

Tema de reflexión

¿Qué es lo que resulta tan interesante de los gusanos parásitos?*Klaus Brehm¹¹ Instituto de Higiene y Microbiología, Universidad de Würzburg, Alemania.

*Publicado en Gaceta Biomédicas Año 11 No. 4, 2006 pp. ,13

Actualmente, más de un tercio de la población mundial sufre de infecciones causadas por helmintos (gusanos) parásitos. Las enfermedades pueden ser devastadoras, como la esquistosomiasis que conduce a la fibrosis hepática, la filariasis que causa extremidades grotescamente inflamadas (elefantiasis) o la neurocisticercosis, en la que la larva de *Taenia solium* se aloja en el cerebro de la persona infectada. El ataque de estas enfermedades mediante la vacunación y la quimioterapia es uno de los objetivos de la investigación biomédica. Sin embargo, hay algunos aspectos adicionales de los gusanos parásitos que nos deberían interesar. Típicamente, los gusanos parásitos residen dentro del hospedero durante años o décadas sin ser eliminados por el sistema inmune. En algunos casos, el parásito se comporta como si fuera un órgano trasplantado, que vive y crece durante años sin que el hospedero lo detecte. Si pudiéramos entender cómo logran esto los gusanos parásitos, podríamos utilizar sus estrategias para mejorar nuestros métodos de trasplante. Más aún, algunos grupos de helmintos parásitos, como los céstodos (tenias), tienen larvas que se reproducen asexualmente y que constituyen un tejido inmortal capaz de regeneración casi eterna. El estudio de sus formas particulares de regulación y diferenciación celular nos revelaría mucho más sobre la regeneración de nuestro propio cuerpo que lo que lograríamos aprender si estudiamos a otros vertebrados cercanamente relacionados, que sólo tienen capacidad limitada de regeneración.

Por lo tanto, existen razones claras para que los investigadores pongan atención en los helmintos. Y aquí comienzan los problemas, pues en contraste con otros agentes infecciosos, como las bien estudiadas bacterias, los virus, hongos y protozoarios, los helmintos son organismos multicelulares altamente complejos, con entre 15 y 20 mil genes. Un problema aún mayor es la dificultad de cultivar helmintos en condiciones de laboratorio (*in vitro*), lo que es un prerrequisito necesario para llevar a cabo investigación molecular. Los helmintos están altamente adaptados a sus hospederos y muestran requerimientos nutricionales complejos que no se pueden reproducir fácilmente en el laboratorio. Sólo se ha logrado el cultivo *in vitro* de algunos helmintos. Uno de

ellos es la tenia *Echinococcus multilocularis* que parasita al zorro y lo hemos utilizado como modelo para estudiar las infecciones por helmintos a nivel molecular. Aunque *E. multilocularis* causa pocas infecciones a nivel mundial, muestra todos los aspectos interesantes de los parásitos mencionados anteriormente. Su estado larvario, el metacéstodo, causa una de las parasitosis más peligrosas que conocemos, (la echinococosis alveolar), por su crecimiento penetrante, tipo tumor, en el hígado del hospedero. El metacéstodo reside en el hígado durante años o décadas sin ser descubierto por el paciente (hasta que ya es demasiado tarde) lo que seguramente se debe a mecanismos sofisticados que desarrolla el parásito para evadir al sistema inmune. Finalmente, la etapa larvaria muestra gran capacidad de regeneración. Estas características hacen interesante el estudio de *E. multilocularis*.

Estamos estudiando al parásito con tres estrategias distintas. Primera, proyectos genómicos, transcriptómicos y proteómicos para estudiar los genes del parásito y sus proteínas. Estas investigaciones no se han completado pero ya han mostrado que *E. multilocularis* está cercanamente relacionado con los humanos. Muchos de los factores que se utilizan en el cuerpo humano para el desarrollo, la comunicación intercelular, el funcionamiento celular y otros, se presentan en el parásito de manera muy similar (después de todo los gusanos son animales como nosotros). Segundo, sistemas de cultivo *in vitro* en los que podemos estudiar, mediante métodos moleculares, la influencia de factores del hospedero sobre el crecimiento y desarrollo del parásito. Estas investigaciones han mostrado que hormonas como la insulina, el factor epidérmico de crecimiento (EGF) o la proteína 2 morfogenética del hueso (BMP2), esto es, factores que utiliza nuestro cuerpo para la comunicación intercelular, pueden afectar el desarrollo del metacéstodo. Considerando que estas hormonas y sus respectivos receptores aparecieron muy temprano en la evolución animal (las esponjas se comunican por medio de estas moléculas), supusimos que el parásito puede utilizar sus propios receptores de insulina, EGF y BMP para percibir las hormonas del hospedero. Después de caracterizar a los respectivos receptores y sus cascadas de señalización en *E. multilocularis*, pudimos demostrar que esto es, en efecto, cier-

to. En los tres casos, la hormona correspondiente del hospedero pudo estimular al receptor evolutivamente conservado del parásito. Esto indica que las células del parásito y del hospedero se “comunican” entre sí durante la infección. Por medio de esta comunicación, el parásito podría, por ejemplo, “encontrar el camino” dentro del huésped. Además, si el parásito está secretando este tipo de hormonas –y algunas de ellas están claramente presentes en el metacéstodo– las puede usar para estimular a los receptores correspondientes en el hospedero y, de esa manera, alterar, por ejemplo, la respuesta inmune. Estos estudios, que se están llevando a cabo actualmente, se realizan tanto *in vitro* como *in vivo*. Aunque todavía quedan muchas preguntas, se puede deducir de los datos actuales de *E. multilocularis* y otros helmintos, que la comunicación hospedero-parásito por medio de sistemas de señales conservados evolutivamente podría ser una de las peculiaridades de las infecciones por helmintos.

Una tercera estrategia de estudio es el establecimiento de líneas celulares del parásito y de métodos para manipu-

lar genéticamente al metacéstodo. Aunque nuestros primeros intentos son prometedores, todavía tenemos mucho camino por andar antes de que se pueda obtener un parásito completamente transgénico. Sin embargo, éste es uno de los puntos más importantes en la investigación sobre helmintos parásitos, ya que sin las técnicas para la obtención de transgénicos, nunca podremos estudiar las verdaderas funciones de todos los genes que estamos caracterizando en nuestros distintos proyectos de secuenciación del genoma de los helmintos.

En conclusión, los parásitos helmintos (céstodos, tremátodos y nemátodos) son mucho más interesantes para las ciencias biológicas de lo que en general se acepta. En los últimos años, se han logrado avances significativos en su caracterización molecular, su cultivo en el laboratorio y su manipulación genética, de tal manera que la edad de oro de la helminología molecular está a punto de llegar. Lo que necesitamos ahora son científicos jóvenes y entusiastas que nos acompañen en este campo de estudio.

