
FRANCISCO J. AYALA Y LA PASIÓN POR LOS PARÁSITOS PROTISTAS

Francisco Ayala and the Passion for Parasitic Protists

Julius Lukeš

Institute of Parasitology, Biology Centre, Czech Academy of Sciences, and Faculty of Sciences, University of South Bohemia, České Budějovice (Budweis), Czech Republic
jula@paru.cas.cz; <https://orcid.org/0000-0002-0578-6618>

Recibido: 29 abril 2024

Aceptado: 27 mayo 2024

DOI: <https://doi.org/10.14422/ryf.vol288.i1464.y2024.006>

RESUMEN: Francisco J. Ayala, reputado biólogo evolutivo, realizó importantes contribuciones al estudio de los protistas parásitos, en particular en los campos de la enfermedad de Chagas, la leishmaniasis y la tripanosomiasis. Sus investigaciones revelaron la estructura multiclonal de las poblaciones de *Trypanosoma cruzi* y las diferencias extremas de secuencia de ADN entre sus aislados, lo que fue crucial para comprender la prevención, propagación y focos naturales de la enfermedad de Chagas. Ayala y su colaborador Michel Tibayrenc formularon la Teoría Clonal de los Protozoos Parásitos, que cuestionaba la visión predominante de la recombinación sexual en estos organismos. El trabajo de Ayala sobre la leishmaniasis describió la estructura de población predominantemente clonal de los parásitos de *Leishmania* en todo el mundo. Además, su experiencia en biología evolutiva ayudó a resolver la confusión taxonómica en torno a *Trypanosoma equiperdum* y *Trypanosoma evansi*, apoyando la hipótesis de que son formas de *Trypanosoma brucei*, el agente causante de la enfermedad del sueño en África. La pasión de Ayala por el estudio de los protistas parásitos surgió de su deseo de contribuir a aliviar el sufrimiento humano causado por estas enfermedades.

PALABRAS CLAVE: Protistas parásitos, *Trypanosoma cruzi*, enfermedad de Chagas, leishmaniasis, biología evolutiva.

ABSTRACT: Francisco J. Ayala, a renowned evolutionary biologist, made significant contributions to the study of parasitic protists, particularly in the fields of Chagas disease, leishmaniasis, and trypanosomiasis. His research revealed the multiclonal structure of *Trypanosoma cruzi* populations and the extreme DNA sequence differences among its isolates, which was crucial for understanding the prevention, spread, and natural foci of Chagas disease. Ayala and his collaborator Michel Tibayrenc formulated the Clonal Theory of Parasitic Protozoa, which challenged the prevailing view of sexual recombination in these organisms. Ayala's work on leishmaniasis described the predominantly clonal population

structure of *Leishmania* parasites worldwide. Furthermore, his expertise in evolutionary biology helped resolve the taxonomic confusion surrounding *Trypanosoma equiperdum* and *Trypanosoma evansi*, supporting the hypothesis that they are forms of *Trypanosoma brucei*, the causative agent of sleeping sickness in Africa. Ayala's passion for studying parasitic protists stemmed from his desire to help alleviate human suffering caused by these diseases.

KEYWORDS: Parasitic Protists, *Trypanosoma cruzi*, Chagas disease, Leishmaniasis, evolutionary biology.

Los eucariotas son organismos con células que contienen un núcleo y otros numerosos compartimentos. Incluyen organismos microscópicos, así como todos los visibles a simple vista, incluidos los insectos, las secuoyas y los seres humanos. De ahí que pueda sorprender que la mayor parte de la diversidad eucariota se oculte en los llamados eucariotas unicelulares, es decir, los protistas (antes también denominados protozoos). Por supuesto, no se trata de diversidad morfológica, ya que unas células de pocos micrómetros de longitud difícilmente pueden presentar tantos rasgos distintivos como, por ejemplo, las plantas de un bosque tropical, sino de la diversidad de sus mecanismos moleculares y celulares. De hecho, dos especies de protistas pertenecientes a un mismo género, como por ejemplo *Trypanosoma*, pueden diferir entre sí en sus secuencias de ADN tanto como un elefante difiere de un gato. La limitación de su tamaño hace que estas asombrosas diferencias a nivel molecular no se reflejen en su morfología. La diversidad de los protistas es producto de su extrema edad evolutiva, ya que algunas especies de protistas existen desde hace más de mil millones de años.

Basándonos en amplios estudios filogenéticos y modestos registros fósiles, podemos especular con razón que las características moleculares y celulares de al menos algunos linajes de protistas no se alteraron mucho durante los eones que ocuparon la Tierra. De hecho, algunos protistas, como los flagelados heterótrofos marinos, pueden ser sorprendentemente similares al LECA, o último ancestro común eucariota (*last eukaryotic common ancestor*) del que derivan todos los eucariotas actuales. De ahí que estos diminutos organismos unicelulares encierren en sí mismos una fracción sustancial de la historia evolutiva de la Vida en la Tierra.

Aunque la riqueza de especies, así como las características morfológicas y moleculares de estos diminutos bichos, pueden ser consideradas por muchos un mero problema académico, merece la pena señalar aquí que la vida invisible sustenta la vida visible, que no sobreviviría sin la primera ni un minuto. Esto se desprende del hecho de que los organismos microscópicos, sobre

todo los que ocupan la capa superior del océano mundial, son responsables de la producción de hasta el 50% de todo el oxígeno planetario. Estos organismos unicelulares son sin duda beneficiosos para todo el ecosistema planetario, y por tanto para nosotros los humanos, pero también hay numerosos protistas que optaron por un modo de vida parasitario. Son responsables de un amplio abanico de enfermedades, y aquellas especies que causan alguna enfermedad devastadora de los humanos pertenecen lógicamente a los protistas mejor estudiados.

Aquí es donde entra en juego el profesor Francisco J. Ayala. Si su interés por estos organismos se inspiró en el Principito de Saint-Exupery, que decía “Lo esencial es invisible a los ojos”, o si simplemente quería contribuir a aliviar el sufrimiento humano, probablemente nunca lo sabremos, pero no importa. Como hombre de muchos oficios en la ciencia, a Francisco le gustaba aceptar retos y estudiar los protistas parásitos era, sobre todo en su época, un verdadero desafío. Como con otros retos de su vida, lo consiguió y pronto se convirtió en un destacado parasitólogo.

Conozcamos brevemente las principales contribuciones de Francisco al campo de la parasitología, que abarcan aproximadamente 40 años. El primer artículo de Francisco sobre este tema apareció en 1987, cuando su laboratorio aún se dedicaba plenamente al estudio de las variaciones genéticas en *Drosophila*. Probablemente fue una inspiración extraída de su trabajo en este modelo de insecto, donde cartografiaba las variaciones genéticas utilizando la movilidad diferencial de enzimas seleccionadas (Ayala, 1983). La aplicación de esta técnica establecida a los tripanosomas, en concreto a *Trypanosoma cruzi*, el agente causante de la enfermedad de Chagas, permitió obtener una visión novedosa de su heterogeneidad. Aunque era más consciente de los escollos y limitaciones del reloj molecular que la mayoría (Ayala, 1986), Francisco y sus colaboradores fueron capaces de aprovechar mucha información de las movilidades enzimáticas, cuyos resultados se publicaron en un artículo muy influyente y ampliamente citado sobre la estructura multiclonal de las poblaciones de *T. cruzi* (Tibayrenc et al., 1986). A pesar de ser prácticamente un recién llegado al campo, no tardó en responder una de las cuestiones más duras del sector, al demostrar que las diferencias extremas de secuencia de ADN entre diversos individuos aislados representan un rasgo característico de *T. cruzi* y que esto debe convertirse en una parte importante de nuestra forma de pensar sobre la prevención, la propagación y los focos naturales de la enfermedad de Chagas. Mientras que muchas enfermedades causadas por protistas parasitarios han sido suprimidas en las últimas décadas gracias al desarrollo de nuevos fármacos e intervenciones epidemiológicas, lamenta-

blemente éste no es el caso de *T. cruzi*. Dado que se calcula que hay unos 10 millones de personas infectadas en todo el mundo y que el parásito mortal se está extendiendo fuera de América Central y del Sur debido a las transfusiones de sangre, la búsqueda de nuevas medidas para combatirlo es de suma importancia.

El trabajo con este tripanosoma ha llevado a Francisco y a su colaborador de muchos años Michel Tibayrenc a formular una Teoría clonal de los protozoos parásitos (Tibayrenc, Kjellberg y Ayala, 1990), que resultó ser un verdadero avance conceptual, con importantes consecuencias biológicas y médicas. Aunque este artículo no es el lugar adecuado para su descripción detallada, baste decir que los autores afirmaron por primera vez que la recombinación sexual es (extremadamente) rara en las poblaciones naturales de protistas parásitos. Aunque desde entonces fue fuertemente apoyado por algunos autores y duramente criticado por otros, fue repetidamente actualizado y ampliado, con el lenguaje característicamente lúcido de Francisco (Tibayrenc y Ayala, 2012; 2013; Rougeron et al., 2009), así como defendido en numerosas reuniones científicas.

El particularmente sofisticado asesino *T. cruzi* era sin duda el objeto favorito de Francisco entre los protistas parásitos, pero yo y otros conseguimos dirigir su atención hacia otra banda de parásitos muy extendidos: los miembros del género *Leishmania*. En más de 60 países, son responsables de una serie de enfermedades englobadas bajo el término general de leishmaniasis, que van desde una pequeña úlcera cutánea, característica de la forma cutánea de la enfermedad, hasta fallos orgánicos letales, denominados leishmaniasis visceral o kala-azar. En 2006 formé parte de un consorcio de una docena de laboratorios europeos que generó una cantidad sustancial de datos de secuencias a partir de una gran colección de individuos aislados de *Leishmania*, pero nos rascábamos la cabeza sobre cómo interpretarlos. El líder de este consorcio Euroleish, Michael Miles, me sugirió que me pusiera en contacto con Francisco para tratar este asunto, y así lo hice. Tras varias reuniones en persona y una amplia comunicación "a través del charco" con Francisco, no sólo hemos descrito la estructura de población predominantemente clonal de estos parásitos en todo el mundo, sino también un punto caliente en Sudán, donde la recombinación sexual era mucho más frecuente que en otros lugares. Además, otro aspecto importante del estudio fueron nuestras propuestas sobre cómo se propagaron las leishmaniasis por todo el mundo, emergiendo principalmente de Centroamérica (Lukeš et al., 2007). De hecho, incluso 17 años después, la mayoría de nuestras predicciones siguen siendo válidas.

Durante las fructíferas conversaciones con Francisco sobre estos flagelados y otros afines, abordamos un enigma asociado a los tripanosomas que se encontraban fuera de África, causantes de las enfermedades mortales surra y durina en caballos, camellos, búfalos de agua y, ocasionalmente, otros huéspedes, como los perros. Durante más de 100 años se asociaron a las especies denominadas *Trypanosoma equiperdum* y *Trypanosoma evansi*, pero ambos tuvimos la sensación de que esto es erróneo y que estos flagelados no son más que formas de *Trypanosoma brucei*, causante de la tristemente célebre enfermedad del sueño en humanos y ganado de toda África. De ahí que hayamos realizado algunos ensayos para probar nuestra hipótesis, que resultó ser correcta (Lai et al., 2008). Además, hemos demostrado que fue la pérdida de ADN mitocondrial lo que permitió a estos patógenos perder su dependencia, por lo demás esencial, del vector de la mosca *tse-tsé*, que se limita a África, y les permitió propagarse a todos los demás continentes excepto la Antártida. Fue difícil convencer a otros científicos, porque se trataba de un caso único en el que una pérdida de ADN se convertía, de forma contraintuitiva, en una importante ganancia para su portador (Lun et al., 2010). Fue la elocuencia de Francisco la que logró convencer a los revisores de que estábamos en lo cierto. Y me complace decir que, finalmente, nuestra opinión no solo fue aceptada, sino respaldada por los datos del genoma completo obtenidos entretanto.

Mis colegas y yo hemos unido fuerzas con Francisco en varias otras historias (por ejemplo, la caracterización del primer eucariota que vive totalmente sin sangre: Kořený et al., 2012), pero aquí describiré solo una más de nuestras exitosas colaboraciones. Se trata de un organismo al que llamamos *Paratrypanosoma confusum*, ya que nos confundió a todos durante bastante tiempo. Los investigadores se preguntan de dónde procede la larga lista de extrañas características por las que los tripanosomas son bien conocidos, incluso fuera del campo de la parasitología. ¿Se debe a que estos protistas desarrollaron un ciclo vital muy complejo, o a que decidieron ocupar la sangre del huésped y exponerse así a un ataque inmunitario directo y permanente, o es el producto de un larguísimo camino evolutivo independiente? Aunque no podemos girar la rueda de la evolución y mirar millones de años atrás, una forma de arrojar luz sobre esta cuestión es buscar protistas emparentados con los tripanosomas que, sin embargo, sigan viviendo en libertad o aún no hayan adoptado su sofisticado estilo de vida parasitario. ¿Evolucionaron ya (algunas) características peculiares de los tripanosomas? En caso afirmativo, ¿son estas características menos complejas? Si se encuentran, ¿serán estos organismos predecesores directos o sólo vástagos del árbol evolutivo que poco tienen que ver con las fuerzas que dieron forma a los patógenos huma-

nos? En una típica serendipia de la ciencia, encontramos un tripanosoma tan primitivo en los mosquitos que chupan la sangre de las aves. Y fue de nuevo el profundo conocimiento de la evolución que poseía Francisco lo que resultó decisivo para la interpretación de nuestros hallazgos (Skalický et al., 2017).

Hacia el final de su vida, Francisco se afilió a la Universidad de Bohemia del Sur, donde trabajo desde hace ya algunas décadas. Aunque impartió allí un seminario sobre la transmisión del paludismo maligno de los gorilas a los humanos, me dio la impresión de que decidió dejar las próximas cuestiones abiertas de la parasitología a la generación más joven y se preocupó más por la relación entre ciencia y religión, tema que tratarán ampliamente otros.

Para terminar, sólo puedo especular sobre qué razón o motivación llevó a Francisco a dedicar una parte sustancial de su intelecto al estudio de los protistas parásitos, especialmente los que asolan los países tropicales y pobres. Como gran humanista que era, probablemente sólo quería ayudar a millones de personas afectadas por el paludismo, la enfermedad del sueño, la enfermedad de Chagas y la leishmaniosis, y no cabe duda de que sus investigaciones contribuyeron a que la incidencia de la mayoría de estas parasitosis esté disminuyendo. Como uno de los últimos verdaderos hombres renacentistas de la ciencia, Francisco podría haber incursionado en muchos otros campos de la biología y seguramente destacaría en ellos, sin embargo, decidió estudiar los parásitos microscópicos y yo tuve la suerte no sólo de estar cerca sino también de disfrutar de la amistad con él y con Hana Ayala.

Nota: La bibliografía se ha limitado únicamente a los trabajos de los que es coautor Francisco J. Ayala.

Referencias

- Ayala, F. J. (1983). Genetic polymorphism: from electrophoresis to DNA sequences. *Experientia*, 39, 813-823.
- Ayala, F. J. (1986). On the virtues and pitfalls of the molecular evolutionary clock. *J. Hered*, 77, 226-235.
- Kořený, L., Sobotka, R., Kovářová, J., Gnipová, A., Flegontov, P., Horváth, A., Oborník, M., Ayala, F.J. y Lukeš, J. (2012). Aerobic kinetoplastid flagellate *Phytomonas* does not require heme for viability. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109, 3808-3813.
- Lai, D.-H., Hashimi, H., Lun, Z.-R., Ayala, F.J. y Lukeš, J. (2008). Adaptation of *Trypanosoma brucei* to gradual loss of kinetoplast DNA: *T. equiperdum* and *T.*

- evansi* are petite mutants of *T. brucei*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105, 1999-2004.
- Lukeš, J., Mauricio, I.L., Schönián, G., Dujardin, J.-C., Soteriadou, K., Dedet, J.-P., Kuhls, K., Quispe Tintaya, W., Jirků, M., Chocholová, E., Haralambous, C., Pratlong, F., Oborník, M., Horák, A., Ayala, F.J. y Miles, M.A. (2007). Evolutionary and geographical history of the *Leishmania donovani* complex with a revision of current taxonomy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104, 9375-9380.
 - Lun, Z.-R., Lai, D.-H., Li, F.-J., Lukeš, J. y Ayala, F.J. (2010). *Trypanosoma brucei*: two steps to spread out from Africa. *Trends Parasitol*, 26, 434-437.
 - Rougeron, V., De Meeus, T, Hide, M., Waleckx, E., Bermudez, H., Arevalo, J., Llanos-Cuentas, A., Dujardin, J.-C., De Doncker, S., Le Ray, D., Ayala, F.J. y Banuls, A.-L. (2009). Extreme inbreeding in *Leishmania braziliensis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106, 10224-10229.
 - Skalický, T., Dobáková, E., Wheeler, R.J., Tesařová, M., Flegontov, P., Jirsová, D., Votýpka, J., Yurchenko, V., Ayala, F.J. y Lukeš, J. (2017). Extensive flagellar remodeling during the complex life cycle of *Paratrypanosoma*, an early-branching trypanosomatid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 114, 11757-11762.
 - Tibayrenc, M., Ward, P., Moya, A. y Ayala, F. J. (1986). Natural populations of *Trypanosoma cruzi*, the agent of Chagas disease, have a complex multiclonal structure. *PNAS USA*, 83, 115-119.
 - Tibayrenc, M., Kjellberg, F. y Ayala, F. J. (1990). A clonal theory of parasitic protozoa: The population structure of *Entamoeba*, *Giardia*, *Leishmania*, *Naegleria*, *Plasmodium*, *Trichomonas*, and *Trypanosoma* and their medical and taxonomical consequences. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 2414-2418.
 - Tibayrenc, M. y Ayala, F. J. (2012). Reproductive clonality of pathogens: A perspective on pathogenic viruses, bacteria, fungi, and parasitic protozoa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109, E3305-E3313.

Ciencia y Fe

Una nueva introducción

John F. Haught

John Haught, una de las voces más respetadas en el diálogo entre ciencia y fe, nos ofrece aquí una singular introducción a esta temática al hilo de doce preguntas. Los asuntos que aborda van desde el problema de los orígenes (el universo, la vida, la inteligencia) hasta la viabilidad de la moral sin Dios, la vida después de la muerte o las consecuencias teológicas del eventual descubrimiento de vida extraterrestre. Y en el fondo de todo, dando unidad al libro, un interrogante fundamental: ¿es compatible la ciencia con la fe? ¿Acaso no excluye la ciencia la existencia del Dios personal que anuncian el judaísmo, el cristianismo y el islam? Este libro busca provocar al lector para que piense por sí mismo, a no dejarse llevar por los tópicos, es una invitación a participar con criterio propio en una de las conversaciones intelectuales más fascinantes y también más importantes de nuestro tiempo.



CIENCIA Y FE

Una nueva introducción

John F. Haught

SALTERRAE

COMILLAS
UNIVERSIDAD PONTIFICIA



Colección Ciencia y Religión

Número 15

Págs. 216

ISBN: 978-84-8468-766-5

Universidad Pontificia Comillas,
Ed. Sal Terrae, 2018.


COMILLAS
UNIVERSIDAD PONTIFICIA

SERVICIO DE PUBLICACIONES
edit@comillas.edu
<https://tienda.comillas.edu>
Tel.: 917 343 950