

Entender al paludismo: la geografía, los géneros y especies de mosquitos y la genética del parásito

Lilia González Cerón¹, Cuauhtémoc Villarreal Treviño¹, Clemente Mosso
González¹

¹Centro Regional de Investigación en Salud Pública, INSP

lgonzal@insp.mx

En el mundo, se reportaron 249 millones de casos de paludismo en el año 2022. Un incremento de 5 millones comparado con el año anterior¹. Actualmente se reconocen alrededor de 200 especies de *Plasmodium* que afectan a mamíferos, aves o reptiles. Hace miles de años, los parásitos de *Plasmodium* sp, originalmente de gorilas y simios, sufrieron modificaciones y fueron capaces de adaptarse y crecer en el humano, causando enfermedad. Los parásitos *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax* son los que causan mayor carga de la enfermedad. La persona con paludismo puede presentar fiebre, vómito, dolor de cabeza, dolor de huesos, sudoración y escalofríos, entre otros². Los parásitos de *P. falciparum* pueden causar una enfermedad grave, como anemia severa, complicaciones cerebrales, daño renal y la muerte, principalmente en niños².

¿Qué se sabe de la compatibilidad de los géneros de mosquitos *Anopheles* sp y *Nyssorhynchus* sp con *P. vivax* de distintos orígenes geográficos?

Los mosquitos hembra de los géneros *Anopheles* sp y *Nyssorhynchus* sp (antes fueron todos *Anopheles* sp) divergieron hace 100 millones de años y las distintas especies están restringidas a una región geográfica, por ejemplo, las especies presentes en África o Asia no se encuentran en el continente americano y viceversa³. Enseguida se muestran los estudios de mosquitos en el

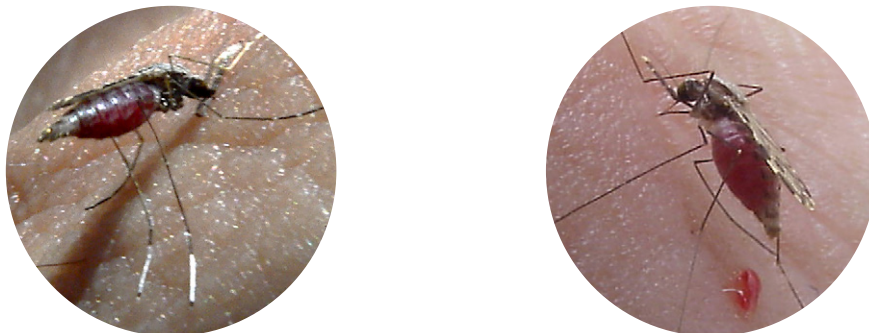
continente americano y su capacidad de infectarse y transmitir a los parásitos de *P. vivax*. Los experimentos de la década de 1950 expusieron que muchos *Anopheles quadrimaculatus*⁴ (60 a 85 %), abundantes en el este de Estados Unidos de América (EUA), desarrollaron muchos ooquistes al alimentarse con la cepa Sta. Elizabeth (simpátrica), la cepa Chesson (asiática) y la cepa NK (Corea del Norte) de *P. vivax*, mientras que los mosquitos *Nyssorhynchus albimanus* de Panamá y Florida no se infectaron con estos parásitos⁵.

Sin embargo, los *Ny. albimanus* al alimentarse con sangre infectada con parásitos simpátricos de *P. vivax* de pacientes, sí desarrollaron altas infecciones. Pero estos parásitos no se desarrollaron en mosquitos *Anopheles pseudopunctipennis* (un vector ampliamente distribuido desde el Norte de México hasta la región pacífico del Norte de Argentina y Chile)^{3,5}.

Otros experimentos revelaron que las hembras de *Anopheles freeborni* (oeste, EUA) desarrollaron parásitos de *P. vivax* de Centroamérica, Pakistán, NK, Vietnam, Tailandia y Papúa, Nueva Guinea. Pero en mosquitos *Ny. albimanus* solo desarrollaron los *P. vivax* de Centroamérica (Nicaragua, Panamá, Haití y El Salvador), lo que coincidió con el estudio previo.⁶

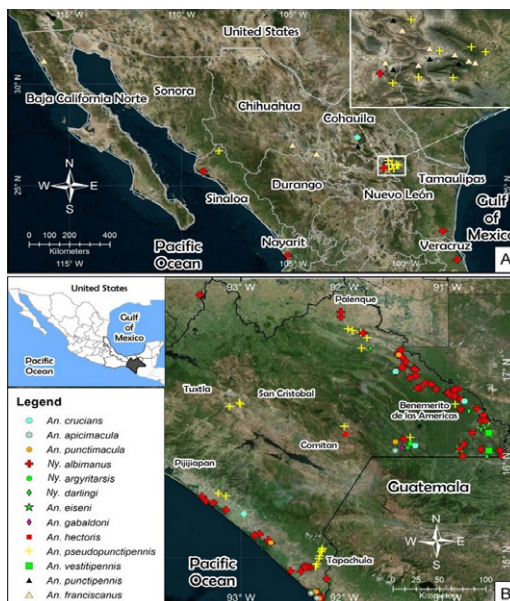
En el sur de Chiapas coinciden *Ny albimanus* (presentes en la planicie costera hasta la ciudad de Tapachula (hasta aprox. 200 msnm), con *An. Pseudopunctipennis*, la especie predominante en altitudes mayores a los 200 msnm (Figura 1), y resultaron susceptibles a los *P. vivax* que coexistieron en una zona dada.

Figura 1. Los principales vectores de paludismo en México. Se muestran las hembras ingiriendo sangre.



Fuente: Cortesía del Dr. Cuauhtémoc Villarreal Treviño

Figura 2. Diversidad de especies de *Anopheles sp* y *Nyssorhynchus sp* en el norte (A) y sur (B) de México



Fuente: Villarreal-Treviño C, et al. Salud Publica Mex. 2020 . Villarreal-Treviño C, et al. Malar J. 2015

Diferencias genéticas de los P. vivax del sur de Chiapas y otros sitios geográficos

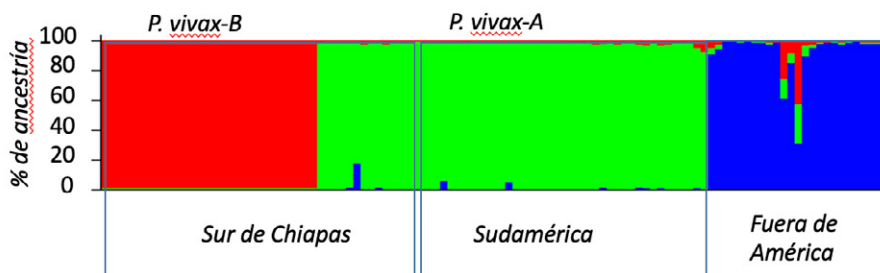
Los parásitos protozoarios de *Plasmodium* son eucariotas unicelulares que tienen tres genomas: ADN distribuido en 14 cromosomas en el núcleo, el ADN mitocondrial y del apicoplasto. Estos parásitos están en constante evolución, algunos sobreviven al efecto de los medicamentos, a la respuesta inmune del humano y a los mecanismos de defensa del mosquito. A su vez pueden adaptarse a sus hospederos para coexistir en un ecosistema de ausencia o flujo limitado de parásitos; estos evolucionan de forma independiente generando alta heterogeneidad genética entre las poblaciones de distintos sitios geográficos afectados. La epidemiología del paludismo en el sur de Chiapas es singular, coinciden dos grupos genéticos de *P. vivax* ($F_{ST} = 0.78$) dado por mutaciones en los genes que se expresan en el mosquito nombrados *Pvs25*, *Pvs28*, *CTRP* y *SOAP* (por sus siglas en inglés) y la variante ribosomal (Figura 2)^{7,8}, que coexisten con su vector susceptible en las costas o pie de montaña.

El estadístico de Wright (FST) asigna valores en la escala 0 - 1 (0 indica que las poblaciones son genéticamente iguales, mientras el valor se acerca más a 1 las poblaciones son más diferentes)

El análisis de secuencias de ADN de parásitos de distintos países reveló un grupo genético (*P. vivax-A*) que incluye los del sur de Chiapas, Centroamérica y Sudamérica, donde predominan mosquitos del género *Nyssorhynchus sp*.^{3,9} La evidencia indica que los *Nyssorhynchus* fueron un filtro selectivo importante sobre los *P. vivax* que se introdujeron en estas regiones por poblaciones humanas, mientras el grupo genéti-

co “divergente” del sur de Chiapas (*P. vivax*-B) fue único⁹, y podría corresponder a los parásitos que migraron de Europa (se sugiere que están extintos). Los mosquitos del género *Anopheles* fueron permisibles a los *P. vivax* de distinto origen geográfico, y en menor grado a los parásitos de Centroamérica, lo que podría favorecer la introducción de nuevos parásitos por los flujos migratorios desde zonas con paludismo (Figura 3).

Figura 3. Análisis “Structure” de *P. vivax* usando mutaciones de los genes *Pvs25*, *Pvs28*, *SOAP* y *CTRP*



Nota. El programa asigna los individuos a una población y define el número de poblaciones más probable ($k=3$), asignándoles un color. La población verde se extiende de Suramérica al sur de México, la roja fue exclusiva del sur de Chiapas, México y la azul concentró parásitos de otros continentes.

Fuente: González-Cerón L, et al. Front Genet. 2020.

Al presente estamos identificando las mutaciones en el genoma mitocondrial de los parásitos *P. vivax* A y B del sur de Chiapas, para definir sus relaciones evolutivas entre ellos y con parásitos de otros sitios geográficos, conocimiento relevante para la vigilancia parasitológica y entomológica.

Además, no hay que perder de vista que se continúan identificando nuevas especies de *Plasmodium* y se hipotetiza que podrían tener

la capacidad de sufrir mutaciones e infectar al hombre en algún momento. También los vectores pueden adaptarse a otras zonas geográficas donde no solían presentarse y modificar el patrón de transmisión del paludismo.

Para ver detalles de cómo se realizan las alimentaciones experimentales, acceder al link: https://www.insp.mx/resources/images/stories/Centros/regionalI/NotasDivulgacion/211029_divulgacionF2_Octubre21_gm.pdf

Referencias bibliográficas:

1. World malaria report 2023. Ginebra: World Health Organization; 2023. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Manson's Tropical Infectious Diseases. 23rd edition. Elsevier, Saunders; 2014: 532-600.
3. Sinka ME, Bangs MJ, Mangun S, et al. A global map of dominant malaria vectors. Parasit Vectors. 2012 Apr 4;5:69.
4. Jeffery GM, Burgess RW, Eyles DE. Susceptibility of *Anopheles quadrimaculatus* and *A. albimanus* to domestic and foreign strains of *Plasmodium vivax*. Am J Trop Med Hyg. 1954;5:821-4.
5. Warren M, Collins WE, Jeffery GM, Richardson BB. *Anopheles pseudopunctipennis*: laboratory maintenance and malaria susceptibility of a strain from El Salvador. Am J Trop Med Hyg. 1980 Jul;29(4):503-6.
6. Li J, Collins WE, Wirtz RA, Rathore D, Lal A, McCutchan TF. Geographic subdivision of the range of the malaria parasite *Plasmodium vivax*. Emerg Infect Dis. 2001 Jan-Feb;7(1):35-42.
7. Villarreal-Treviño C, Ríos-Delgado JC, Penilla-Navarro RP, Rodríguez AD, López JH, Nettel-Cruz JA, et al. Composition and abundance of anopheline species according to habitat diversity in Mexico. Salud Pública Mex. 2020 Jul-Aug;62(4):388-401.
8. Villarreal-Treviño C, Penilla-Navarro RP, Vázquez-Martínez MG, Moo-Llanes DA, Ríos-Delgado JC, Fernández-Salas I, Rodríguez AD. Larval habitat characterization of *Anopheles darlingi* from its northernmost geographical distribution in Chiapas, Mexico. Malar J. 2015 Dec 22;14:517.
9. González-Cerón L, Rodríguez MH, Ovilla-Muñoz MT, Santillán-Valenzuela F, Hernández-Ávila JE, Rodríguez MC, et al. Ookinete-Specific Genes and 18S SSU rRNA Evidenced in *Plasmodium vivax* Selection and Adaptation by Sympatric Vectors. Front Genet. 2020 Feb 21;10:1362.