*.

El primero (RTS) es un polipéptido de cadena simple correspondiente a los aminoácidos 207-395 de la parte C-terminal de la proteína circunsporozoítica (CSP), que se fusionó al extremo amínico del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) del serotipo *adw*.

El segundo componente (S) es un polipéptido de 226 aminoácidos que corresponde también al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. Durante la purificación los dos polipéptidos se ensamblan espontáneamente y forman una partícula.

El adyuvante (sustancia que administrada con un antígeno, o previamente a este, aumenta la formación de anticuerpos) que se utilizó fue AS02A, una emulsión de aceite en agua, que tiene incorporado como inmunoestimulantes el monofosforil lípido A (MPL) y un derivado de saponina denominado QS21.

La formulación de los dos polipéptidos con el adyuvante AS02A estimuló altas concentraciones de anticuerpos contra la zona repetitiva de la proteína circunsporozoítica y desencadenó la respuesta celular de los linfocitos T auxiliares 1 caracterizada por su especificidad y por una elevada producción de interferón gamma. La finalidad de la vacuna es que tras la inmunización se evite que el esporozoito pueda sobrevivir y seguir desarrollándose en el hígado.

Ensayos realizados

Los ensayos iniciales de la vacuna RTS,S/AS02A se llevaron a cabo en Gambia sobre adultos voluntarios no inmunes demostrándose una protección del 41%. Posteriormente en este mismo país, se mostró que la vacuna era segura e inmunogénica tras realizar estudios en niños de 6 a 11 años y de 1 a 5 años, y se propuso hacer un estudio en fase I en Mozambique y en fase IIb para determinar su eficacia:

- Ensayo en fase I (Mozambique, 2001), fue un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado en 60 niños de 1 a 4 años para evaluar la seguridad, la reactogenicidad y la inmunogenicidad de la vacuna. Los resultados confirmaron que la vacuna era segura, tolerable e inmunógena.
- Ensayo en fase IIb (Mozambique, abril 2003), fue un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado en 2022 niños de 1 a 4 años, para evaluar la eficacia, la inmunogenicidad y la reactogenicidad de la vacuna. El objetivo primario de este estudio era evaluar la eficacia en los casos clínicos de malaria por *P. falciparum* a los seis meses de seguimiento.

Los resultados mostraron a los 6 meses de la vacunación una eficacia frente al primer episodio de malaria clínica del 29,9%, una eficacia frente a la primera infección del 45% y frente a la malaria grave del 57,7%.

Después de un seguimiento de 18 meses tras la tercera dosis, los pacientes seguían protegidos frente a la malaria clínica.

La Fase III del ensayo ya se ha puesto en marcha y comprende a 16.000 niños de 11 centros ubicados en 7 países africanos: Mozambique, Tanzania, Burkina Faso, Gabón, Ghana, Kenia y Malawi.

Otras vacunas

Vacunas de subunidades

a) Vacunas preeritrocíticas

La vacuna debe inducir una respuesta inmune capaz de inhibir el ciclo de maduración de esporozoitos, una vez que han invadido los hepatocitos. Este tipo de vacuna podría impedir la entrada de los esporozoitos en los eritrocitos o hematíes, y por lo tanto inhibir su desarrollo en merozoitos.

b) Vacunas eritrocíticas

Estas vacunas están diseñadas para generar una respuesta inmunitaria contra antígenos del estadio eritrocitario del parásito. Así, su función sería impedir la invasión de los hematíes por los merozoitos que provienen de la ruptura del esquizonte hepático, acelerar la eliminación de eritrocitos parasitados y prevenir su secuestro en la microvasculatura. Estas vacunas no impedirían la infección, pero disminuirían la gravedad.

c) Vacunas de bloqueo de transmisión

Su administración no beneficiaría al individuo vacunado en particular sino a la comunidad a la que éste pertenece. Esta vacuna tendría además la ventaja de no facilitar (al usar antígenos que se expresan en el mosquito y no en el ser humano) la aparición de cepas mutantes.

Vacunas de organismos enteros

Un enfoque posible es utilizar vacunas con todo el organismo que pueden ofrecer protección contra especies cruzadas y por lo tanto eludir la necesidad de incluir múltiples variantes alélicas.

El enfoque de usar el organismo total ha sido visto como no práctico debido a las dificultades percibidas en la generación de grandes cantidades de un producto estéril, eficaz. Sin embargo, los recientes avances en tecnología han hecho posible generar cantidades suficientes de esporozoitos de mosquitos para proteger contra la etapa eritrocítica de la malaria.

Otros tratamientos

El fármaco recetado y la duración del tratamiento dependen del tipo de malaria, el lugar donde se adquirió la infección, la edad y el grado de enfermedad. La droga se administra tanto de forma oral como intravenosa, dependiendo de la gravedad de la enfermedad. En algunos países se administran en forma de supositorios.

Por otro lado, la historia de los fármacos antimaláricos siempre ha estado marcada por la competición entre la evolución de parásitos resistentes al medicamento y la formulación de nuevos fármacos. En la actualidad, los expertos en medicamentos contra la malaria se están centrando en terapias que combinan derivados de artemisina con otros compuestos acompañantes, con el fin de evitar estas resistencias (ver **tabla 1**).

Tabla 1. Lista de fármacos más recetados

Fármacos	
Cloroquina (Aralen)	Doxiciclina (Doryx, Vibramicina, otros)
Sulfato de quinina (Qualaquin)	Medicamentos derivados de artemisina
Hidroxiclороquina (Plaquenil)	Halofantrina
Una combinación de sulfadoxina con pirimetamina (Fansidar)	Primaquina
Mefloquina (Lariam)	Una combinación de atovacuona con proguanilo (Malarona)

Bibliografía

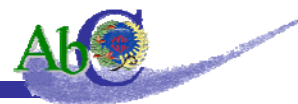
Ashleya, E., McGreadya, R., Prouxa, S., Nostena, F. 2006. Malaria. Travel Med. Infect. Dis. 4 (3-4):159-73.

Craig, A.G, Holder, A.A, Leroy, O.Y., Ventura. R.A. 2009. Malaria vaccines – how and when to proceed? Trends Parasitol. 25 (12):535-7.

Crawley, J., Nahlen, B. 2004. Prevention and treatment of malaria in young african children. Semin. Pediatr. Infect. Dis. 15 (3):169-80.



- Girard, M.P., Reedb, Z.H., Friede, M., Kieny, M.P. 2007. A review of human vaccine research and development: malaria. *Vaccine* 19; 25 (9):1567-80.
- Greenwood, B.M., Fidock, D.A., Kyle, D.E., Kappe, S.H., Alonso, P.L., Collins, F.H., Duffy, P.E. 2008. Malaria: progress, perils, and prospects for eradication. *J. Clin. Invest.* 118 (4):1266-76.
- Herrera, S., Corradin, G., Arévalo-Herrera, M. 2007. An update on the search for a *Plasmodium vivax* vaccine. *Trends Parasitol.* 23 (3):122-8.
- Matuschewski, K., Mueller, A.K. 2007. Vaccines against malaria – an update. *FEBS J.* 274 (18):4680-7.
- Pinzon-Charry, A., Anderson, V., McPhun, V., Wykes, M., Good, M.F. 2006. Malaria vaccines: New hope in old ideas. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies.* 3 (2):167-172.
- Targett, G.A. 2005. Malaria vaccines 1985–2005: a full circle? *Trends Parasitol.* 21 (11):499-503.
- Targett, G.A., Greenwood, B.M. 2008. Malaria vaccines and their potential role in the elimination of malaria. *Malar. J.* 11; 7 Suppl 1:S10.
- Todryk, S.M., Hill, A.V. 2007. Malaria vaccines: the stage we are at. *Nature Rev. Microbiol.* 5, 487–489.
- Tongren, J.E., Zavala, F., Roos, D.S., Riley, E.M. 2004. Malaria vaccines: if at first you don't succeed. *Trends Parasitol.* 20 (12):604-10.
- Torrades, S. 2001. La malaria y la controversia sobre su vacuna. *Offarm* 20: 140-3.
- Van Agtmael, M.A., Eggelte, T.A., Van Boxtel, C.J. 1999. Artemisinin drugs in the treatment of malaria: from medicinal herb to registered medication. *Trends Pharmacol Sci.* 20 (5):199-205.
- Winzeler, E.A. 2008. Malaria research in the post-genomic era. *Nature* 9; 455 (7214):751-6.
- Wykes, M., Good, M.F. 2007. A case for whole-parasite malaria vaccines. *Int. J. Parasitol.* 37 (7):705-12.



Páginas web consultadas

- <http://www.digherbs.com/malaria-treatment.html>
<http://unabmalaria.blogspot.com/>
<http://www.mayoclinic.com/health/malaria/DS00475/DSECTION=treatments-and-drugs>
<http://www.nature.com/nature/journal/v439/n7079/full/439926b.html>
http://www.wwhd.org/mosquito_facts.htm
http://www.digesa.minsa.gob.pe/pw_desb/vectores/anopheles.asp
http://www.uprm.edu/biology/profs/acostaj/3021/proto_files/frame.htm
http://www.comunidadsmart.com/tematicos_detalle.php?id=144
<http://www.anlis.gov.ar/inst/consulta/infecciosas/malaria/malaria.htm>
http://herenciageneticayenfermedad.blogspot.com/2009_04_01_archive.html
<http://www.path.org/vaccinresources/details.php?i=747>
<http://www.svmfyc.org/Grupos/Publicaciones/XJornadas/JPuig.pdf>
<http://www.biochem.umass.edu/garman/index.html>
<http://www-cryst.bioc.cam.ac.uk/groups/higgins>