

NOTA DE PRENSA

Barcelona, 22 de noviembre de 2017

El genoma de *Leishmania* revela cómo este parásito que afecta 12 millones de personas se adapta a cambios ambientales

La leishmaniasis es una importante enfermedad humana y veterinaria causada por el parásito *Leishmania* que afecta a 12 millones de personas en más de 98 países. Actualmente esta enfermedad está aflorando en Europa debido al cambio climático y a los desplazamientos masivos de población. Se sabe que el parásito se adapta rápidamente a nuevos ambientes, lo que tiene consecuencias importantes para el número de afectados con esta enfermedad. Por ello, la UE ya la reconoce como una amenaza emergente para la salud pública.

En un artículo publicado en la revista *Nature Ecology & Evolution*, científicos del Institut Pasteur en París y del Centro de Regulación Genómica (CRG) en Barcelona, en colaboración con investigadores en el Instituto de Medicina Tropical de Antwerp (ITM) y la Universidad de Montpellier, han demostrado que la adaptación de *Leishmania* se debe a una frecuente amplificación de cromosomas, es decir, a la incorporación de un número mayor de cromosomas del que debería. Estas variaciones en el número de cromosomas, llamadas aneuploidías, son parecidas a las que encontramos en diversos tipos de cáncer.

Este descubrimiento representa un importante paso hacia una mejor comprensión de la infección de *Leishmania* en humanos y, en concreto, en la resistencia de los parásitos a tratamiento, su patogenicidad, y su movilidad en diferentes tejidos. El nuevo avance, que pone de manifiesto la inestabilidad genómica de *Leishmania*, podría allanar el camino hacia la identificación de los mecanismos que facilitan la resistencia a tratamientos y contribuir a descubrir nuevos biomarcadores para mejorar el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes.

La leishmaniasis es una de las cinco enfermedades infecciosas más importantes a nivel mundial, con una estimación de 350 millones de personas con riesgo de infección. La enfermedad causa un amplio espectro de manifestaciones clínicas en sus tres formas (cutánea, visceral y mucocutánea) como resultado de una infección por las diferentes especies de parásitos *Leishmania*. Estos parásitos unicelulares se adaptan a un gran número de huéspedes. Crecen como parásitos extracelulares dentro de la mosca arenera que transmite *Leishmania* a varios vertebrados, como, por ejemplo, a roedores, perros, y a humanos. Una vez en el huésped, *Leishmania* crece en el interior de las células del sistema inmunitario, principalmente en los macrófagos, causando diversas patologías que pueden llevar a la muerte del huésped.

La leishmaniasis es una de las enfermedades más descuidadas y que atraen menos atención. Todavía no existe vacuna para humanos y sólo existen algunos tratamientos, todos ellos con importantes restricciones en relación a su administración, toxicidad o coste. Para más dificultad, una de las principales características biológicas de *Leishmania* es su capacidad para adaptarse a un gran número de fluctuaciones impredecibles dentro de su huésped y dificultar, así su tratamiento. Por ejemplo, generando resistencias a nuevos tratamientos con facilidad.

Para identificar los mecanismos genéticos que permiten la adaptación genómica de *Leishmania*, científicos del Institut Pasteur en París y del Centro de Regulación Genómica (CRG) en Barcelona, en colaboración con investigadores en el Instituto de Medicina Tropical de Antwerp (ITM) y la Universidad de Montpellier han desarrollado nuevas técnicas para la genómica comparada basadas en las últimas técnicas de secuenciación y en análisis in-silico. Su trabajo, que publica la revista *Nature Ecology and Evolution*, muestra por primera vez la existencia de una relación entre los cambios en el número de copias de un cromosoma y la selección de nuevos alelos importantes para la supervivencia de *Leishmania*.

El aspecto más sorprendente de este trabajo es la observación que *Leishmania* consigue combinar la selección de alelos y el mantenimiento de una gran diversidad genética. Normalmente, estos dos procesos deberían ser excluyentes y se esperaría que un parásito sometido a una fuerte selección perdiera su diversidad genética. En cambio, en *Leishmania*, las frecuentes duplicaciones de cromosomas permiten combinar ambos procesos. Así, el parásito mantiene su diversidad al permitir que una misma combinación de alelos sea seleccionada simultáneamente en individuos genéticamente diversos.

Gerald Späth, Director de la Unidad de Parasitología Molecular en el Institut Pasteur de París, quien ha dirigido la parte experimental de este estudio, comenta: "Casi toda la investigación básica, aplicada, y clínica sobre *Leishmania* se realiza con parásitos de cultivos a largo plazo. Nuestro estudio, demuestra que el genoma del parásito evoluciona muy rápido. Es importante tener eso en cuenta para estudiar la biología del parásito y buscar nuevos biomarcadores, tratamientos o posibles vacunas. El futuro de la investigación en *Leishmania* debería realizarse de forma más integradora que considere las interacciones genéticas entre el parásito, el vertebrado huésped y el insecto vector, bajo condiciones clínicamente relevantes, por ejemplo, utilizando parásitos de cultivo a corto plazo y aplicando secuenciación directa de los tejidos".

Cedric Notredame, jefe de grupo en el Centro de Regulación Genómica (CRG) en Barcelona, que ha dirigido la genómica comparativa de este estudio, explica: "Siempre ha existido la creencia de que la amplificación de genes es una vía para la adaptación, pero, ahora, nuestro trabajo muestra que en *Leishmania*, la evolución ha utilizado este mecanismo hasta el punto de convertirlo en un paso esencial del ciclo de vida del parásito. Una parte importante del trabajo muestra que otras variaciones complejas aneuploides, juegan un papel importante en algunos tipos de cáncer y creemos que la gran acumulación de datos genómicos de la que disponemos actualmente combinados con innovadoras técnicas in-silico – como las que hemos utilizado para este estudio – pronto nos permitirán tener una mejor comprensión de la relación entre aneuploidía y selección de alelos".

El profesor Jean-Claude Dujardin del Instituto de Medicina Tropical (ITM) en Antwerp señala: "Nos llevó más de cinco años recopilar un conjunto de datos genómicos sin precedentes de muestras clínicas en el subcontinente indio y publicar un primer análisis el año pasado. Una gran característica de la ciencia moderna es que todos los datos genómicos necesitan hacerse públicos, lo que permite nuevas colaboraciones, como la que resulta en este trabajo que ahora presentamos. También ha permitido establecer una nueva colaboración entre ITM, el Institut Pasteur y el CRG para luchar contra enfermedades infecciosas".

Los resultados de este original estudio son muy relevantes para otras enfermedades humanas que dependen de la inestabilidad genómica, como las infecciones fúngicas o el cáncer, y abren nuevas vías para descubrir tratamientos para leishmania basados en el huésped y en la dependencia metabólica del parásito para prevenir la evolución adaptativa de la resistencia a tratamientos por parte de los parásitos.



Basándose en los resultados que se publican en este trabajo y con el objetivo de estudiar la biología y la epidemiología de *Leishmania* en un contexto clínicamente más relevante, el Dr. Gerald Späth ha establecido el consorcio internacional 'LeiSHield' (www.leishield.org), coordinando a equipos del Institut Pasteur e internacionales que inicialmente se financió desde la Dirección Internacional del Institut Pasteur y que actualmente ya cuenta con 1.7 millones de euros de financiación del programa H2020 de la Comisión Europea.

Imagen disponible en:

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

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

Pie de foto: *Leishmania donovani* infectando a células del sistema inmunitario. En azul se observan los macrófagos, en verde *L. donovani*.

Referencia: 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)