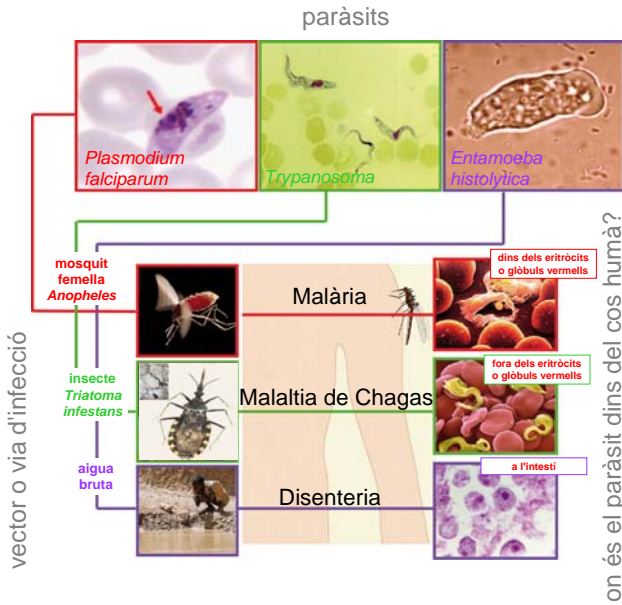


Com trobar un nou fàrmac per combatre els paràsits?

Laboratori de la Traducció Genètica
IRB Barcelona



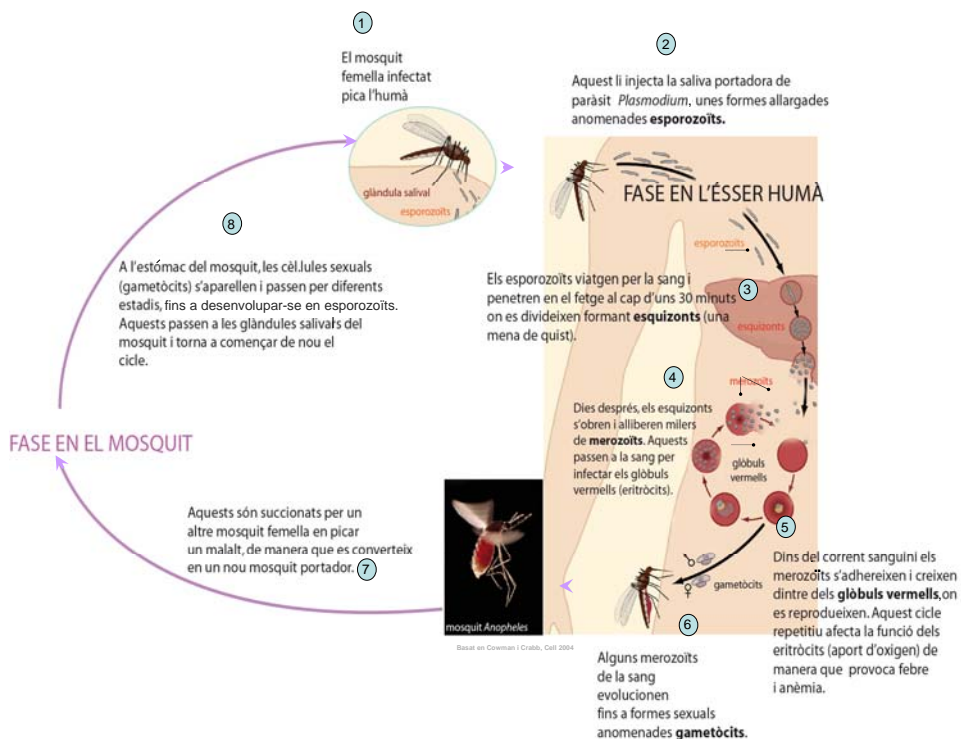
Paràsit, hoste, vector: lliçons d'interacció biològica

Un **paràsit** és un organisme que passa gran part de la seva vida als teixits d'un altre organisme, al qual causa un dany però sense arribar a matar-lo directament. L'organisme a costa del qual viu el paràsit s'anomena **hoste**.

Els danys causats per alguns paràsits humans són patologies greus, com per exemple la malària, la disenteria o la malaltia de Chagas. Però sabeu el **nom dels paràsits** que les provoquen? Sabeu quin és el **vector** o **vehicle d'infecció** en cada cas? Sabeu com es poden trobar **nous medicaments** per combatre'ls?

Primer pas cap al setge a la malària: estudi del cycle vital de *Plasmodium*

El paràsit de la malària depèn tant dels humans com dels mosquits per completar el seu cycle.



MEPHITIS: un projecte europeu

Com comença la recerca?

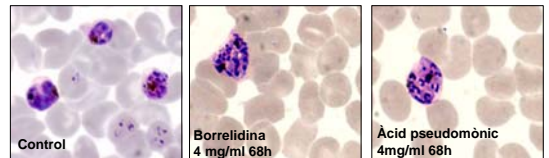


MEPHITIS és l'acrònim d'un projecte científic internacional, finançat per la Unió Europea, que agrupa vuit laboratoris d'arreu del món: Barcelona, França, Portugal, Itàlia, l'Índia i Austràlia.

Aquests laboratoris comparteixen coneixements sobre el paràsit de la malària i sobre els seus mecanismes vitals, que poden ser inhibits per combatre'l.

Els **objectius** principals del projecte són:

- Aprofundir en el coneixement de *Plasmodium*, un organisme molt complex.
- Trobar nous fàrmacs anti-malàrics que actuïn durant la fase d'infecció dels glòbuls vermells (simptomàtica).



Imatges que mostren *Plasmodium falciparum* tenyits amb Giemsa infectant eritròcits, abans i després de tractar-los amb compostos químics anti-malàrics, que disminueixen el nombre d'eritròcits infectats

Tractaments dirigits contra la maquinària vital del paràsit

La cerca de nous fàrmacs efectius i, sobretot, sense efectes secundaris contra la malària, la disenteria o la malaltia de Chagas no s'atura.

El més important és trobar un compost capaç d'evitar el creixement del paràsit, però sense perjudicar l'individu infectat.

Això és possible, ja que els paràsits i les cèl·lules humanes utilitzen una maquinària diferent per sintetitzar les seves proteïnes.

Al laboratori estudiem com funciona exactament aquesta maquinària, per poder obtenir nous fàrmacs que impedeixin que els paràsits puguin sintetitzar proteïnes, i per tant, evitar així que la infecció pugui progressar.



Malària

400-900 milions d'infectats al món
1 milió de morts/any



Disenteria

50 milions d'infectats al món
100.000 morts/any



Malaltia de Chagas

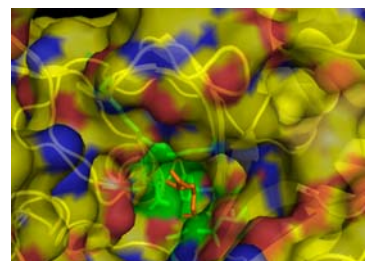
15 milions d'infectats al món
15.000 morts/any

L'arsenal terapèutic disponible actualment és limitat, i com que hi ha molts milions d'afectats al món distribuïts en zones geogràfiques concretes, els paràsits generen resistència als fàrmacs amb facilitat. Contra la malària, per exemple, únicament l'**artemisina** funciona sense generar (almenys fins ara) problemes de resistència. Per tant, és important ampliar aquest arsenal trobant nous fàrmacs.

Químics, biòlegs i bioinformàtics: construcció de models per buscar nous tractaments

MEPHITIS està format per un equip multidisciplinari, amb experts en la biologia de *Plasmodium*, en la síntesi de proteïnes, en eines avançades de cristal·lografia, en bioinformàtica, en dinàmica de genomes, en proteòmica, en transcriptòmica i en química combinatòria.

Els **biòlegs** han de triar quina maquinària vital del paràsit s'ha d'atacar; els **bioinformàtics** utilitzaran programes per fer prediccions de quina estructura té, i els **químics** hauran de sintetitzar un compost que encaixi dins d'aquesta estructura predita, perquè s'hi pugui unir i actuar com un bon inhibidor.

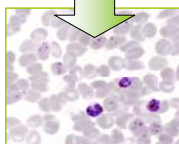
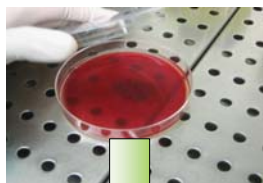


Reconstrucció feta per un programa bioinformàtic que permet veure l'estructura de la proteïna de *Plasmodium falciparum* unida al compost químic inhibidor.

Etapes en la cerca de nous fàrmacs

1 Fem créixer els paràsits al laboratori

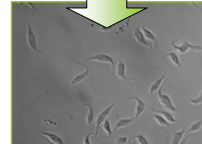
Cada tipus de paràsit es cultiva de manera diferent: en plaques, tubs, flascons o ampolles especials esterilitzats. Els paràsits viuen en un medi ric en nutrients i, per poder créixer, cada tipus de paràsit necessita un "medi de cultiu" determinat. Observeu les fotografies!



Plasmodium falciparum



Entamoeba

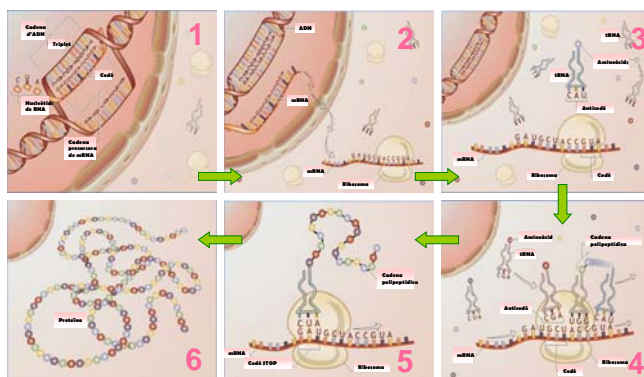


Trypanosoma

2 Estudiem què és essencial per a la vida del paràsit

Les **proteïnes** són molècules imprescindibles per al desenvolupament i el funcionament de tots els éssers vius.

Així doncs, la **síntesi de proteïnes** és un procés essencial: a partir d'una còpia d'una cadena motlle d'ADN i mitjançant un procés complex, aconseguiran la fabricació de noves proteïnes. La síntesi està dividida en tres parts: iniciació, transcripció i traducció.



Síntesi de proteïnes: transcripció (1) – traducció (3, 4, 5)

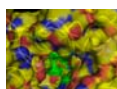
Com evitem que els paràsits sintetitzin proteïnes?

CERQUEM NOUS INHIBIDORS DE LA SÍNTESI DE PROTEÏNES DELS PARÀSITS

Un **inhibidor** és una molècula que pot evitar o impedir que es realitzi una funció. En un futur, aquest inhibidor serà un **fàrmac** contra la malaltia.

Al nostre laboratori, busquem INHIBIDORS que impedeixin que l'ARN del paràsit es transformi en proteïnes. Un paràsit no pot sobreviure sense sintetitzar proteïnes, i per tant hauréu combatut la infecció!

3 Cada nou compost que sintetitzen els químics amb l'ajut dels programes informàtics l'afegim a un cultiu de paràsits

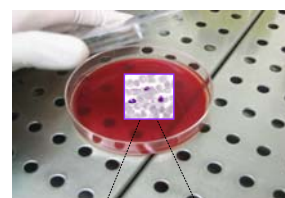


Hauréu trobat un nou fàrmac contra la malària!



5

4



Com que el compost ha estat dissenyat específicament contra el paràsit, impedirà que aquest sintetitzi proteïnes:

