

Miércoles 3 de marzo

Taller 1

Proyectos de cooperación: Experiencia en Etiopía

Miguel Górgolas. *Fundación Jiménez Díaz, Madrid*

Desde el año 2007, estamos realizando un programa de formación en Medicina Tropical integrado dentro de un hospital general en una zona rural de Etiopía. Este hospital está integrado en el sistema sanitario etíope y es centro de referencia de lepra, tuberculosis y sida en una zona del país. El hospital tiene 120 camas, un voluminoso número de consultas externas y cirugías urgentes y programadas. Todo este trabajo lo realizan tres médicos etíopes y un buen número de enfermeros y asistentes. Periódicamente, colaboran con el hospital médicos, personal de enfermería y voluntarios de otras nacionalidades que, de forma más o menos prolongada, ayudan a la continuidad de la asistencia. El curso que venimos realizando favorece e incrementa la "red" de colaboradores del centro.

La formación en Medicina Tropical en nuestro país es, en general, escasa en la facultad y durante la formación MIR, de tal forma que tanto los licenciados en Medicina como los especialistas en Medicina Interna, Pediatría, Medicina de Familia o Microbiología tienen un conocimiento limitado, salvo que se hayan formado, por un interés personal, en ello.

Nuestro curso tiene una parte teórica relativamente resumida y hace hincapié en la parte más práctica de la formación. Para ello, los alumnos se desplazan durante dos semanas al hospital etíope, donde se realiza un programa de inmersión en la vida hospitalaria, con asistencia a consultas externas, plantas de hospitalización, cirugía programada y de urgencia, atención materno-infantil en los pueblos, prácticas de parasitología tropical y de anatomía patológica de las enfermedades tropicales, discusión de casos clínicos, etcétera.

La evaluación del curso que realizan los alumnos es buena y nos anima a continuar y mejorar cada año.

El importe de la matrícula del curso es destinado al hospital para que su equipo directivo lo emplee en las necesidades del mismo. La cuantía no es excesivamente elevada, pero supone aproximadamente el 5% de los gastos corrientes anuales del centro. Esta aportación económica, el aumento de la "red" de amigos y cooperantes del hospital y la colaboración bilateral con los profesionales etíopes son los mayores logros de nuestro trabajo.

Taller 2

Redes en Medicina Tropical

Agustín Benito. *Instituto de Salud Carlos III, Madrid*

Alrededor de mil millones de personas padecen una o más de las enfermedades tropicales desatendidas (ETD). Se las llama *desatendidas* porque estas enfermedades persisten exclusivamente en las comunidades más pobres y marginadas, y han sido prácticamente eliminadas, y por lo tanto olvidadas, en las regiones más ricas. Proliferan en lugares con agua insalubre, saneamiento deficiente y acceso limitado a la atención básica de la salud. A pesar del gran sufrimiento y la discapacidad permanente que causan, a menudo tienen escasa visibilidad y se les asigna baja prioridad.

El gasto mundial en investigación de salud se ha incrementado sustancialmente en los últimos años, pasando de los 30 billones de dólares americanos en 1986, a los 105,9 actuales. La paradoja está en que el 90% de este dinero se gasta en problemas de salud que afectan a menos de un 10% de la población mundial (Gap 10/90).

En la actualidad, se considera que hay 14 ETD: úlcera de Buruli, enfermedad de Chagas, cólera/enfermedad diarreica epidémica, dengue, dracunculosis (gusano de Guinea), tripanosomiasis humana africana (enfermedad del sueño), leishmaniosis, lepra, filariosis linfática, oncocercosis, esquistosomosis, helmintiasis transmitidas por el suelo y tracoma. Como la importación de las enfermedades tropicales desatendidas no es habitual, en lo inmediato no constituyen una amenaza importante para las sociedades más ricas. Además, quienes las padecen apenas tienen voz en el terreno político y son demasiado pobres para exigir tratamiento. Por lo tanto, no hay un mercado lucrativo para los medicamentos contra estas enfermedades, como lo demuestra la escasez de fondos destinados al desarrollo de nuevos fármacos. De los 1393 nuevos medicamentos registrados entre 1975 y 1999 menos del 1% estaba destinado a tratar enfermedades tropicales.

Hoy, las ETD están en la agenda internacional. Siguiendo esta línea estratégica surgió, en el año 2002, la iniciativa de desarrollar una Red de Investigación Cooperativa en Enfermedades

Tropicales (*RICET*) dedicada a investigar estas patologías, tradicionalmente ligadas a los países de baja renta y que, además, debido a la creciente movilidad internacional, empiezan a estar presentes en nuestro Sistema Nacional de Salud (SNS).

La *RICET* ha conseguido así agrupar a investigadores de excelencia especializados en Medicina Tropical y Enfermedades Olvidadas o Desatendidas. *El objetivo principal de la RICET es dar apoyo al SNS en el diagnóstico, tratamiento y control de las enfermedades tropicales y olvidadas, mediante la investigación y la formación.* De esta manera se fomentan sinergias entre los diferentes grupos de investigación, facilitando el uso de recursos compartidos y personal asociado, dando un valor añadido a las investigaciones. Entre los *Objetivos Específicos* del Programa de Investigación de la *RICET* están el mejorar el diagnóstico, buscar nuevas fórmulas terapéuticas tanto a nivel fármaco-químico como en el desarrollo de nuevas vacunas e inmunoterapias, estudiar y recomendar medidas de control, y profundizar en el estudio de las relaciones entre agente etiológico de la enfermedad, huésped y, en su caso, los vectores que las transmiten. En el taller se analizarán las estrategias colaborativas a nivel nacional e internacional que están encaminadas a luchar contra las ETD dentro del círculo vicioso que constituye el binomio "enfermedad-pobreza".

Taller 3

Investigación en medicina tropical: utilidad de la genómica

Vicente Larraga, Pedro J. Alcolea y Ana Alonso. *Centro de Investigaciones Biológicas, Madrid.*

Los microarrays de ADN son matrices ordenadas de fragmentos de genoma y constituyen herramientas útiles para el estudio del perfil de expresión génica de los parásitos bajo diferentes condiciones fisiológicas y experimentales. Una de sus aplicaciones es el estudio de la diferenciación e infectividad, a nivel transcriptómico, de estos organismos. Utilizaremos como ejemplo *Leishmania infantum*, protozoo causante de la leishmaniosis visceral en el Viejo Mundo.

En nuestro laboratorio hemos analizado las variaciones del perfil de expresión génica a lo largo del ciclo biológico de *L. infantum* mediante la utilización de microarrays de ADN que representan el genoma completo del protozoo (34Mb). El análisis de los genes expresados muestra una reducción en el número de genes inducidos en el paso del promastigote al amastigote, lo que sugiere una preparación de éste último a un ambiente hostil dentro de hospedador mamífero. Además, se ha profundizado en el estudio de este proceso de

diferenciación mediante el análisis de la influencia de la variación del transcriptoma de los dos principales factores implicados: el descenso del pH y el incremento de temperatura, así como ambos factores por separado. El patrón de expresión de los genes indica que la temperatura es un factor más relevante que la acidificación en la diferenciación.

En cuanto al estudio de la infectividad del parásito, se aislaron, dentro de los promastigotes estacionarios los procíclicos y los metacíclicos y se llevó a cabo la comparación transcriptómica de ambas sub-poblaciones. En los promastigotes metacíclicos, se observó la inducción de genes que codifican para proteínas de superficie así como los ligados al estrés celular. Esto indica una preparación para la infección de estos promastigotes que ha sido confirmada mediante experimentos *in vitro*.

Hasta hace poco tiempo, se ha planteado la duda sobre la correspondencia entre el transcriptoma y el proteoma. La regulación post-transcripcional en los tripanosomátidos sugería que el punto clave de la regulación de la expresión se encontraba a nivel traduccional, pero la publicación de nuevos datos y su comparación con los obtenidos en nuestro laboratorio muestra que la correlación entre el transcriptoma y el proteoma es elevada. Esto representa una gran ventaja para los estudios moleculares en las enfermedades tropicales.

La genómica aplicada a la investigación básica en medicina tropical no sólo aporta un mero conjunto de datos de expresión génica; el análisis conjunto de los mismos por métodos bioinformáticos permite obtener nueva información relevante sobre la biología de los parásitos.

Taller 4

Diagnóstico de enfermedades infecciosas en laboratorios con mínima infraestructura.

Bornay Linares FJ. *Universidad Miguel Hernández, Alicante.*

Las enfermedades infecciosas han sido la principal causa de morbi-mortalidad en la historia de la humanidad. El reconocimiento de los agentes infecciosos desde finales del siglo XIX y el descubrimiento, producción y distribución de antibióticos y vacunas durante el siglo XX, permitieron establecer el diagnóstico etiológico y el tratamiento específico, e instaurar medidas para el control y prevención de muchas enfermedades infecciosas hasta entonces

mortales. Estos hechos motivaron una importante disminución de la morbi-mortalidad debida a ellas y un aumento de la esperanza de vida. Sin embargo, la rápida aparición de resistencias a los antibióticos e insecticidas, el reconocimiento de patógenos emergentes, el aumento de la población inmunosuprimida y el fracaso de algunas de las campañas de control y prevención demostraron que aún es mucho el camino a recorrer. Otros factores, como crisis políticas, conflictos bélicos, catástrofes naturales, cambio climático, incremento de viajes de personas y alimentos, ausencia o desestructuración de los sistemas de salud, etc, han modificado la ecoepidemiología de determinados agentes infecciosos y de sus vectores, produciendo la reemergencia de enfermedades que se suponían bajo control. El considerable desarrollo en el diagnóstico de enfermedades infecciosas mediante de técnicas de imagen, cultivo celular, métodos inmunológicos y métodos moleculares ha permitido identificar nuevos agentes y realizar la detección de otros en un corto espacio de

tiempo. A pesar de todo, las diferencias sociales presentes en la actualidad, hacen que en numerosos lugares no se disponga de la tecnología, ni del personal entrenado que permita realizar un diagnóstico de las enfermedades infecciosas más prevalentes.

El objeto de este taller es exponer las posibilidades que puede ofrecer un laboratorio con mínima infraestructura, en el diagnóstico de las enfermedades infecciosas. Definimos como laboratorio básico aquel que disponga de un microscopio, una centrífuga y una balanza como aparataje y de una batería sencilla de reactivos necesarios para la realización de métodos de examen microscópico directo (EMD).

El EMD de muestras biológicas es un método rápido, sencillo y efectivo en numerosas situaciones. El empleo combinado de distintas técnicas microscópicas, permite evaluar la calidad de la muestra y de la respuesta inflamatoria. Es más, mediante la observación de agentes infecciosos procariotas (bacterias) y eucariotas (hongos, protozoos, helmintos y artrópodos), podemos establecer un diagnóstico, presuntivo en algunas ocasiones y definitivo en otras, que indiquen respectivamente, un tratamiento orientado o específico.

Los métodos de EMD son precisos en el diagnóstico de infecciones producidas por hongos y parásitos, pues sus características morfológicas permiten en la mayoría de las ocasiones, identificar el agente etiológico, incluso a nivel de especie. En el caso de infecciones bacterianas su utilidad es mucho más limitada. No obstante, en ausencia de condiciones para realizar cultivos bacterianos, la observación de las características morfotintoriales de bacterias en determinadas muestras clínicas, puede proporcionar un diagnóstico presuntivo, que indique una actitud terapéutica. Entre las técnicas de EMD, podemos diferenciar entre aquellas que analizan la muestra biológica en fresco, y aquellas que utilizan tinciones permanentes en muestras biológicas previamente fijadas. La observación de un agente infeccioso en una muestra estéril (sangre, orina, LCR) es altamente indicativo de su participación en el proceso infeccioso. Sin embargo, debemos conocer la flora habitual presente en determinadas muestras (piel, genitales, esputo, heces), y donde la presencia de un microorganismo deberá ser definida como colonización, tránsito, eliminación o infección en esa localización o a distancia.

Encuentro 1

Introducción al Encuentro “Desde el África Subsahariana”

Coordinador: José Luis Pérez Arellano. *Hospital Insular, Las Palmas de Gran Canaria*

La estructura diseñada por el Comité Científico y Organizador del VII Congreso de la SEMTSI continúa y mejora los aspectos básicos de eventos científicos previos. Específicamente, contempla de forma muy original un “enfoque geográfico” (específicamente en esta mesa redonda, el continente africano) e intenta integrar varias de las “diferentes sensibilidades de la SEMTSI” (cooperación, clínica, patología, ciencia básica). Como moderador de la Mesa, he tenido el placer de contar con un grupo de ponentes excelentes. Ignacio Sánchez Zarzosa nos aportará, además de su sensatez habitual, una visión breve de los principales condicionantes de enfermedad en África y una experiencia en modelos de cooperación en este continente. Joaquín Salas, con su humildad tradicional, nos detallará su notable experiencia en una de las principales helmintosis importadas en España: las esquistosomosis. Miguel Navarro es el entusiasta responsable de la “ciencia básica”, motor de la resolución de los problemas que los responsables de la atención a pacientes o comunidades se encuentran en la práctica (diagnóstico y tratamiento) y nos indicará las nuevas dianas terapéuticas en tripanosomosis africanas. El moderador se ha autoasignado un tema algo aparentemente aséptico “los aspectos clave en la patología y fisiopatología de las filariosis” pero cuyas consecuencias en el diagnóstico y tratamiento siempre son (o pueden ser) polémicas. Sinceramente, ha sido un placer contar con los excelentes ponentes en este encuentro y espero que tanto las ponencias como la discusión posterior sean fructíferas para todos los miembros de la SEMTSI.

Condicionantes de enfermedad en África. Modelos de cooperación

Ignacio Sánchez. *Instituto de Salud Carlos III, Madrid.*

No resulta desconocida la realidad que vive gran parte de la población africana. Un elevado porcentaje se encuentra en zonas rurales, donde se mantiene la forma de vida tradicional local, la cultura, los valores, la economía de subsistencia, y a donde apenas llega la muestra del bienestar económico y del desarrollo social. La alimentación está limitada a lo que producen con mucho esfuerzo físico y puede estar aún más limitada por las creencias tradicionales; el acceso a agua potable también es escaso cuando no muy escaso; las condiciones de la vivienda por lo general están lejos de ser saludables y algunos hábitos y prácticas sociales son realmente arriesgados para la salud. Y otro elevado porcentaje de esta población, vive en zonas peri urbanas, sin apenas lo poco que si tienen en las zonas rurales. En ocasiones, se encuentran sometidos a situaciones violentas y denigrantes, derivadas de desequilibrios políticos, luchas de poder, control de recursos naturales y corrupción. Gran

parte de estas poblaciones se sitúan en zonas geográficas con condiciones climáticas que favorecen la vida de todo tipo de parásitos, gérmenes y vectores. Esta población debe poner a prueba la fortaleza de su naturaleza, amenazada de continuo por problemas de salud propios de zonas subdesarrolladas y evitables, ya que no tiene fácil poder acceder a los servicios básicos de salud y comunitarios y al efecto de las posibles políticas de desarrollo que impulsen sus gobiernos, con el apoyo de la temporal y limitada cooperación internacional. La selección natural es palpable, los débiles no sobreviven, y son muchos. Es indudable que hay un progreso en la conciencia política y social y en el compromiso, en relación con la cooperación entre los pueblos. Con distintos enfoques los países desarrollados, desde una posición dominante, han ido estableciendo sucesivos y distintos marcos de relación y modelos de cooperación que no han conseguido suficiente impacto y sostenibilidad. La participación en todo este proceso y en las tomas de decisiones de esas poblaciones africanas, ha sido limitada y siempre desde una posición de desequilibrio. Ha habido grandes iniciativas, como la estrategia de APS y salud para todos, que empezaron a progresar lentamente, pero el empuje y los limitados recursos para su desarrollo fueron debilitándose y en algún caso, sustituidas por otras iniciativas, que recogían componentes de la anterior, e incorporaban otros nuevos con un enfoque quizá más multisectorial. Estamos en la etapa de la Declaración del Milenio de NU, de sus valores fundamentales y de los Objetivos de Desarrollo del Milenio, respaldados ampliamente por los gobiernos del mundo, no vinculantes, con limitaciones y carencias, pero que son referencia para la acción conjunta entre los países desarrollados y los subdesarrollados. Junto a compromisos de otras cumbres y conferencias de NU y la Declaración de París, se establece un nuevo modelo de cooperación, que refuerza los presupuestos nacionales para el desarrollo de políticas sociales ligadas a los ODM. ¿Se conseguirá ahora avanzar hacia un desarrollo global más equitativo y sostenible?

Esquistosomosis importada en España. Experiencia clínica.

Joaquín Salas Coronas. *Coordinador de la Unidad de Medicina Tropical del Hospital de Poniente. El Ejido, Almería.*

La esquistosomosis es una enfermedad que afecta aproximadamente a 200 millones de personas en el mundo, de las que más del 90% se encuentran en África Subsahariana. Es responsable de una importante morbimortalidad por problemas derivados principalmente de patología genitourinaria e hipertensión portal (HTP). La enfermedad está cobrando creciente importancia en España debido al incremento de la inmigración procedente de países endémicos y al aumento de viajeros a zonas de riesgo.

En España, se han publicado diversas series de casos, la mayoría con escaso número de pacientes, tanto viajeros como inmigrantes. La Unidad de Medicina Tropical del Hospital de Poniente atiende a una población en la que el 30% son inmigrantes, muchos procedentes de África Subsahariana. Desde el año 2004 se han atendido 883 pacientes de este

origen, procedentes en su mayoría del Oeste de África. Dada la elevada prevalencia de esquistosomiasis en dichos países, se ha realizado una búsqueda activa de la enfermedad mediante la aplicación de un protocolo diagnóstico que complementa a las exploraciones solicitadas por Atención Primaria. El protocolo incluye Rx de tórax y abdomen, ecografía abdómino-vesical, así como serología de *Schistosoma*. El diagnóstico de la enfermedad fue realizado por visualización directa de huevos en heces y orina, así como en biopsias rectales o vesicales.

Se han diagnosticado, en este periodo, 146 pacientes (16,5%) con esquistosomiasis, con una edad media de 26 años (15-46), el 95,6% hombres, y un tiempo medio de estancia en España de 30 meses. Los países de origen en los que con más frecuencia se diagnosticó la enfermedad fueron Malí (n=66), Senegal (n=36) y Mauritania (n=17), siendo la prevalencia más elevada en los pacientes de Malí (39%). Las especies aisladas fueron *S. haematobium* (n=95), *S. mansoni* (n=38), en 2 casos coparasitación por *S. haematobium* y *S. mansoni*, y en 11 casos *Schistosoma* sp. Los motivos de derivación más frecuentes fueron dolor abdominal, hematuria y eosinofilia.

La eosinofilia habitualmente fue leve (media 764 Eo/mm³) y el 43,8% de los pacientes presentaban hematuria macro o microscópica. Las coparasitaciones fueron frecuentes, sobre todo con uncinarias, *Strongyloides* y *Mansonella perstans*. La serología mostró una baja sensibilidad (48%), pero una aceptable especificidad (83%).

Los estudios de imagen mostraron alteraciones en la Rx de abdomen en el 12,8% de los casos, fundamentalmente calcificaciones vesicales. El estudio ecográfico (n=111) fue patológico en 46 pacientes (41,4%), destacando engrosamientos vesicales difusos o focales, nódulos, hidronefrosis o datos de hepatopatía e HTP. Sólo dos pacientes presentaron localizaciones ectópicas.

La respuesta a tratamiento con praziquantel (40 mgr/Kg/1 día) en las formas de presentación urinaria e intestinal fue excelente, sólo encontrando un caso de persistencia de la parasitación a nivel vesical.

En resumen, la esquistosomiasis importada es una enfermedad de elevada prevalencia en la población inmigrante procedente del Oeste de África Subsahariana, habitualmente de fácil diagnóstico y buena respuesta al tratamiento. Las pruebas de imagen, fundamentalmente la ecografía, son de gran utilidad en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes. Por todo lo expuesto, recomendamos una búsqueda activa de la enfermedad en esta población, realizando el estudio inicial en Atención Primaria.

Aspectos clave en la patogenia y fisiopatología de las filariosis clásicas

José Luis Pérez Arellano. *Hospital Insular, Las Palmas de Gran Canaria.*

El conocimiento de los mecanismos de producción y expresión de enfermedad en las filariosis clásicas se basa en múltiples tipos de estudios: i) evaluación de las características epidemiológicas de la infección en personas que residen en áreas endémicas de estas parasitosis, ii) estudios observacionales y experimentales en personas con exposición accidental o experimental, iii) investigación de las moléculas expresadas en las fases del ciclo biológico y la coinfección por bacterias (específicamente *Wolbachia spp.*) iv) estudios inmunológicos básicos en sujetos infectados y v) modelos experimentales de infección. El análisis de la bibliografía permite sugerir algunos aspectos generales: i) La infección por las diferentes tipos de filarias clásicas requiere una *exposición repetida*. ii) El *patrón de respuesta a la infección persistente* (áreas endémicas o exposición continuada en personas procedentes de áreas no endémicas) es muy variable y depende de múltiples aspectos. Uno de los factores de gran importancia es la exposición en el periodo neonatal y la infección previa materna, que condicionan una tolerancia al parásito. iii) La expresión clínica y los datos complementarios en las filariosis clásicas permiten establecer cinco *patrones atendiendo a los mecanismos de la enfermedad*: a) *Respuesta inmune adecuada* caracterizada por una respuesta celular y humoral a la infección y, por ello con micro/dermo filaremia transitoria, generación de anticuerpos y formación de granulomas en torno a macrofilarías. Corresponde clínicamente a formas agudas de las filariosis linfáticas y al edema de Calabar en la loaosis. b) *Respuesta inmune*

excesiva caracterizada por una reacción inmunológica (habitualmente T helper 2) muy intensa a antígenos parasitarios. Son ejemplos de esta forma la eosinofilia pulmonar tropical y el Sowda. Habitualmente la carga parasitaria es ausente (eosinofilia pulmonar tropical) o escasa (sowda). c) *Tolerancia antigénica*, caracterizada por la ausencia de manifestaciones clínicas en presencia de micro/dermo filaremia. En esta situación, se han identificado múltiples mecanismos de inactivación de las células inmunes responsables de la ausencia de respuesta inflamatoria. Clínicamente corresponderían a los pacientes "amicrofilarémicos asintomáticos" así como a inmigrantes asintomáticos con eosinofilia y micro/dermo filaremia. d) *Desarrollo de inmunocomplejos*. Aunque infrecuentemente, en todas las filariosis clásicas especialmente en las formas menos agresivas, aparecen manifestaciones clínicas derivadas del depósito de inmunocomplejos (glomerulonefritis, artritis, etc). e) *Afectación secundaria a coinfecciones y otros mecanismos*. En lo que respecta a las coinfecciones, está perfectamente establecido que la infección por bacterias clásicas es un factor esencial en el desarrollo de lesiones linfáticas. Por otro lado, la respuesta a antígenos de *Wolbachia spp.* (bacterias saprófitas esenciales en la fertilidad de las filarias) desempeña un papel esencial en la patogenia de las lesiones oculares en las oncocercosis. Finalmente, la muerte de las macrofilarías presentes en los órganos linfáticos (espontánea o más rara vez terapéutica) puede alterar la tolerancia inmunológica desencadenando una respuesta inmune.

Nuevas dianas terapéuticas en las tripanosomiasis africanas.

Antonio Barquilla, Miguel Navarro. *Instituto de Parasitología y Biomedicina "López-Neyra", Granada. Consejo Superior de Investigaciones Científicas*

La enfermedad del sueño o tripanosomiasis africana humana (THA) es una enfermedad mortal sin tratamiento que afecta a medio millón de personas del África subsahariana. El desarrollo de una vacuna eficaz se ve obstaculizado por la variación antigénica del parásito. Además, los fármacos utilizados para tratar la THA muestran una elevada toxicidad o una baja efectividad en la fase neurológica de la enfermedad. Por lo tanto, uno de los grandes retos en este campo es la identificación de dianas terapéuticas válidas, entre las que destaca el grupo de las protein-quinasas, enzimas encargadas de regular los procesos de crecimiento celular. Recientemente hemos caracterizado funcionalmente a la familia de quininas "Target Of Rapamycin" (TOR) en *Trypanosoma brucei*. El crecimiento de los tripanosomas sanguíneos está controlado por dos quininas TOR funcionalmente independientes, TbTOR1 y TbTOR2. Mientras que TbTOR2 regula el tamaño celular controlando la polimerización de actina, TbTOR1 promueve el crecimiento y la proliferación celular mediante la regulación de la síntesis de proteínas. Estos resultados sugieren que las funciones básicas de las quininas TOR están conservadas en este eucariota primitivo. Sin embargo, nuestro estudio ha generado también resultados muy distintos de aquellos descritos previamente para las quininas TOR. Por un lado, encontramos otras dos nuevas quininas pertenecientes a la familia TOR, TbTOR-like 1 y TbTOR-like 2, únicas en tripanosomas: estas quininas presentan una estructura similar de los dominios conservados de TOR, aunque resultados muy recientes sugieren que no son componentes de las rutas clásicas TORC1 o TORC2. Por otro lado, el tratamiento con rapamicina da lugar a una reducción de la proliferación celular en tripanosomas pero, al contrario de lo que ocurre en otros eucariotas, la rapamicina inhibe exclusivamente al complejo TbTORC2, en lugar de TORC1.

En resumen, la actividad quinasa de TOR es esencial en este parásito, ya que regula la proliferación, diferenciación y, probablemente, a la patogénesis. Por todo ello, la familia TOR constituye una nueva diana terapéutica de intervención frente a tripanosomiasis africana humana (Barquilla, et al. PNAS, 2008). No obstante, la rapamicina posee un efecto secundario inmunosupresor en humanos, por lo tanto, actualmente estamos analizando la señalización de TOR en tripanosomas en detalle, para ganar especificidad y poder desarrollar en nuevos fármacos inhibidores de TOR. La investigación en las nuevas rutas de señalización TbTORC1 y TbTORC2, junto con el análisis funcional de la nueva quinasa TbTOR-like 2 exclusiva de *T. brucei*, puede ayudar en el diseño de estrategias terapéuticas más selectivas frente al parásito e incluso conducir a la identificación de nuevas vías de señalización de TOR no descritas hasta la fecha en eucariotas.

Conferencia plenaria 1

José Alcamí. *Unidad de Inmunopatología del SIDA. Instituto de Salud Carlos III, Madrid*

Estrategias de erradicación del VIH

El VIH puede infectar células en reposo y activadas e integrarse de manera latente en el ADN del hospedador o replicar con distintas cinéticas. Estos reservorios se generan en la infección aguda y constituyen la mayor barrera para conseguir la erradicación viral.

Se han propuesto diferentes estrategias para atacar los reservorios:

1. Intensificación terapéutica. El objetivo es conseguir una supresión completa de la viremia residual procedente tanto de ciclos de reactivación viral como de células persistentemente infectadas por el VIH. Sin embargo, los estudios de

intensificación han fracasado hasta el momento, lo que sugiere que el actual tratamiento antirretroviral ha alcanzado un nivel de supresión máxima.

2. Reactivación de reservorios latentes. La inducción de la replicación viral junto con un intenso tratamiento antirretroviral permitiría la erradicación del VIH. Con el fin de inducir una reactivación de los reservorios virales se han utilizado citocinas, derivados de forbol, anticuerpos monoclonales e inhibidores de deacetilasas de histonas. Algunos de estos compuestos como la Prostratina, o derivados de Yatrofanos han mostrado una gran potencia antiviral pero su aplicación clínica se encuentra limitada debido a su potencial toxicidad.

La erradicación del VIH representa por tanto el gran desafío del tratamiento antirretroviral. Para alcanzar este objetivo, una mejor comprensión de los mecanismos moleculares responsables de la latencia y reactivación viral permitirán definir nuevas dianas terapéuticas y compuestos capaces de contribuir a la reducción de los reservorios.