

UN BRI DE CIÈNCIA

Ep 9. La malària i el seu complex camí cap a l'eliminació, amb Carmen Fernández

MÚSICA

La malària. Una malaltia infecciosa de la qual potser ja no es parla tant, però que continua tenint un gran impacte a escala mundial.

Segons l'Organització Mundial de la Salut, el 2023 hi va haver uns 260 milions d'afectats i 600.000 morts.

Tot i els esforços per combatre aquesta malaltia, els casos han crescut després de la pandèmia de la COVID.

Serà possible aconseguir la seva erradicació tal i com es proposava fa uns anys?

CARMEN *Realmente, con las herramientas que tenemos actuales, va a ser imposible erradicar malaria, porque erradicar significa que no exista ninguna transmisión más ~~en~~ a nivel mundial y que el parásito desaparezca de todo el planeta.*

Eliminar, sí. Eliminar significa que en una región, en una zona determinada, vamos a ser capaces de acabar con la transmisión del parásito, con el parásito en sí, con la enfermedad. Y eso, de hecho, se está alcanzando y en los últimos años han sido varios países los que han certificado la eliminación de la malaria.

En aquest episodi ens endinsarem en el món de la malària: descobrirem més sobre el paràsit que la provoca, els principals reptes per aconseguir eliminar-la

ENTRA MÚSICA INTRO i la recerca que se'n fa a ISGlobal i l'IGTP.

Un bri de ciència, el pòdcast de ciència de l'Institut de Recerca Germans Trias i Pujol.

Amb Carmen Fernández Becerra, colíder del Grup de Recerca en *Plasmodium vivax* i Exosomes (PvREX) de l'IGTP i ISGlobal

FORA MÚSICA INTRO

La malària o paludisme és una malaltia que es transmet per la picada d'un mosquit.

Però no d'un mosquit qualsevol, algun mosquit del gènere *Anopheles*, que pot estar infectat amb paràsits del gènere *Plasmodium*.

CARMEN *Actualmente existen cinco especies que infectan humanos y principalmente el más importante es Plasmodium falciparum, que es el que produce la malaria más severa y que lleva a muerte. Pero también tenemos Plasmodium vivax, que es con el que nosotros, nuestro grupo, trabaja principalmente y que es el más común fuera del África, sobre todo el África subsahariana, y también tiene una incidencia muy importante.*

Com apunta la Carmen, la malària afecta tant a l'Àfrica com també a altres regions tropicals i subtropicals del món, a Sudamèrica, sobretot a Brasil, o a parts d'Àsia i Oceania.

Aquí a casa nostra, la malaltia es va aconseguir eliminar a mitjans dels anys 60 i els casos que es detecten són tots importats.

Si es va a països on la malària és endèmica, cal informar-se a centres com el d'atenció al viatger i tenir en compte que s'han de prendre certes mesures de prevenció.

CARMEN *Si vas a estar expuesto, vas a dormir en el exterior, entonces llevar mosquiteras con insecticida, impregnada con insecticida. Llevar ropa adecuada que te cubra las zonas del cuerpo donde el mosquito puede picar. Repelentes, llevar siempre un repelente. Obviamente también te recomiendan llevar quimio-profilaxis, es decir, fármacos que te vas a tomar durante el viaje y*

después del viaje. Tiene efectos adversos, pero obviamente los beneficios son mayores y, obviamente, evitar los momentos en los que el mosquito suele picar más, que sea al amanecer o al atardecer.

En cas d'infecció, els símptomes varien segons l'estadi i poden anar des de febre i dolors fins a afectacions més greus a nivell renal o cerebral, que poden arribar a provocar la mort.

Si s'ha viatjat a un país endèmic i se sent algun dels símptomes comuns cal contactar amb un centre especialitzat.

CARMEN *Aquí en Barcelona en el Hospital Clínic tenemos el Centro de Enfermedades Infecciosas, entonces lo ideal es acudir a un centro de referencia, un centro médico y que sea valorado, sea diagnosticado por un equipo especializado. Entonces normalmente se hace el diagnóstico mediante un frotis de sangre y ya a nivel de microscopía se puede detectar el parásito en la sangre.*

Amb el diagnòstic fet, es pot iniciar el tractament.

Per sort, n'hi ha de diversos i que eliminen el paràsit.

Això si es prenen els fàrmacs durant el temps indicat, clar, o sinó es poden tenir recaigudes.

MÚSICA

TELENOTÍCIES *Fa més d'un segle que s'hi treballava i tanta feina ha donat fruit. L'Organització Mundial de la Salut ha declarat que avui és un dia històric -i certament ho és- en la llarga lluita contra la malària. Els resultats de programes pilot en què des del 2019 s'ha vacunat 800.000 criatures a Ghana, Kenia i Malawi, amb la primera vacuna aprovada contra aquest paràsit, han aconseguit la llum verda perquè avui s'hagi recomanat que s'estengui la vacunació a tot el continent africà.*

Així s'anunciava l'aprovació de l'ús massiu d'una primera vacuna contra la malària a l'Àfrica.

D'això no fa gaire, era l'any 2021.

Es tractava de la vacuna RTS AS01 o Mosquirix.

CARMEN *Esta vacuna es una vacuna para controlar la transmisión frente a una proteína del esporozoito, que es la forma que el mosquito transmite al humano, ¿sí? esta forma se llama esporozoito. Y esa vacuna va contra una de las proteínas específicas de esa forma del parásito, entonces, impide que cuando el mosquito te pica, pues que se desarrolle la enfermedad. Y realmente, aunque no son vacunas 100% eficaces, su eficacia está en torno entre 30 al 40%, han sido capaces de reducir considerablemente el riesgo de contraer la enfermedad y también de muerte.*

I fa poc també ha sorgit una altra vacuna, la R21.

A partir d'una formulació diferent, però basada en la mateixa molècula.

Ara s'estan analitzant els seus resultats i semblen prometedors.

CARMEN *Parece que a nivel menor, un estudio menor, se ha demostrado que puede tener hasta un 60% de protección. Parecería que es mejor. Pero ahora quieren confirmar esos resultados con un número mayor de individuos. Pero... yo creo que la sumatoria de ambas, y de hecho ya se está viendo en algunas regiones en África, que está contribuyendo a esa protección y también a reducir el número de muertos, porque se está incorporando en la cartilla de vacunación de los niños, ¿no?, junto con otras vacunas.*

És una aposta a llarg termini i tindrà els seus efectes, però cal seguir investigant, perquè com deia la Carmen aquestes vacunes no són del tot efectives.

MÚSICA

Hi ha casos d'èxit més enllà d'aquestes noves vacunes.

A Sri Lanka, per exemple, es va certificar l'eliminació de la malària l'any 2016.

Segueixen tenint afectats per la malària i han d'estar ben alerta, però els seus casos actuals són importats d'altres països.

CARMEN *El aprendizaje de ellos es clarísimo. Realmente implementando bien las medidas de control, usando las mosquiteras, haciendo también tratamientos masivos de administración de drogas, que también se puede, que se están haciendo en algunos países y, sobre todo, esa formación de los sistemas de salud. Tiene que haber una implicación muy importante de ~~la~~, el sistema de salud local para que se pueda hacer ~~una~~, un control efectivo de la enfermedad. Entonces, todo ese aprendizaje es fundamental para otras regiones. Yo creo que ha ese ha sido ahora mismo como ~~el~~, el objetivo principal de la OMS es realmente para el 2035 que una serie de países eliminen malaria y vamos hacia ello.*

Hem de pensar que Sri Lanka és un cas particular perquè és una illa.

L'eliminació de la malària a països molt grans com la Índia, Brasil o la zona amazònica serà molt difícil i caldrà millorar les eines que hi ha actualment.

MÚSICA

La Carmen Fernández lidera, juntament amb l'investigador ICREA Hernando del Portillo, el grup de recerca PvREX a ISGlobal i l'IGTP.

Es centren en un tipus de paràsit de la malària específic: *Plasmodium vivax*.

CARMEN *Si las enfermedades infecciosas ya son olvidadas, Plasmodium vivax, dentro de la malaria, era el gran olvidado, porque toda la atención y todo el foco se ha centrado siempre en Plasmodium falciparum, debido a su letalidad, a su importancia ¿no? Pero Plasmodium vivax está ahí, afecta a muchísimas personas también, produce una gran morbilidad. No mortalidad, pero sí morbilidad. Y entonces, las personas que están afectadas tienen un decremento en su salud, a nivel laboral... Entonces realmente está ahí y es palpable la afectación que tiene Plasmodium vivax.*

Aquest tipus, a més, té algunes peculiaritats que no té *falciparum*.

D'una banda, s'ha vist que el paràsit pot quedar amagat al fetge, a la melsa o la medul·la espinal.

Entendre el per què d'aquestes infeccions críptiques és molt important.

I d'altra banda, encara no s'ha aconseguit fer un cultiu *in vitro* de *vivax*.

És a dir, tenir un cultiu al laboratori, un pas més enllà d'aïllar la sang dels pacients.

Igualment, els investigadors utilitzen metodologies avançades que els permeten anar donant respostes a les seves preguntes.

CARMEN *En colaboración con un grupo en Colombia, estamos consiguiendo bazos de personas que sufren accidentes de tráfico y entonces el bazo tiene que ser retirado sí o sí por protocolo en trauma. Y entonces con un protocolo que ha sido aprobado por el comité de ética, conseguimos muestras de esos brazos y lo que estamos haciendo es ahora un análisis de transcripción espacial en*

el tejido para determinar qué pasa a nivel basal. Es decir, bazo que no están infectados con bazo que estén infectados y a nivel de esa expresión poder determinar si hay algunas moléculas que haya alguna interacción entre el parásito y el huésped, en este caso a nivel del tejido esplénico.

Por otro lado, como no existe el cultivo in vitro, lo que estamos tratando de hacer es desarrollar un modelo de ratón humanizado con tejido de bazo y con tejido de médula ósea, que eso lo estamos haciendo en colaboración con el CMCiB, ¿no? [...] Realmente es, es muy interesante porque lo que tratamos de hacer es eso, desarrollar ratones. Es un proceso largo, complicado, que al final desarrollen un poco de tejido humano y es ahí donde se infecta con las muestras del parásito.

Y también estamos haciendo un proyecto que se llama organ-on-a-chip, que estamos desarrollando en chip a nivel muy, casi, microscópico, desarrollar tejidos a través de cultivos en 3D, cultivos tanto de la médula como del bazo y a partir de ahí colocar también parásitos y ver cuál es la relación, cuándo pasamos el parásito, cuándo pasamos las vesículas extracelulares, cómo hay una señalización de esas células para luego hacer todos unos análisis posteriores de secuenciamiento a nivel de células únicas.

MÚSICA

Dins de la recerca en malària, el grup PvREX està estudiant unes petites nano-vesícules que alliberen totes les cèl·lules, incloses les infectades pel paràsit.

Són les vesícules extracel·lulars.

CARMEN *Se ha visto ya en otras infecciones, en cánceres, en cardiomiopatías, en enfermedades nerviosas, que realmente son las células, a través de esta señalización, liberan esas vesículas que se comunican con otras regiones del organismo ¿no? Y bueno,*

todos estos estudios nos llevó a pensar, hace unos años, por qué no usarlas también para ver si tienen algún papel importante en la infección ~~en~~, por patógeno, en este caso en malaria. ¿Y por qué nos decidimos a ello? Porque una de estas vesículas que se llaman exosomas fueron descritas por primera vez en la maduración de un reticulocito, que es una célula roja más inmadura, a eritrocito, que es la forma madura. Y precisamente el parásito de la malaria Plasmodium vivax entra en reticulocitos, ¿sí? en esa célula roja inmadura. Entonces bueno, postulamos que posiblemente cuando entra y si esa célula en ese proceso de maduración está eliminando esas vesículas, puede ser que el parásito coloque alguna molécula que él quiera, que de alguna manera señalice. Entonces lo que decidimos fue usar las vesículas en el plasma que proceden de esos reticulocitos infectados, purificarla y estamos viendo que realmente contienen proteínas del parásito que son importantes como una señalización, pero también son muy importantes para el diagnóstico y para identificar nuevos biomarcadores.

Així, tenen en marxa diversos projectes per identificar marcadors derivats de vesícules extracel·lulars, sobretot per les infeccions ocultes, les que passen desapercbudes.

En col·laboració amb equips de Colòmbia com comentava la Carmen abans, però també de Brasil, Camboia o els Estats Units.

La seva feina s'ha vist recompensada amb la concessió de diversos projectes i també recentment amb un premi al Campus Clínic Innova.

Ara els toca seguir amb aquesta identificació de biomarcadors i amb els següents passos.

CARMEN *A mi me gusta la investigación que hacemos porque va desde lo básico hasta un aspecto más traslacional ¿no? Entonces, ahora mismo estamos en el momento de identificación. Los siguientes pasos obviamente, sobre todo en el contexto de un*

biomarcador, sería la validación. La validación es súper importante. Con una serie de grupos controles que tienes que tener. Tener todos los grupos bien identificados para que luego tú puedas decir si este biomarcador es específico de lo que yo estoy diciendo o de una malaria asintomática o una malaria grave. Y posteriormente vendría toda la parte más del diseño y desarrollo de algún Point of Care, test de diagnóstico ¿no? [...] Entonces, bueno, son todos esos pasos los que tenemos que seguir hasta llegar al producto final, ¿no? Y que eso luego se lleve a lo que es a los sistemas de salud, que es el objetivo último.

MÚSICA

Fent un repàs de la recerca de PvREX, hem vist que busquen entendre com és la relació entre el paràsit i l'hoste, sobretot en infeccions críptiques; també veure el paper de les vesícules extracel·lulars en aquest tipus d'infeccions; utilitzar o desenvolupar metodologies per estudiar tot això; i finalment identificar nous biomarcadors.

Malgrat els reptes globals de finançament en la recerca de malalties infeccioses, el grup afronta el futur amb projectes prometedors i una clara vocació translacional.

CARMEN *No nos podemos olvidar que la ciencia hoy en día es multidisciplinar, es en base a colaboraciones, y eso hay que tenerlo muy presente ¿no? En ese sentido, en Can Ruti nosotros nos hemos sentido muy bien porque hay diferentes disciplinas y diferentes grupos de investigación con los que hemos podido también colaborar, a nivel también de plataformas tecnológicas, como decía anteriormente, el CMCiB ha sido fundamental, también tenemos cerca el IJC, el Institut Josep Carreras, que también, al trabajar con todo lo que son temas relacionados con leucemia, pues también tenemos acceso a diferentes muestras, diferentes*

tecnologías. Entonces, yo creo que el entorno de trabajo también favorece poder avanzar en la investigación.

MÚSICA DE LA OUTRO