Immunity: Identifican un mecanismo del parásito Leishmania que ‘sabotea’ la respuesta inmune

14/10/2016

La responsable es una molécula producida y secretada por el propio parásito y que interacciona con un receptor denominado Mincle (Clec4e)

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), en colaboración con científicos de otros centros de investigación nacionales e internacionales, han identificado un mecanismo que permite al parásito de la Leishmania, el causante de la leishmaniasis, **esquivar la respuesta del sistema inmune y desarrollar así la infección**. El estudio que se publica en *Immunity* demuestra que la responsable es una molécula producida y secretada por el propio parásito que es capaz de unirse específicamente a un receptor llamado Mincle (Clec4e) expresado en células presentadoras de antígeno (células dendríticas) para “sabotear” su función. Además, dado que **en la actualidad no existe una vacuna eficaz frente a la leishmaniasis**, los investigadores especulan con la posibilidad de que la presencia de un ligando para Mincle en las vacunas basadas en extractos totales del parásito contribuya a la escasa eficacia de éstas.

La leishmaniasis es una enfermedad causada por un parásito que se transmite a los humanos por la picadura de mosquitos de la arena (flebótomos) infectados. Se presenta principalmente en personas que residen en las zonas tropicales y subtropicales, pero también está presente en los países de la cuenca mediterránea, incluido España donde en 2012 se detectó un brote en un municipio de

Madrid. Además, los perros actúan como reservorios de la enfermedad. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), su prevalencia es de 12 millones de personas y cada año se producen 1,3 millones de nuevos casos y entre 20 000 y 30 000 defunciones. Es una de las cinco parasitosis más importantes y pertenece al grupo de las "enfermedades olvidadas", debido a su amplia distribución, incidencia y dificultad de control.

La leishmaniasis pertenece al grupo de las "enfermedades olvidadas" debido a su amplia distribución, incidencia y dificultad de control

La forma más grave, la leishmaniasis visceral, también conocida como kala azar, se caracteriza por episodios irregulares de fiebre, pérdida de peso, hepato-esplenomegalia y anemia. Todos los pacientes con leishmaniasis visceral requieren la administración inmediata de un tratamiento completo, que en muchas ocasiones es tóxico e ineficaz. **Y a pesar de que los pacientes que se han recuperado de una leishmaniasis son resistentes a la reinfección, en la actualidad no existe una vacuna eficaz**. En una persona infectada, el parásito coloniza sus macrófagos, que son a la vez el tipo celular dónde el parásito puede sobrevivir y replicarse eficazmente, y la célula encargada de su eliminación.

Boicot al sistema inmune

Aunque existen diversas evidencias que indican que el parásito ha evolucionado para manipular y evadir la respuesta inmune del hospedador, no se conoce con exactitud cómo ocurren dichos procesos de inhibición. Ahora el estudio publicado en *Immunity* demuestra el papel del receptor Mincle (Clec4e) para “boicotear” la función del sistema inmunológico. Este resultado “**inesperado**”, ya que generalmente este receptor transmite una señal de activación para la célula dendrítica que desencadena la respuesta inflamatoria, señala a Mincle como una posible diana para futuras terapias para esta enfermedad. “En el estudio observamos una reducción del 90% en el número de parásitos y, por tanto, menor patología cutánea en ratones deficientes en Mincle infectados en la piel con *Leishmania major*”, explica David Sancho, quien dirige el laboratorio de Inmunobiología del CNIC en el que se ha realizado el estudio.

En este sentido, Salvador Iborra, primer autor de la investigación, señala que en el estudio se observó un aumento de la respuesta adaptativa frente al parásito de tipo Th1 en los ratones deficientes en Mincle. En presencia de Mincle, explica, el parásito logra reducir la respuesta inmune, de manera que se puede replicar y transmitir; en cambio, en los ratones que carecen de Mincle se apreció una respuesta Th1 temprana que contribuye al control precoz del parásito, evitando la patología: “Sin la presencia de Mincle, las células dendríticas son capaces de migrar, madurar y activar linfocitos T y, en consecuencia, generar una respuesta Th1 de una forma más eficaz”, comenta María Martínez, que comparte la primera autoría del estudio.

En el estudio que se publica en Immunity se ha visto una reducción del 90% en el número de parásitos de Leishmania en ratones deficientes en Mincle

Otro hallazgo relevante de la investigación es que **este efecto inhibidor mediado por Mincle se observa también tras la vacunación de los ratones con parásitos muertos**. Y, debido a que en la actualidad no existe una vacuna eficaz frente a la leishmaniasis, los investigadores especulan con la posibilidad de que la presencia de un ligando para Mincle en las vacunas basadas en extractos totales del parásito contribuya a la escasa eficacia de estas formulaciones para inducir la inmunidad Th1.

Iborra S, Martínez-López M, Cueto FJ, Conde-Garrosa R, Del Fresno C, Izquierdo HM, Abram CL, Mori D, Campos-Martín Y, Reguera RM, Kemp B, Yamasaki S, Robinson MJ, Soto M, Lowell CA Sancho D. Leishmania uses Mincle to target an inhibitory ITAM signaling pathway in dendritic cells that dampens adaptive immunity to infection. http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2016.09.012

sabotea-respuesta-inmune