

LA IMPORTANCIA DE LOS MONOS NOCTURNOS (*AOTUS*) EN LA INVESTIGACION DE LA QUIMIOTERAPIA DE LA MALARIA*

Dr. Richard N. Rossan **, Dr. Alfonso Escajadillo ***

La detección en 1961 de cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a la cloroquina hizo necesario el establecimiento de un modelo en el laboratorio para la evaluación de nuevas drogas antimaláricas. El mono *Aotus* demostró ser el animal más adecuado. Se reseña su importancia en la evaluación de estas nuevas drogas.

La malaria afecta a más de 200 millones de personas en los países tropicales, y causa más de 1 millón de muertes anualmente (1). Durante más de 20 años la cloroquina fue la droga antimalárica más efectiva para curar las infecciones por *Plasmodium falciparum*, el agente de la forma más patógena de la malaria humana.

En 1961 se reportó por primera vez la existencia, en Colombia, de cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina (2, 3). Posteriormente, en 1962 y en 1963, se demostró la presencia de estas cepas resistentes en países del sureste asiático (4). La propagación de estas cepas

resistentes a la droga afectó seriamente las operaciones militares en esa zona, a mediados de los años 60. Esto motivó que el Departamento de Investigaciones Médicas del Ejército de los Estados Unidos ampliara su patrocinio de estudios sobre malaria.

Con ese objeto era necesario encontrar un animal susceptible a la malaria humana, que sirviera como modelo para evaluar la eficacia de las nuevas drogas antimaláricas contra las cepas resistentes a la cloroquina. Los requisitos exigidos del modelo animal para considerarlo aceptable fueron:

1. que fuera fácilmente obtenible y a un precio razonable,
2. que fuera adaptable a las condiciones del laboratorio y de fácil manipulación,
3. que la infección experimental fuera consistentemente reproducible,
4. que la cepa resistente a la droga retuviera su resistencia al

* Presentado para publicación en mayo de 1984.

ser subinoculada repetidamente en dicho animal.

Tanto el chimpancé, *Pan satyrus* (5,6), como el gibón de mano blanca, *Hylobates lar lar* (7,8, 9), demostraron ser susceptibles al *P. falciparum* y al *P. vivax*, pero ninguno llenó los dos primeros requisitos.

El Laboratorio Conmemorativo Gorgas hizo una de las contribuciones más significativas a la malariología al demostrarse que el mono nocturno panameño o jujuná, *Aotus*, podía ser infectado con *P. vivax*, utilizando sangre humana parasitada, y que esta infección podía ser retransmitida de *Aotus* a *Aotus* inoculando sangre de un mono infectado a otro (10). El *Aotus* es un mono pequeño (700-900 gm), cuyo cuidado en el laboratorio se describe en este mismo volumen (11), y satisface los dos primeros requisitos antes mencionados.

Era necesario, sin embargo, demostrar que los *Aotus* se podían infectar con *P. falciparum*. En efecto, se demostró que la cepa africana Uganda de *P. falciparum* era infectiva para los *Aotus* colombianos (12). Sin embargo, en Panamá fueron inoculados 75 *Aotus* panameños con cepas de *P. falciparum* obtenidas de pacientes infectados en Panamá, pero no fue posible establecer infecciones (13, 14). Merecen comentario las dos excepciones al fracaso en adaptar *P. falciparum*

al *Aotus* panameño. La cepa de *P. falciparum* obtenida de un paciente que se había infectado en Nigeria resultó infectiva para los *Aotus* panameños (15). Además, la cepa Panamá II fue adaptada a los *Aotus* colombianos (16), y luego de dos pasajes en estos monos, los parásitos fueron infectivos para los *Aotus* panameños (17). Después de la adaptación de numerosas cepas de *P. falciparum* en *Aotus* colombianos, éstas fueron capaces de infectar a los *Aotus* panameños (18).

No se sabe por qué el *P. falciparum* obtenido de sangre humana parasitada infecta con mayor facilidad al *Aotus* colombiano que al panameño; tampoco se conoce por qué, después de adaptado al *Aotus* colombiano, el *P. falciparum* infecta con facilidad al *Aotus* panameño.

El objetivo principal de establecer el modelo experimental *Aotus-P. falciparum* fue el de contar con un sistema que permitiera evaluar la eficacia de las nuevas drogas antimálaricas contra las cepas de parásitos resistentes a las drogas que se usan en la actualidad. Durante el período de 1967 a 1976 se utilizaron monos colombianos con este propósito. Se establecieron ocho cepas de *P. falciparum* y se describió el curso de las infecciones experimentales (19, 20). Luego se determinó la sensibilidad o la resistencia de estas cepas a la

cloroquina, a la quinina y a la pirimetamina, que eran las drogas antimaláricas más comunmente utilizadas (21). Se demostró que las cepas de parásitos retuvieron su sensibilidad o su resistencia a las diferentes drogas, después de muchos pasajes en monos *Aotus*. Una vez bien caracterizadas las infecciones experimentales fue posible iniciar la evaluación de las nuevas drogas. No es posible detallar aquí todos los estudios realizados; estos han sido reseñados en otras publicaciones (22, 23). Un compuesto en especial, la mefloquina, demostró una marcada actividad antimalárica contra una cepa de *P. falciparum* que exhibía resistencia múltiple a las drogas convencionales (24). La mefloquina ya ha sido evaluada en humanos en el campo y debe ser utilizada sólo en aquellos países en donde se haya comprobado la existencia de cepas resistentes de *P. falciparum*.

Desde 1976 el programa de evaluación de las drogas antimaláricas del LCG ha utilizado

Aotus panameños y ha contado con el auspicio del Departamento de Investigaciones Médicas del Ejército de los Estados Unidos. Hemos encontrado tres compuestos con una alta actividad antimalárica contra las cepas resistentes de *P. falciparum*. Una de estas drogas es incluso más efectiva que la mefloquina en los *Aotus*.

El LCG tiene una larga trayectoria de estudios productivos en malariología y es en la actualidad el centro más importante del mundo en la evaluación de nuevas drogas contra el *P. falciparum* en los monos *Aotus*.

SUMMARY

The identification of drug-resistant *Plasmodium falciparum* strains necessitated the establishment of a laboratory model for the evaluation of new antimalarial drugs. The *Aotus* monkey proved to be the most suitable animal and its significance in the search for new drugs is summarized.

BIBLIOGRAFIA

1. Davidson G: Who doesn't want to eradicate malaria? *New Scientist* 96: 731-736, 1982
2. Moore DV, Lanier JE: Observations on two *Plasmodium falciparum* infections with an abnormal response to chloroquine. *Am J Trop Med Hyg* 10:5-9 1961
3. Young MD, Moore DV: Chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*. *Am J Trop Med Hyg* 10:317-320, 1961
4. Young MD: The problem of *Plasmodium falciparum* resistance to the 4-aminoquinoline drugs. *Industry and Tropical Health* 8:88-93, 1974
5. Bray RS: Studies on malaria in chimpanzees, VI, *Laverania falciparum*. *Am J Trop Med Hyg* 7:20-24, 1957

6. Hickman RL: The use of subhuman primates for experimental studies of human malaria, *Milit Med* 134:741-756, 1969
7. Cadigan Jr FC, Ward RA, Chaicumpa V: Further studies on the biology of human malarial parasites in gibbons from Thailand, *Milit Med* 134:757-766, 1969
8. Ward RA, Cadigan Jr FC: The development of erythrocytic stages of *Plasmodium falciparum* in the gibbon, *Hylobates lar*, *Milit Med* 131:944-951, 1966
9. Ward RA, Morris JH, Gould DJ, Bourke ATC, Cadigan Jr FC: Susceptibility of the gibbon *Hylobates lar* to falciparum malaria, *Science* 150:1604-1605, 1965
10. Young MD, Porter Jr JA, Johnson CM: *Plasmodium vivax* transmitted from man to monkey to man, *Science* 153: 1006-1007, 1966
11. Escajadillo A. El mono nocturno, *Aotus*, como animal de laboratorio. I - Introducción. *Rev Med Panamá* (En preparación)
12. Geiman QM, Meagher MJ: Susceptibility of a New World monkey to *Plasmodium falciparum* from man, *Nature* 215: 437-439, 1967
13. Young MD, Baerg DC, Rossan RN: Observations on *Plasmodium falciparum* infections in Panama, *J Parasitol* 56 (Sect. II, Part 2): 485-486, 1970
14. Young MD, Baerg DC, Rossan RN: Experimental monkey hosts for human plasmodia *Exp Parasitol* 38: 136-162, 1975
15. Rossan RN, Christensen HA, Harper JS, III: Adaptation of a Nigerian strain of *Plasmodium falciparum* to Panamanian *Aotus trivirgatus*, *Am J Trop Med Hyg* 30: 289-290, 1981
16. Collins WC, Neva FA, Chaves-Carballo E, Stanfill PS, Richardson BB: Studies on human malaria in *Aotus* monkeys. II. Establishment of a strain of *Plasmodium falciparum* from Panama, *J Parasitol* 54: 609-612, 1973.
17. Rossan RN, Baerg DC: Development of falciparum malaria in a Panamanian subspecies of howler monkey, *Am J Trop Med Hyg* 24: 1035-1036, 1975.
18. Young MD, Baerg DC, Rossan RN: Studies with induced malaria in *Aotus* monkeys. *Lab Anim Sci* 26 (Part II): 1131-1137, 1976
19. Schmidt LH: Infections with *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* in the owl monkey-model systems for basic biological and chemotherapeutic studies. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 67: 446-474, 1973
20. Schmidt LH: *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* infections in the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). I. The courses of untreated infections, *Am J Trop Med Hyg* 27:671-702, 1978
21. Schmidt LH: *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* infections in the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). II. Responses to chloroquine, quinine and pyrimethamine. *Am J Trop Med Hyg* 27: 703-717, 1978
22. Peter W: Chemotherapy of malaria, en **Malaria**, Vol I, ed por Krier JP, New York Academic Press, 1980, pp 145-283.
23. Rossan RN: Malaria models in simian hosts, en **Antimalarial Drugs**, ed por Peters W, Richards WHG, Berlin, Springer-Verlag, 1984, pp 265-280
24. Schmidt LH, Crosby R, Rasio J, Vaughan D: Antimalarial properties of various 4-quinolinemethanols with special attention to WR 142490 (mefloquine). *Antimicrob Agents Chemother* 13: 1011-1030, 1978