


Juan Pedro Laclette, Raúl J. Bobes y Julio César Carrero



La era posgenómica en el estudio de los helmintos

Los estudios genómicos de helmintos han llevado a la apertura de investigaciones en diversos campos, ahora conocidos como posgenómicos; entre ellos, la transcriptómica, genómica funcional, proteómica, metabolómica e interactómica. Se inicia una etapa de estudios integrales de los helmintos, que incluye la identificación de nuevos blancos para el diagnóstico, así como de nuevos fármacos.



Proyecto
Genoma
T. solium




Genómica de los parásitos helmintos

Los helmintos son gusanos parásitos que durante su ciclo de vida tienen uno o varios hospederos intermediarios y definitivos. Son animales invertebrados de cuerpo alargado con simetría bilateral. Algunos miden unos centímetros y otros, varios metros. Los helmintos incluyen diversos grupos: platelmintos, nematodos y anélidos; entre éstos, los parásitos más importantes que afectan la salud humana y animal son los platelmintos y los nematodos.

El estudio integral de los seres vivos –que se ha denominado ciencias “ómicas” (genómica, proteómica, transcriptómica, etc.)– ha sido posible gracias al impacto reciente del desarrollo de las técnicas en biología molecular. Tanto el costo como la capacidad de secuenciación del ADN, ARN y proteínas han sufrido transformaciones que hubieran sido difíciles de imaginar hace poco más de una década. No menos importantes son los avances en nanotecnología e informática, que han transformado nuestro modo de vida en todo el planeta y también han influido en el desarrollo de las ciencias genómicas, gracias a la capacidad de generación, almacenamiento y análisis de las secuencias. Una nueva rama de la ciencia llamada bioinformática ha permitido el surgimiento de bases de datos públicas que han sinergizado toda la investigación de los seres vivos.

Haciendo un poco de historia, a partir del año 1990 inició el Proyecto del Genoma Humano, financiado por el gobierno de Estados Unidos y liderado por Francis Collins. En 2001 se publicó el primer borrador de la secuencia del genoma del ser humano, y finalmente se terminó de secuenciar un año después. Los avances actuales en la secuenciación del ADN se deben a una revolución tecnológica a partir de 2004, producto de nuevas técnicas de secuenciación masiva que permitieron abaratar los costos de manera importante, además de aumentar el número de lecturas de ADN en muy poco tiempo. Esto incrementó el interés y la posibilidad de la comunidad científica a nivel mundial para adentrarse en el estudio de la genómica. Por ejemplo, el costo actual para secuenciar el genoma propio —el de cualquiera de nosotros— es de alrededor de \$11 000 dólares estadounidenses, y se estima que pronto será menor.

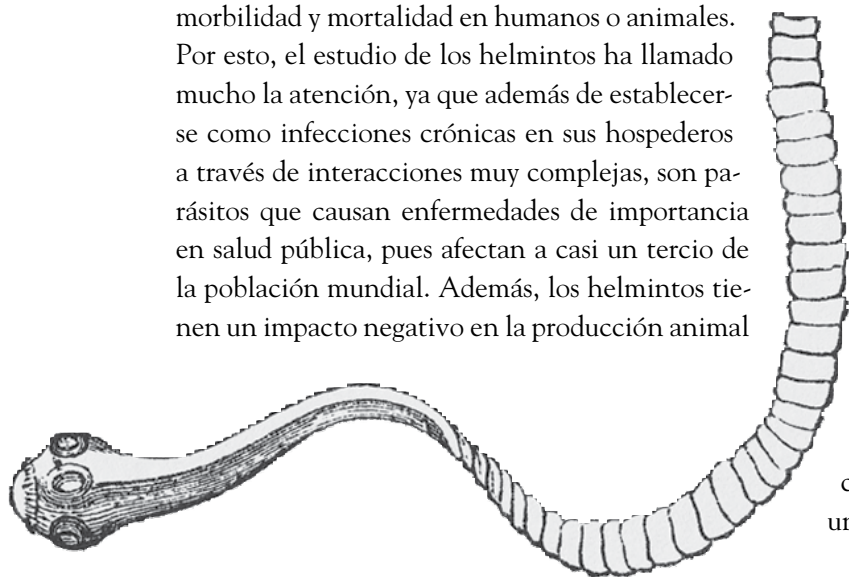
Bases biológicas de las enfermedades

 Una de las aplicaciones más importantes de la genómica es el estudio de las bases biológicas de las enfermedades. Para el caso de las enfermedades infecciosas, se estudian las características que definen a un agente patógeno, con la finalidad última de controlar su transmisión. También existe un gran interés en el estudio genómico de los parásitos, organismos que han convivido con sus hospederos desde hace millones de años y que pueden ocasionar enfermedades graves con un alto porcentaje de morbilidad y mortalidad en humanos o animales. Por esto, el estudio de los helmintos ha llamado mucho la atención, ya que además de establecerse como infecciones crónicas en sus hospederos a través de interacciones muy complejas, son parásitos que causan enfermedades de importancia en salud pública, pues afectan a casi un tercio de la población mundial. Además, los helmintos tienen un impacto negativo en la producción animal

y agrícola: merman los recursos alimentarios. A pesar de ello, algunas de las enfermedades causadas por los helmintos son consideradas como desatendidas u olvidadas (NTD, por sus siglas en inglés: Neglected Tropical Diseases).

La era genómica y posgenómica contribuyen a entender la intimidad de la interacción molecular de estos parásitos con sus hospederos. Dentro de los proyectos genómicos de helmintos se han secuenciado alrededor de 94 genomas, incluyendo a parásitos de importancia en la salud humana, como los nematodos *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Trichinella spiralis* y *Brugia malayi*; trematodos como *Schistosoma mansoni* y *Fasciola hepatica*; y cestodos como *Echinococcus multilocularis*, *E. granulosus*, *Hymenolepis microstoma* y *Taenia solium*. En particular, el genoma de estos cuatro cestodos fue reportado recientemente por investigadores de varios países, entre los que se encuentra un importante grupo de científicos mexicanos pertenecientes a la Universidad Nacional Autónoma de México, conocido como Consorcio para el Estudio del Genoma de *Taenia solium*. Derivado de estos proyectos genómicos, se están llevando a cabo esfuerzos internacionales para el estudio a gran escala de los helmintos, como la iniciativa para caracterizar 50 de estos parásitos liderada por el Wellcome Trust Sanger Institute, en el Reino Unido. La idea es aportar a la comunidad científica internacional una herramienta de acceso rápido a las bases de datos de los genomas del subconjunto de los helmintos, que incluyen patógenos humanos, como tricocéfalos, oxiuros, esquistosomas y tenias; esto serviría como referencia de alta calidad para hacer búsquedas de genes y estudios comparativos.

Asimismo, el conocimiento del genoma de estos organismos ha permitido profundizar en las bases moleculares y los mecanismos subyacentes a la especificidad de los helmintos con sus hospederos, para un mejor entendimiento de su metabolismo y fisiología. Todos los estudios genómicos han confirmado la reducción, a su mínima expresión, de muchas de las vías metabólicas y de síntesis de los helmintos, lo que pone en evidencia que a lo largo de la evolución se ha generado una dependencia en estos organismos para con sus



hospederos, lo cual refuerza el concepto establecido de lo que es un “organismo parásito”.

Un ejemplo clásico es el de *T. solium*, conocida comúnmente como lombriz solitaria, un parásito que carece de las vías necesarias para sintetizar aminoácidos y ácidos grasos, pero que es capaz de adquirir y metabolizar los aminoácidos y ácidos grasos del hospedero. Sin embargo, el parásito ha conservado toda la maquinaria enzimática necesaria para la síntesis de glucosa, de ácidos nucleicos y para la transcripción, entre otros procesos fundamentales de los seres vivos. Asimismo, se han identificado moléculas inmunomoduladoras y otras relacionadas con el proceso de invasión y con la migración, mismos que le permiten al parásito controlar la respuesta inmune del hospedero y alojarse en los diferentes tejidos y órganos por los que tiene **tropismo**. Otro aspecto impulsado por el estudio del genoma de los parásitos helmintos es la manipulación genética de los mismos, lo que permitiría expresar genes **heterólogos** utilizando a los parásitos como vectores, así como evaluar la función de una proteína dada a través del silenciamiento de genes.

Por otro lado, el estudio integrado de los seres vivos a través de las herramientas posgenómicas (transcriptómica, genómica funcional, proteómica, metabolómica e interactómica) ha resultado de gran utilidad en la identificación de nuevos **blancos** para el desarrollo de vacunas, así como de nuevos fármacos y mejores herramientas de diagnóstico, que coadyuven al tratamiento y control de las enfermedades parasitarias. Además de lo anterior, en la **proteómica** se han estudiado diferentes aspectos, como el patrón de proteínas que expresa el parásito en sus diferentes etapas del ciclo de vida, el intercambio dinámico de proteínas con el hospedero que lleva a la manipulación por el parásito de su sistema inmune, así como

las proteínas asociadas con migración y tropismo por tejidos. Todo esto actualmente contribuye a generar nuevo conocimiento sobre el metabolismo y la fisiología de estos organismos y ayuda a entender las bases moleculares de la relación hospedero-parásito.

Como se puede apreciar, los resultados obtenidos de un proyecto genómico son de utilidad para la comunidad biomédica nacional e internacional en las áreas de biología, clínica, farmacología, genómica y proteómica. Estos esfuerzos son una fuente de innumerables investigaciones que contribuirán al desarrollo de nuevos métodos para combatir a los parásitos.

Juan Pedro Lacleste es biólogo, doctor en Investigación Biomédica Básica. Coordinador de Estudios de Posgrado de la UNAM. Es Investigador Titular C definitivo, PRIDE D, SNI III; miembro de la Academia Nacional de Medicina y la Academia Mexicana de Ciencias. Investigación en cisticercosis causada por *Taenia solium* y amibiasis causada por *Entamoeba histolytica*.
lacleste@biomedicas.unam.mx

Raúl J. Bobes es microbiólogo, maestro en Ciencias Biológicas y doctor en Biomedicina Molecular. Es Investigador Titular A definitivo, PRIDE C, SNI II. Investigación en cisticercosis causada por *Taenia solium*.
rbobes@biomedicas.unam.mx

Julio César Carrero es bioanalista, con maestría y doctorado en Investigación Biomédica Básica. Investigador Titular B definitivo, PRIDE D, SNI II; miembro de la Academia Mexicana de Ciencias. Investigación en amibiasis causada por *Entamoeba histolytica*.
carrero@biomedicas.unam.mx

Tropismo

Movimiento o dirección bajo un estímulo externo. En el caso de un organismo patógeno, se refiere a la capacidad de dirigirse hacia determinados tejidos u órganos. Por ejemplo, *T. solium* tiene tropismo por diferentes órganos: sistema nervioso central y músculo esquelético, entre otros.

Heterólogo

Todo aquello derivado o procedente de una especie distinta a la especie de referencia. Por ejemplo, se dice que un ADN es heterólogo cuando procede de una especie diferente a la que se va a introducir.

Blanco

Se refiere a una molécula, célula u órgano hacia la cual se dirige una determinada acción.

Proteómica

Ciencia de reciente surgimiento que se dedica al estudio integral del conjunto de proteínas expresadas en una célula, un tejido, órgano u organismo.