1. ¿Cual es la característica de los aplicomplejos que les da su nombre? ¿Para que sirve el complejo apical?

   Los aplicomplejos llevan este nombre por poseen es su extremo más ahusado una serie de estructuras (roptrias, conoides y microhemes) llamadas en su conjunto complejo apical. Estas estructuras participan en la penetración de las células, en algunos casos liberando proteínas necesarias para este proceso.

   ¿De qué proceso evolutivo proviene el apicoplasto?

   El apicoplasto proviene de un evento de endosimbiosis secundario entre un alga del tipo de las Rodophitas (algas rojas) y a una célula eucariota con mitocondria. El plástido endosimbionte perdió posteriormente las clorofilas y la capacidad fotosintética.

   ¿Que procesos bioquímicos se dan en esta organela? ¿Cuál es el interés de que el metabolismo del apicoplasto sea de tipo procariótico?

   Dentro del apicomplasto se desarrollan distintas vías metabólicas, relacionadas con la síntesis de ácidos grasos, isoprenoides y aminoácidos. Dado que se trata de enzimas de tipo procariota se considera que estas vías metabólicas pueden ser diana para el desarrollo de nuevos medicamentos contra los apicomplejos. Es de particular interés la vía de síntesis de ácidos grasos, ya que los apicoplastos poseen una acido graso sintasa tipo II (FAS II) formada por un complejo de distintas enzimas que se diferencian de la acido graso sintasa eucariota (FAS I), donde todas las actividades se encuentran en un único polipéptido.

2. ¿Que es la esquizogonia extraeritrocitaria?

   Al ingresar por la picadura del mosquito, los esporozoitos infectan inicialmente células hepáticas, donde producen un ciclo de esquizogonia: la esquizogonia extraeritrocitaria (también llamada tisular o hepática). Posteriormente, los parásitos liberados por las células hepáticas infectadas, llamados criptozoitos, infectan glóbulos rojos y comienzan los sucesivos ciclos de esquizogonia eritrocitaria.

3. ¿Que son los hypnozoitos? ¿En que especies aparecen? ¿Que impacto tienen en el desarrollo de la enfermedad?

   En el caso de *P. vivax* y *P. ovale*, una vez ocurrida la esquizogonia extraeritrocitaria, algunas células hepáticas permanecen infectadas con elementos llamados hypnozoitos. Estos parásitos continúan un ciclo hepático de muy baja velocidad que se reactiva en situaciones de estrés o inmunosupresión produciendo recidivas de la enfermedad.

4. ¿Con que proceso del ciclo evolutivo del parásito coinciden los accesos palúdicos (febriles)? ¿A qué se deben?

   Los accesos febriles típicos de la malaria se producen en el momento en que se completa la esquizogonia eritrocitaria y los glóbulos rojos infectados estallan liberando los merozoitos. En este momento se vuelcan al torrente sanguíneo una gran cantidad de parásitos y de material proveniente de la rotura de los hematíes. Este material tiene actividad pirogénica, induciendo picos de TNFα asociados a desarrollo de fiebre. El tiempo entre los accesos febriles coincide con el ciclo de desarrollo completo de la esquizogonia y en las especies en que los picos febriles son regulares esto se debe a una sincronización de la infección de los glóbulos rojos.

5. ¿Que características de *P. ovale* permiten hacer un diagnóstico de esta especie?

   El trofozoito maduro de *P. ovale* tiene forma circular o ligeramente ovalada y durante su desarrollo produce una deformación del glóbulo rojo volviéndolo ovalado.

6. ¿Que características de *P. malariae* permiten hacer un diagnóstico de esta especie?

   Los accesos maláricos tienen un período de 72 hs (fiebre cuartana). El trofozoito maduro es circular u ovalado con una cromatina en banda. Los merozoitos se ubican en forma regular alrededor del pigmento malárico (en forma de roseta). Los glóbulos rojos se encuentran un poco disminuidos y rara vez muestran gránulos (los gránulos que pueden aparecer, llamados de Ziermann, son muy finos y no se observan fácilmente).

7. ¿Que características de *P. vivax* permiten hacer un diagnóstico de esta especie?

   El trofozoito maduro tiene forma ameboide y los glóbulos rojos infectados se encuentran agrandados pero mantienen la forma circular.

8. ¿Que características de *P. falciparum* permiten hacer un diagnóstico de esta especie?

   Los accesos maláricos tienen periodos irregulares (fiebre terciana maligna). Los gametocitos son ovalados (forma de medialuna). Los masculinos son rojizos con cromatina difusa y los femenino azulados con cromatina compacta. El tropofozoito joven tiene forma de anillo fino y puede presentar dos puntos de cromatina.

9. ¿Por qué los accesos febriles producidos por *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae* son regulares y los producidos por *P. farciparum* no?

   Plasmodium falciparum expresa una seria de proteínas que se ubican en la superficie del glóbulo rojo (formando estructuras llamadas Knobs). Estas proteínas tienen función de adhesinas y adhieren los glóbulos rojos a los vasos sanguíneos y entre si. Este fenómeno evita que los glóbulos rojos infectados sean retenidos en el baso (en cierto estadio, los hematíes infectados son reconocidos como glóbulos rojos senescentes y retenidos en el baso para su eliminación). Este fenómeno hace que los distintos ciclos de infección de glóbulos rojos y eliminación de merozoitos no se de cincronizadamente, como en las otras especies, y no se generen ciclos de fiebre regulares.

10. ¿Qué características de *P. falciparum* hacen que esta especie sea la más virulenta?

    La mayor virulencia de *P. falciparum* se debe a varios fenómenos. Por un lado, es la especie que genera el mayor número de merozoitos por glóbulo rojo infectado. En paralelo *P. falciparum* infecta todo tipo de glóbulos rojos lo que implica una mayor proporción de células infectadas que en las otras especies. A esto se suma el efecto de adherencia (de los glóbulos rojos los vasos sanguíneos y entre si formando rosetas). Este fenómeno aporta a una mayor parasitemia, debido a que hay menor eliminación de glóbulos rojos infectados en el baso, y genera casos graves por la obstrucción de los capilares, como la malaria cerebral. Finalmente, esta especie presenta resistencia a las drogas que utilizadas para tratar la malaria.

11. ¿Que factores genéticos (humanos) pueden producir algún grado de resistencia a la Malaria?

    En general, las hemoglobinemias producen resistencias parciales a la infección con *Plasmodium* sp. Esto explica la alta frecuencia de algunas talasemias en regiones históricamente endémicas de malaria. Otro ejemplo de alteración del glóbulo rojo que produce resistencia a la infección es la anemia falciforme. Esta anemia se debe a una mutación puntual den el gen de la hemoglobina que produce una variante llamada hemoglobina S. Los glóbulos rojos con esta hemoglobina presentan una alteración morfológica (adquieren forma de medialuna) y son resistentes a la infección. Este hecho explica que en África alrededor del 8% de la población sea portadora (heterocigota) de la mutación (en algunas regiones del África ecuatorial la incidencia puede llegar al 40%). Oreas alteraciones genéticas no relacionadas con le hemoglobina también pueden otorgar resistencia a la infección, como la deficiencia en la G6PDH que produce un cambio en el ambiente redox del GR volviéndolo menos propicio para el desarrollo del parásito.

12. ¿Que factores genéticos (humanos) pueden agravar los síntomas de la Malaria?

    Las variantes alélicas de TNF-α que producen una mayor respuesta a la presencia de pirógenos tienden a agravar los síntomas de la malaria produciendo fiebres más altas y persistentes. Algunos alelos del receptor CD35 pueden intensificar la formación de rosetas y por lo tanto dar formas más graves de malaria cerebral. Finalmente, existen variantes de los complejos mayores de histocompatibilidad que se asocian a formas más graves de la infección.

13. ¿Cuales son las medidas profilácticas para la prevención de la Malaria en zonas endémicas? ¿Cuales son las medidas profilácticas para la prevención de la Malaria en viajeros a zonas endémicas?

    La medida profiláctica personal más importantes son la utilización de tules (muchas veces embebidos con insecticidas) sobre las camas para evitar las picaduras (la hembra de *Anospheles* tiene hábitos de alimentación nocturnos). Si bien el uso de repelentes también es una medida útil es demasiado costosa y solo es utilizada por viajeros que se encuentran momentáneamente en una zona endémica. Para estos casos también se utiliza el tratamiento preventivo con antimaláricos.
    A nivel más general, se realizan acciones para la erradicación de los mosquitos del género *Anopheles* mediante obras de saneamiento y el rociado con insecticidas de las zonas habitadas, incluyendo las viviendas.