

Mecanismos de transducción de señales mediado por AMPc en Giardia lamblia

Dr. Adolfo R. Zurita

La Giardiasis, es la infección intestinal causada por el parásito unicelular *Giardia lamblia* (*G. lamblia*) también llamado *G. intestinalis* o *G. duodenalis*, constituye una parasitosis de gran importancia epidemiológica y clínica por su alta prevalencia y patogenicidad. Es la causa más frecuente de diarrea y mala absorción en el mundo, afectando aproximadamente de 200 a 300 millones de personas cada año, fundamentalmente a la población infantil o a viajeros que visitan zonas endémicas.

Durante su ciclo vital, *G. lamblia* presenta dos estados morfológicos característicos: El trofozoíto (forma replicativa responsable de los síntomas de giardiasis), el cual tiene una forma característica de lágrima con un tamaño de entre 12 a 15 μm de diámetro, dos núcleos idénticos, cuatro pares de flagelos y un disco adhesivo ventral que le permite adherirse a la mucosa intestinal del huésped; y el quiste (forma infectiva), que tiene un diámetro de entre 7 a 10 μm y está cubierto por una pared de naturaleza proteica y glucosídica que le confiere una gran resistencia a condiciones ambientales adversas. El pasaje del estado de quiste a trofozoíto (o viceversa), es de importancia vital para el parásito y comprende lo que se llama mecanismo de diferenciación adaptativa.

Durante los últimos años, numerosas observaciones sugieren que el mensajero químico AMPc estaría involucrado en la regulación de los procesos de crecimiento y diferenciación adaptativa de *G. lamblia*. En este contexto, nuestro grupo de trabajo, describió que efectivamente *G. lamblia* expresa dos enzimas nucleotidil ciclasas de clase III (gNC1 y gNC2) y una enzima fosfodiesterasa (gPDE), las cuales estarían involucradas en la síntesis y desgraciado de AMPc en este parásito.

Objetivo general

El objetivo general de nuestro proyecto de investigación, es el de caracterizar los mecanismos moleculares de regulación de AMPc en *G. lamblia* y sus efectos sobre la fisiología de este parásito.

Objetivos específicos

A pesar de que las enzimas gNC1, gNC2 y gPDE pertenecen a dos familias de enzimas ampliamente distribuidas tanto en procariontes como en eucariotes, las mismas solo tienen un 30% de identidad de secuencia con respecto a enzimas presentes en sus huéspedes (ej. mamíferos). Estas diferencias, podrían emplearse como estrategia para el desarrollo de agentes farmacológicos específicos que bloqueen la fisiología normal del parásito sin afectar a su huésped. Por ende, un objetivo específico de nuestro proyecto, es la obtención de inhibidores farmacológicos para las enzimas gNC1 y gNC2 y gPDE de *G. lamblia*, con la esperanza de que los mismos puedan servir para el desarrollo de nuevas terapias farmacológicas.

Esta parte de nuestro proyecto se está realizando en colaboración con el grupo de trabajo del Dr. Daniel Enriz, el cual se encuentra también en nuestro instituto.

Publicaciones relevantes de este proyecto

Saraullo V, Di Siervi N, Jerez B, Davio C, Zurita A. Synthesis and degradation of cAMP in *Giardia lamblia* : possible role and characterization of a nucleotidyl cyclase with a single cyclase-homology-domain. *Biochem J.* 2017 Oct 20.