

BUSQUEDA DE UN MODELO EXPERIMENTAL PARA PALUDISMO HUMANO

Dr. Martin D. Young

DESDE QUE se descubrió el parásito causante del paludismo humano hace justamente 90 años, muchos han sido los intentos realizados para desarrollarlos en monos grandes y pequeños. Esto permitiría ensayar prometedoras drogas a propósito de sus posibles efectos antipalúdicos en animales de laboratorio en vez de en voluntarios humanos. Pero, generalmente, estos intentos fallaron, excepto en algunos casos en que se usaron chimpancés y gibones esplenectomizados.

Parecía evidente entonces que, en cuanto al paludismo se refería, la especificidad huésped-parásito era bastante restringida. El parásito causante del paludismo en el hombre no se desarrollaría, por ejemplo, en aves, y viceversa. Más recientemente, sin embargo, se ha demostrado que algunos parásitos del paludismo encontrados naturalmente en primates no humanos se desarrollarían en el hombre. Pero, en general, los intentos para desarrollar paludismo humano en primates pequeños fracasaron.

Además, el uso de chimpancés y gibones esplenectomizados como modelos experimentales en estudios del paludismo humano tiene grandes inconvenientes. Estos animales son escasos; no los hay disponibles en las grandes cantidades necesarias para extenso trabajo de investigación. Resultan muy costosos tanto para adquirirlos como para mantenerlos y, siendo animales tan grandes, presentan serios pro-

blemas en manejo y economía.

En los comienzos de la historia del Laboratorio Gorgas Memorial se realizaron intentos para desarrollar paludismo humano en el mono aullador de Panamá, *Alouatta villosa*. El parásito *Plasmodium falciparum* vivió en esos animales por corto tiempo, a lo más ocho días, y las infecciones no pudieron transferirse a otros monos. Estos y otros desalentadores hallazgos dieron lugar a un retraso en la búsqueda de un primate pequeño receptivo a los parásitos del paludismo humano, y creció el concepto de que los monos pe-

queños no podrían ser buenos huéspedes para los diversos tipos de paludismo humano.

En 1965, decidí tratar otra vez de infectar monos pequeños con parásitos del paludismo humano, empleando nuevas técnicas. El problema del paludismo adquiría de nuevo urgente importancia por las dificultades en dominar a los vectores del paludismo a causa de la resistencia a los insecticidas y de las recién descubiertas cepas de *P. falciparum* que eran resistentes a las mejores drogas antipalúdicas (las 4-aminoquinolinas, tales como la cloroquina y la amodiaquina).

continúa



Reconoció la gravedad del problema de la resistencia a las drogas y la necesidad de encontrar mejores animales de experimento con que desarrollar y probar nuevos compuestos antipalúdicos.

Se pensaba que la inmunidad de los monos al paludismo humano podría reducirse con algunas drogas descubiertas recientemente para suprimir el rechazo de órganos trasplantados. E iba a usarse asimismo el bien conocido método de reducir la inmunidad extirpando el bazo.

El trabajo experimental comenzó. Sangre de enfermos palúdicos infectados naturalmente se inyectó a monos panameños. Probamos monos de todas las siete especies encontradas en Panamá. Como a los seis meses de haber empezado el proyecto, observamos los primeros resultados afortunados. El *Plasmodium vivax* se desarrollaba bien en un pequeño mono nocturno, el *Aotus trivirgatus*. Luego observamos que los mosquitos que transmiten el paludismo humano podían infectarse con el paludismo *P. vivax* de los monos. Para mayor prueba de que el paludismo de los monos era el mismo paludismo humano que se había inoculado a los monos inicialmente, se permitió que los mosquitos infectados picaran a dos voluntarios humanos. El típico paludismo *P. vivax* se desarrolló en estos sujetos después del período normal de incubación de 11 a 12 días. Entonces se inyectó sangre de estos voluntarios humanos a otros monos, y se produjo infección en éstos.

Por vez primera se había probado que diversos tipos de paludismo humano (1) podían desarrollarse bien en monos pequeños, (2) que podían mantenerse en pasajes seriados en monos, (3) que podían pararse en serie entre el mono y el hombre, y (4) que los parásitos retenían las características de las infecciones típicas en el hombre; este último es un punto muy importante para un modelo

que pudiera substituir al hombre. Científicos en laboratorios en otras partes del mundo comprobaron pronto estos hallazgos.

Ahora sabíamos ya que una especie de monos podía ser un buen huésped para un tipo de paludismo humano. Después, era importante determinar si otros tipos de paludismo se desarrollarían en monos, y averiguar cuántas especies de monos podrían infectarse con paludismo humano. La prosecución de nuestras investigaciones en el Laboratorio Gorgas Memorial mostró que otros monos comunes en Panamá podían infectarse con *P. vivax*. Los parásitos se desarrollaban bien en los monos araña negros, *Ateles fusciceps*, en los monos araña rojos, *Ateles geoffroyi*, y en el tití de Panamá, *Sanguinus geoffroyi*.

Una peculiaridad de la susceptibilidad de estos huéspedes es aparente. En los monos *Aotus*, las infecciones del hombre podían producirse más fácilmente si los monos estaban esplenectomizados y se les había dado una droga inmunosupresora. Después de pases seriadas en los monos, el paludismo aparentemente se adaptó mejor y así fue posible pasar la infección en serie por los monos que no habían recibido drogas ni habían sido esplenectomizados. Este cambio en los parásitos los hizo más infecciosos para otras especies de monos. Cuando era virtualmente imposible transferir con éxito el paludismo directamente del hombre a los monos *Ateles*, la sangre que contenía parásitos humanos de los monos *Aotus* producía infección en los *Ateles* y esta infección podía entonces subinocularse a otros *Ateles* y traerse de vuelta a los monos *Aotus*.

También tratamos de desarrollar *P. falciparum* en monos, punto especialmente importante, dado que algunas cepas de esta especie eran resistentes a las mejores drogas antipalúdicas y estaban produciendo grandes problemas

en ciertos sectores del mundo.

Nuestros resultados fueron ligeramente mejores que los obtenidos por el Dr. Taliaferro 32 años antes en el mismo laboratorio. Nosotros encontramos que las cepas panameñas del *P. falciparum* infectaban raramente a los monos. Sólo se producían infecciones ligeras y estas infecciones no podían mantenerse en transferencia seriada. Un científico de EE.UU. observó entonces que una variedad africana del *P. falciparum* se desarrollaba en monos *Aotus*, probablemente originarios de Colombia. En el Laboratorio Gorgas Memorial nosotros comprobamos entonces que esta variedad africana del paludismo y, más tarde variedades de Asia Sudoriental, se desarrollaban de hecho en monos panameños, no sólo en los *Aotus*, sino también en el capuchino cariblanco (*Cebus geoffroyi*) y en el tití, *Sanguinus geoffroyi*. Se produjeron infecciones muy intensas, similares en muchos sentidos a la enfermedad en el hombre. Y las infecciones pudieron pasarse en serie de mono a mono.

Ahora que se ha demostrado que los dos tipos más importantes de paludismo humano se desarrollan bien en monos corrientes de Panamá, estamos investigando más la relación huésped-parásito aplicable al uso de monos para el estudio del paludismo humano. Nuestro propósito es que estos animales puedan reemplazar, al menos parcialmente, a los voluntarios humanos para la prueba final necesaria en el desarrollo de nuevas y mejores drogas antipalúdicas. ☞

El Dr. Young es director del Laboratorio Gorgas Memorial, en la Zona del Canal. Su interés especial es la investigación de parasitología, particularmente del paludismo.

