

Una vía rápida para desarrollar resistencia a antimaláricos

El parásito 'P. falciparum' puede desarrollar resistencia a fármacos mediante cambios epigenéticos en los genes clag3

Barcelona, 4 de marzo, 2019.- Se piensa que la resistencia a fármacos antimaláricos se debe principalmente a cambios en el genoma del parásito. Sin embargo, *P. falciparum* también puede desarrollar resistencia como resultado de cambios epigenéticos (es decir, cambios en la expresión de genes que no implican alteraciones en la secuencia del ADN), según un nuevo estudio liderado por ISGlobal, centro impulsado por “la Caixa” y el Instituto de Medicina Tropical (ITM) de Amberes. Esto es problemático, ya que la aparición de resistencias por cambios epigenéticos puede ocurrir rápidamente, incluso en el curso de una misma infección.

P. falciparum, el parásito de la malaria más letal, ha desarrollado resistencia a todos los medicamentos, incluyendo el tratamiento de primera línea a base de artemisinina. El principal mecanismo por el cual el parásito adquiere resistencia a los fármacos es mediante cambios en su genoma. Sin embargo, un equipo liderado por Alfred Cortés (ISGlobal) y Anna Rosanas-Urgell (ITM) exploró el rol de la epigenética en la resistencia a antimaláricos. Se fijaron particularmente en dos genes del parásito – *clag3.1* y *clag3.2* – cuya expresión se regula por mecanismos epigenéticos y que determinan la actividad de un canal (llamado PSAC por sus siglas en inglés) que regula la entrada de nutrientes y otras moléculas en glóbulos rojos infectados por el parásito. Previamente, Cortés y su equipo habían demostrado que cambios en la expresión de *clag3* resultaban en cambios en la permeabilidad de PSAC y una mayor resistencia a compuestos tóxicos para el parásito.

En este estudio, el equipo de investigación se preguntó si otros antimaláricos necesitan la expresión de *clag3* para actuar sobre su diana intracelular y que por lo tanto pudieran estar sujetos a resistencias por mecanismos epigenéticos. Encontraron que ciertos compuestos como las sales de tiazol T3 y T16 necesitan la expresión de los genes *clag3* para penetrar en los glóbulos rojos infectados. Además, demostraron que las poblaciones de *P. falciparum* pueden desarrollar resistencia a estos compuestos mediante la selección de parásitos que han reducido la expresión de ambos genes. En cambio, otros compuestos como la doxiciclina, azitromicina o lumefantrina, que se cree penetran usando otras vías de transporte, no necesitan la expresión de *clag3* para ejercer su actividad antimalárica.

“Estos resultados muestran que *P. falciparum* puede desarrollar resistencia a ciertos compuestos antimaláricos mediante cambios epigenéticos en la expresión de los genes *clag3*,” explica Sofia Mira, co-primera autora del estudio junto con Anastasia Pickford y Nuria Rovira. “Estos resultados son muy relevantes para el desarrollo de fármacos, ya que la resistencia por mecanismos epigenéticos puede surgir rápidamente, incluso en el curso de una misma infección,” añade Cortés. “Es también un fenómeno fácilmente reversible, lo cual provee al parásito un nivel de plasticidad extraordinario.”

Referencia

Mira-Martínez S, Pickford AK, Rovira-Graells N, Guetens P, Tintó-Font E, Cortés A, Rosanas-Urgell A. Identification of antimalarial compounds that require CLAG3 for their uptake by *P. falciparum*-infected erythrocytes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Feb 19. doi: 10.1128/AAC.00052-19

Sobre ISGlobal

El Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal) es el fruto de una innovadora alianza entre "la Caixa" e instituciones académicas y gubernamentales para contribuir al esfuerzo de la comunidad internacional con el objetivo de afrontar los retos de la salud en un mundo globalizado. ISGlobal consolida un nodo de excelencia basado en la investigación y la asistencia médica que tiene su origen en los ámbitos hospitalario (Hospital Clínic y Parc de Salut MAR) y académico (Universidad de Barcelona y Universitat Pompeu Fabra). Su modelo de trabajo apuesta por la traslación del conocimiento generado por la ciencia a través de las áreas de Formación y Análisis y Desarrollo Global. ISGlobal es miembro del Programa CERCA de la Generalitat de Catalunya.

Prensa ISGlobal

Beatriz Fiestas

beatriz.fiestas@isglobal.org

93 227 1816 / 669 877850

Adelaida Sarukhan

adelaida.sarukhan@isglobal.org

93 227 1816

Una iniciativa de:

