

El genoma de *Leishmania* revela com aquest paràsit que afecta 12 milions de persones s'adapta a canvis ambientals

La leishmaniosi és una important malaltia humana i veterinària causada pel paràsit *Leishmania* que afecta 12 milions de persones en més de 98 països. Actualment aquesta malaltia està aflorant a Europa a causa del canvi climàtic i als desplaçaments massius de població. Se sap que el paràsit s'adapta ràpidament a nous ambients, amb conseqüències importants en el nombre d'afectats amb aquesta malaltia. Per això, la Unió Europea ja la reconeix com una amenaça emergent per a la salut pública.

En un article publicat a la revista *Nature Ecology & Evolution*, científics de l'Institut Pasteur a París i del Centre de Regulació Genòmica (CRG) a Barcelona, en col·laboració amb investigadors en l'Institut de Medicina Tropical d'Antwerp (ITM) i la Universitat de Montpellier, han demostrat que l'adaptació de *Leishmania* es deu a una freqüent amplificació de cromosomes, és a dir, a la incorporació d'un nombre més gran de cromosomes de l'habitual. Aquestes variacions en el nombre de cromosomes, anomenades aneuploidies, són semblants a les que també trobem en diversos tipus de càncer.

Aquest descobriment representa un important pas cap a una millor comprensió de la infecció de *Leishmania* en humans i, en concret, en la resistència dels paràsits al tractament, la seva patogenicitat, i la seva mobilitat en diferents teixits. El nou treball, que posa de manifest la inestabilitat genòmica de *Leishmania*, podria facilitar el camí cap a la identificació dels mecanismes que faciliten la resistència a tractaments i contribuir a descobrir nous biomarcadors per millorar el diagnòstic i el pronòstic dels pacients.

La leishmaniosi és una de les cinc malalties infeccioses més importants a nivell mundial, amb una estimació de 350 milions de persones en risc d'infecció. La malaltia causa un ampli espectre de manifestacions clíniques en les seves tres formes (cutània, visceral i mucocutània) com a resultat d'una infecció per les diferents espècies de paràsits *Leishmania*. Aquests paràsits unicel·lulars s'adapten a un gran nombre d'hostes. Creixen com paràsits extracel·lulars dins de la mosca arenera, que transmet *Leishmania* a diversos vertebrats, com, per exemple, rosegadors, gossos, i humans. Un cop a l'hoste, *Leishmania* creix a l'interior de les cèl·lules del sistema immunitari, principalment en els macròfags, causant diverses patologies que poden portar a la mort de l'hoste.

La leishmaniosi és una de les malalties més descuidades i que atreuen menys atenció. Encara no hi ha vacuna per a humans i només hi ha alguns tractaments, tots ells amb importants restriccions en relació a la seva administració, toxicitat o cost. Per a més dificultat, una de les principals característiques biològiques de *Leishmania* és la seva capacitat per adaptar-se a un gran nombre de fluctuacions impredecibles dins del seu hoste, cosa que dificulta enormement el seu tractament. Per exemple, genera resistències a nous tractaments amb facilitat.



Per tal d'identificar els mecanismes genètics que permeten l'adaptació genòmica de *Leishmania*, científics de l'Institut Pasteur a París i del Centre de Regulació Genòmica (CRG) a Barcelona, en col·laboració amb investigadors en l'Institut de Medicina Tropical d'Antwerp (ITM) i la Universitat de Montpeller, han desenvolupat noves tècniques per a la genòmica comparada basades en les últimes tècniques de seqüenciació i en anàlisi *in-silico*. El seu treball, que publica la revista *Nature Ecology and Evolution*, mostra per primera vegada l'existència d'una relació entre els canvis en el nombre de còpies d'un cromosoma i la selecció de nous al·lels importants per a la supervivència de *Leishmania*.

L'aspecte més sorprenent d'aquest treball és descobrir que *Leishmania* aconsegueix combinar la selecció d'al·lels i el manteniment d'una gran diversitat genètica. Normalment, aquests dos processos haurien de ser excloents i s'esperaria que un paràsit sotmès a una forta selecció perdés la seva diversitat genètica. En canvi, en *Leishmania*, les freqüents duplicacions de cromosomes permeten combinar tots dos processos. Així, el paràsit manté la seva diversitat en permetre que una mateixa combinació d'al·lels sigui seleccionada simultàniament en individus genèticament diversos.

Gerald Späth, director de la Unitat de Parasitologia Molecular a l'Institut Pasteur de París, que ha dirigit la part experimental d'aquest estudi, comenta: "Gairebé tota la investigació bàsica, aplicada, i clínica sobre *Leishmania* es realitza amb paràsits de cultius a llarg termini. El nostre estudi, demostra que el genoma del paràsit evoluciona molt ràpid. És important tenir això en compte per estudiar la biologia del paràsit i buscar nous biomarcadors, tractaments o possibles vacunes. El futur de la recerca en *Leishmania* passa per abordar de forma més integradora les interaccions genètiques entre el paràsit, el vertebrat hoste i l'insecte vector, sota condicions clínicament rellevants, per exemple, utilitzant paràsits de cultiu a curt termini i aplicant seqüenciació directa de els teixits".

Cedric Notredame, cap de grup al Centre de Regulació Genòmica (CRG) a Barcelona, que ha dirigit la genòmica comparativa d'aquest estudi, explica: "Sempre ha existit la creença que l'amplificació de gens és una via per a l'adaptació, però, ara, el nostre treball mostra que en *Leishmania*, l'evolució ha utilitzat aquest mecanisme fins al punt de convertir-lo en un pas essencial del cycle de vida del paràsit. Una part important del treball mostra que altres variacions complexes aneuploides juguen un paper important en alguns tipus de càncer i creiem que la gran acumulació de dades genòmiques de què disposem actualment combinades amb innovadores tècniques *in-silico* - com les que hem utilitzat per a aquest estudi - aviat ens permetran tenir una millor comprensió de la relació entre aneuploidia i selecció d'al·lels".

El professor Jean-Claude Dujardin l'Institut de Medicina Tropical (ITM) a Antwerp assenyala: "Van necessitar més de cinc anys per recopilar un conjunt de dades genòmiques sense precedents de mostres clíniques en el subcontinent indi i publicar una primera anàlisi l'any passat. Una gran característica de la ciència moderna és que totes les dades genòmiques necessiten fer-se públiques, el que permet noves col·laboracions, com la que en resulta d'aquest treball que ara presentem. També ha permès establir una nova col·laboració entre ITM, l'Institut Pasteur i el CRG per lluitar contra malalties infeccioses".

Els resultats d'aquest original estudi són molt rellevants per a altres malalties humanes que depenen de la inestabilitat genòmica, com les infeccions fúngiques o el càncer, i obren noves vies per a descobrir tractaments per *Leishmania* basats en l'hoste i en la dependència metabòlica del paràsit per prevenir l'evolució adaptativa de la resistència a tractaments per part dels paràsits.

Basant-se en els resultats que es publiquen en aquest treball i amb l'objectiu d'estudiar la biologia i l'epidemiologia de *Leishmania* en un context clínicament més rellevant, el Dr. Gerald Späth ha establert el consorci internacional 'LeiShield' (www.leishield.org), coordinant a equips de l'Institut Pasteur i internacionals que inicialment es va finançar des de la Direcció Internacional de l'Institut Pasteur i que actualment ja compta amb 1.7 milions d'euros de finançament del programa H2020 de la Comissió Europea.

Imatge disponible a:

<https://www.dropbox.com/sh/6b9q1b4vmsapyaj/AADc6VyZjZoz9PQD00d5fbg7a?dl=0>

Crèdit: Géraldine De Muylder, Institute of Tropical Medicine (ITM).

Peu de foto: *Leishmania donovani* infectant a cèl·lules del sistema immunitari. En blau s'observen els macròfags, en verd *L. donovani*.

Referència: Pablo Prieto Barja, Pascale Pescher, Giovanni Bussotti, Franck Dumetz, Hideo Imamura, Darek Kedra, Malgorzata Domagalska, Victor Chaumeau, Heinz Himmelbauer, Michel Pages, Yvon Sterkers, Jean-Claude Dujardin, Cedric Notredame & Gerald Frank Späth. Haplotype selection as an adaptive mechanism in the protozoan pathogen *Leishmania donovani*. *Nature Ecology & Evolution*. (2017). DOI: [10.1038/s41559-017-0361-x](https://doi.org/10.1038/s41559-017-0361-x)

Per a més informació i entrevistes:

Laia Cendrós, oficina de premsa, Centre de Regulació Genòmica (CRG)
Laia.cendros@crg.eu - Tel. +34 93 316 0237 – Mòbil +34 607611798.