

DERECK HARPER NARCIA

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

“SUPERNOTA PLASMODIUM”

MEDICINA HUMANA

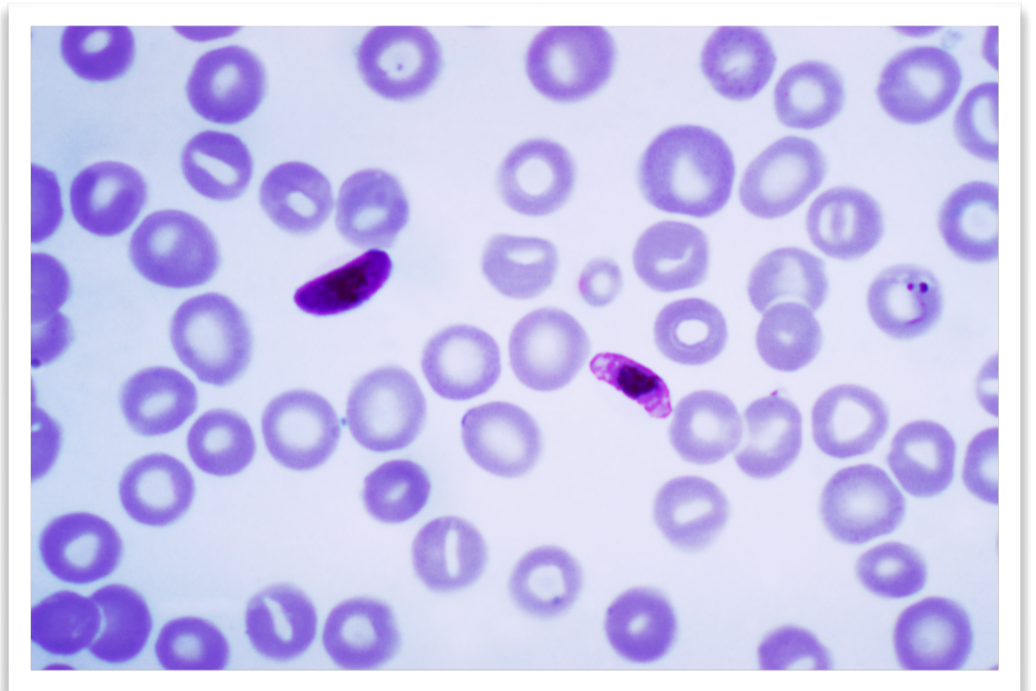
TUXTLA GUTIERREZ CHIAPAS,
ENFERMEDADES INFECCIOSAS
DR: SAUL PERAZA MARIN
FECHA: 2 DE JULIO DEL 2023

PLASMODIUM

PLASMODIUM Y SU CICLOVITAL

Los parásitos Plasmodium pertenecen al grupo Apicomplexa de protozoos, en el que se incluyen otros patógenos como los géneros Babesia, Toxoplasma y Cryptosporidium. El grupo Apicomplexa se caracteriza morfológicamente por la presencia de un complejo especializado de orgánulos apicales (micronemas, roptrias y granulos densos) implicados en la invasión de la célula huésped.

Hay cuatro especies de Plasmodium que son clasificadas como parásitos de la malaria humana: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. Además, algunos parásitos de la malaria correspondientes a otros primates (p. ej. *P. knowlesi*, *P. cynomolgi* y *P. simium*) también pueden infectar de manera infrecuente al ser humano en condiciones naturales. Así, tras el reconocimiento reciente de la elevada frecuencia de las infecciones humanas causadas por *P. knowlesi* (un patógeno natural de los macacos), se ha propuesto que este parásito es un



«quinto parásito de la malaria humana», responsable de una morbilidad y una mortalidad significativas en Malasia. En 1880, Alphonse Laveran observó por primera vez la presencia de parásitos de la malaria en una muestra de sangre humana, incluyendo la exflagelación de los microgametos que generalmente se originan en el mosquito. Finalmente, se estableció que los parásitos del torrente sanguíneo se reproducen por mecanismos asexuales en el estado haploide. Durante el desarrollo eritrocitario, una minoría de parásitos muestran un cambio hacia formas sexuales a través de mecanismos poco conocidos: los gametocitos masculino y femenino. Éstas son las formas que ingieren los mosquitos Anopheles y que infectan a los mismos, tal como demostraron Ronald Ross y Battista Grassi en la década de los noventa del siglo XIX. Los gametocitos se originan en el ciclo humano de la malaria y se transforman en el estómago del mosquito vector en forma de gametos masculinos y femeninos que se fertilizan entre sí formando cigotos diploides que, a su vez, se diferencian hacia oocinetos y se localizan en el interior de la pared del intestino medio del mosquito. Cada oocineto da lugar a un ooquiste carente de esporocistos que contiene hasta 1.000 esporozoítos libres en su interior que salen hacia el exterior y son transportados por la hemolinfa del insecto hasta sus glándulas salivales. Estos procesos en el mosquito requieren un período de incubación de aproximadamente 1-2 semanas.

Los mosquitos inyectan los esporozoítos al ser humano mientras perforan la dermis en preparación de la ingesta de sangre. Shortt y Garnham demostraron en 1948 que los esporozoítos deben invadir en primer lugar los hepatocitos para replicarse en los mismos

antes de que se puedan diferenciar hacia merozoítos capaces de iniciar el ciclo intraeritrocitario. Los esporozoítos inyectados tardan típicamente varias horas en atravesar los tejidos dérmicos y en migrar a través de las barreras celulares del huésped antes de alcanzar los sistemas sanguíneo y linfático, y de ser transportados hasta el hígado. Un motor molecular localizado entre la membrana plasmática del esporozoíto y un complejo doble de la membrana interna facilitan la motilidad para este trayecto, al tiempo que las



shutterstock.com · 1055341061

proteínas de la superficie del esporozoíto relacionadas con este motor molecular proporcionan la tracción necesaria para que el parásito pueda atravesar las barreras tisulares en sus procesos de tránsito e invasión.

La invasión de los hepatocitos por parte de los esporozoítos tiene lugar a través de una serie coordinada de pasos que incluyen el contacto con la célula huésped, los acontecimientos de señal con descarga de calcio, la liberación de los ligandos y de las moléculas de procesamiento a partir de orgánulos del complejo apical del esporozoíto, y la entrada activa del esporozoíto en una vacuola parasitófora inducida en el cito plasma del hepatocito. La molécula tetraspanina CD81 del huésped es importante para la entrada de los esporozoítos en los hepatocitos. En dos estudios recientes se ha demostrado que el receptor de la fagocitosis tipo 1 clase B SR-B1, un correceptor conocido con el antígeno CD81 para la invasión de los hepatocitos por parte del virus de la hepatitis C (VHC), también facilita la infección de los hepatocitos por Plasmodium. Una posible función de SR-B1 es la organización de CD81 en microdominios enriquecidos con tetraspanina, que son áreas de membrana preferentes para la entrada de los esporozoítos. Dado que SR-B1 es vital para la provisión de colesterol al hepatocito a través de la captación de los ásteres HDL-colesterol, su utilización por parte de Plasmodium y del VHC representa una selección evolutiva segura del mecanismo de invasión por parte de estos patógenos. La función de SR-B1 en la captación de los ásteres de HDL colesterol y la activación del transportador de los ácidos grasos hepáticos L-FABP también facilitan los requerimientos de transformación y crecimiento del parásito en el interior del hepatocito.

Los hepatocitos individuales infectados permiten el desarrollo de 10.000-30.000 merozoítos, un proceso que no se acompaña de síntomas. Todos los parásitos *P. falciparum* y *P. malariae* completan su ciclo vital en aproximadamente 1-2 semanas. La fase hepática de *P. vivax* y *P. ovale* también puede aparecer rápidamente, o bien en estos parásitos puede

permanecer en una fase latente en forma de hipnozoítos en el hígado durante meses o años antes de dar lugar a recidivas de la malaria.

Una vez que un merozoíto egresa por la actividad de proteasa de su hepatocito del huésped (o del eritrocito del huésped en el ciclo del torrente sanguíneo), se mueve de forma laxa a un eritrocito no infectado y después se reorienta de manera que su extremo apical queda enfrentado a la superficie celular. Después, el merozoíto se introduce en el eritrocito a través de una unión densamente electrónica y con forma de anillo que se desplaza desde el extremo anterior al posterior del merozoíto por efecto de un motor de Actina-miosina. Una cubierta de membrana invaginada rodea al merozoíto cuando entra en el eritrocito, formando la vacuola parasitófora una vez que finaliza la invasión. Estos pasos de la invasión están facilitados por una serie de acontecimientos de señal celulares, por la migración dependiente de la energía y por la descarga del contenido de las roptrias, los micronemas, los granulos densos y quizá otros elementos apicales. En la infección por *P. falciparum* este proceso de invasión puede estar facilitado por múltiples interacciones diferentes entre las moléculas del parásito y las moléculas de la superficie del eritrocito, tales como las glucoforinas. Recientemente, se ha demostrado el papel esencial de una interacción ligando-receptor entre la proteína RH5 de *P. falciparum* (PfRH5) y el antígeno Ok de grupo sanguíneo, basigin⁴⁰. Una serie de estudios han establecido también la dependencia de los merozoítos de *P. vivax* de la interacción con el antígeno Duffy del eritrocito receptor de quimiocinas (DARC), pero este puede no ser un requerimiento absoluto considerando que *P. vivax* infecta a individuos DARC-negativos, por ejemplo en Madagascar. En el interior del eritrocito aparecen merozoítos que se desarrollan en trofozoítos anillados y, más adelante, en esquizontes a las 48 horas (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*) o a las 72 horas (*P. malariae*). Tras la rotura de la membrana celular del huésped por digestión enzimática, se liberan de 24 a 32 merozoítos hacia el torrente sanguíneo, cada uno de los cuales puede infectar a un nuevo eritrocito. Los ciclos de invasión y crecimiento en el interior de los eritrocitos dan lugar a una biomasa de parásitos que aumenta rápidamente, causando fiebre y provocando procesos patológicos como pérdida de eritrocitos (anemia) y secuestro de los eritrocitos infectados en los lechos microvasculares (malaria cerebral).

FISIOPATOLOGIA

La malaria es una enfermedad febril aguda que a menudo, aunque no siempre, cursa con la aparición de los episodios paroxísticos clásicos:

escalofríos seguidos de picos febriles de hasta 40°C después, sudoración profusa que en última instancia induce fatiga extrema y sueño. Los episodios paroxísticos duran varias horas, pueden aparecer con una periodicidad irregular que coincide con la rotura sincrónica de los esquizontes sanguíneos, pueden alternar con períodos relativamente asintomáticos y se asocian a concentraciones elevadas de factor de necrosis tumoral (TNF). Los paroxismos pueden aparecer en ciclos de 24 horas, tercianos de 48 horas o en ciclos cuartanos de 72 horas, aunque también pueden adoptar patrones más complicados⁴⁵. El TNF se puede originar en los macrófagos estimulados por residuos glucosil fosfatidilinositol o por otras sustancias liberadas tras la ruptura del esquizonte.

La malaria puede ser un proceso agudo, grave y doloroso, aunque en ocasiones es un cuadro de evolución lenta y asintomático. En África, predispone a los niños a la bacteriemia incrementa la morbilidad y la mortalidad asociadas a otras enfermedades debido a que constituye una sobrecarga importante para los órganos y sistemas del paciente y a que se acompaña de deshidratación, anemia y un cierto grado de inmunosupresión. La malaria es una enfermedad terriblemente debilitante e impide el desarrollo económico debido a sus efectos adversos sobre la fecundidad, el crecimiento poblacional, el ahorro y la inversión, la productividad laboral, el absentismo, la mortalidad prematura y los costes asistenciales. Se ha estimado que un único episodio de malaria da lugar a la pérdida de 5 a 20 días de trabajo, de manera que una familia de agricultores en la que aparece la malaria puede tener una productividad hasta un 60% menor que una familia sin malaria.