



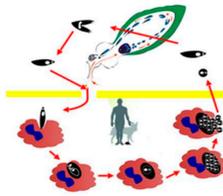
# Inmunología de *Leishmania*

MACARENA GARCÍA-TREVIJANO CABETAS

Facultad de Farmacia, UCM. Pza. Ramón y Cajal s/n 28040, Madrid, España.  
TRABAJO DE FIN DE GRADO CURSO 2016-2017

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

- La leishmaniasis es una enfermedad parasitaria que afecta al hombre y a otros mamíferos. Es causada por protozoos flagelados del orden Kinetoplastida, familia Trypanosomatidae y género *Leishmania*.
- Las interacciones que se dan entre este parásito y el sistema inmune son muy complejas. *Leishmania* ha ido desarrollando diversos mecanismos de evasión de la respuesta inmune, y diferentes para las distintas especies de *Leishmania*. Además, no todos los hospedadores presentan la misma respuesta, lo que justifica las diferentes formas clínicas que diversas especies pueden producir.



Vector: insectos hembra de los géneros *Phlebotomus* (Viejo Mundo) y *Lutzomyia* (Nuevo Mundo).

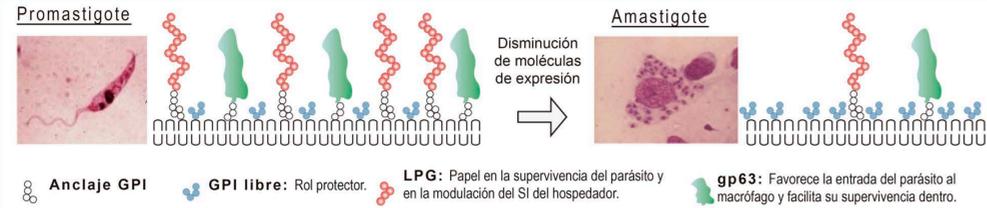
Serio problema de salud pública: 12 millones de personas infectadas, 350 millones viven en zonas de riesgo. Tratamiento muy difícil.

## OBJETIVOS

Revisar las interacciones a nivel molecular que se establecen entre el sistema inmunitario del hospedador y el parásito, haciendo hincapié en las estrategias de evasión desarrolladas por este último para garantizarse su supervivencia.

## METODOLOGÍA

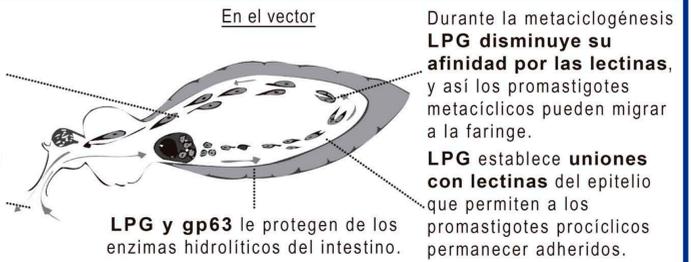
Revisión bibliográfica actualizada de diversos artículos obtenidos en PubMed, Scielo, Medscape, Science Direct y Google Académico.



Las moléculas de superficie del parásito juegan un papel importante en la supervivencia del parásito y en la modulación de la respuesta inmune del hospedador.

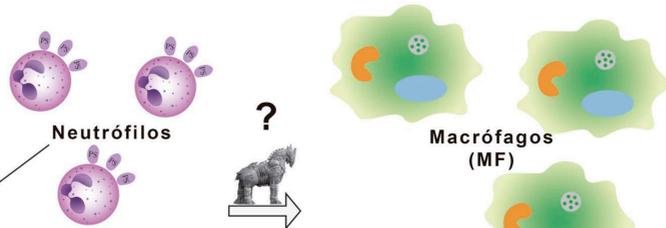
La **apoptosis**, durante la metaciclologénesis permite eliminar los parásitos no aptos para la infección.

La **saliva** contiene **sustancias que facilitan la transmisión del parásito** en el humano, como potentes sustancias vasodilatadoras (maxalidan, adenosina) y sustancias estimuladoras de la producción de PGE2.



Los neutrófilos son las 1<sup>as</sup> células sanguíneas en llegar al sitio de la infección.

*Leishmania* retrasa su apoptosis y los utiliza como refugio contra la lisis mediada por el complemento.

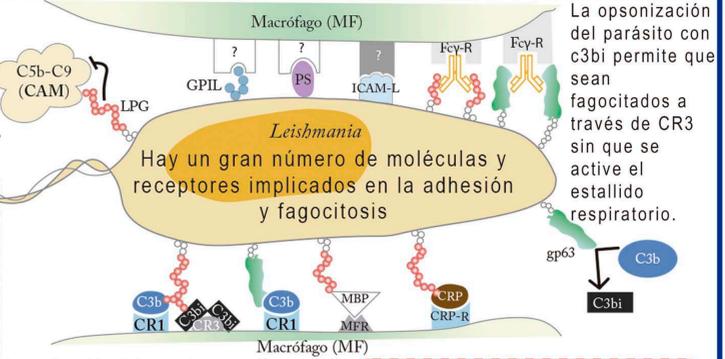


Secretan de citoquinas y quimioquinas que modulan el microambiente e influyen en el tipo y la magnitud de la respuesta inmune específica frente a *Leishmania*.

En presencia de MF, aceleran su apoptosis (exponiendo PS en su superficie) y actúan como "Caballo de Troya" para entrar en los MF sin activar el estallido respiratorio.

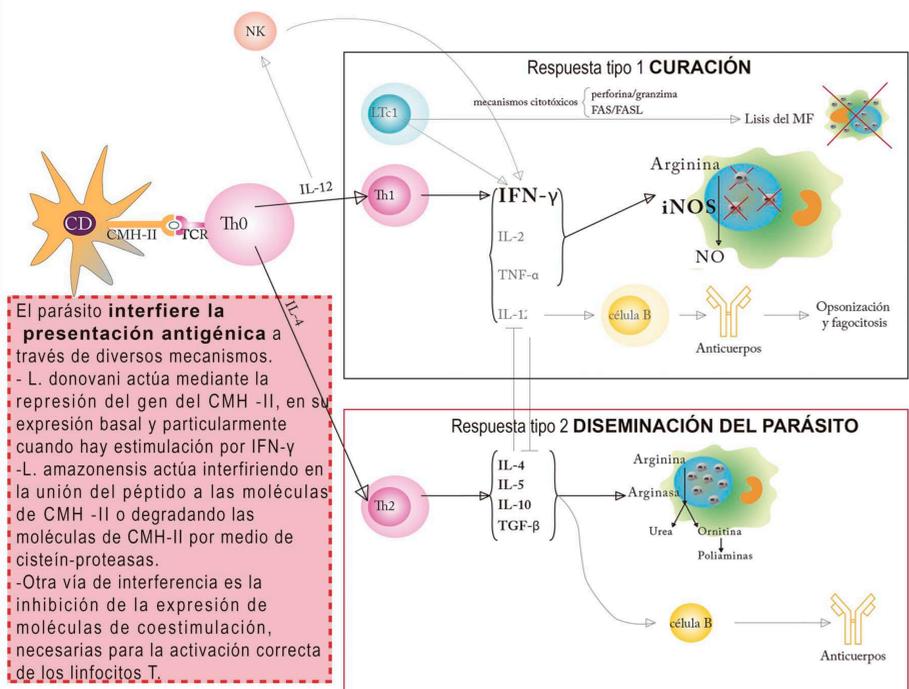
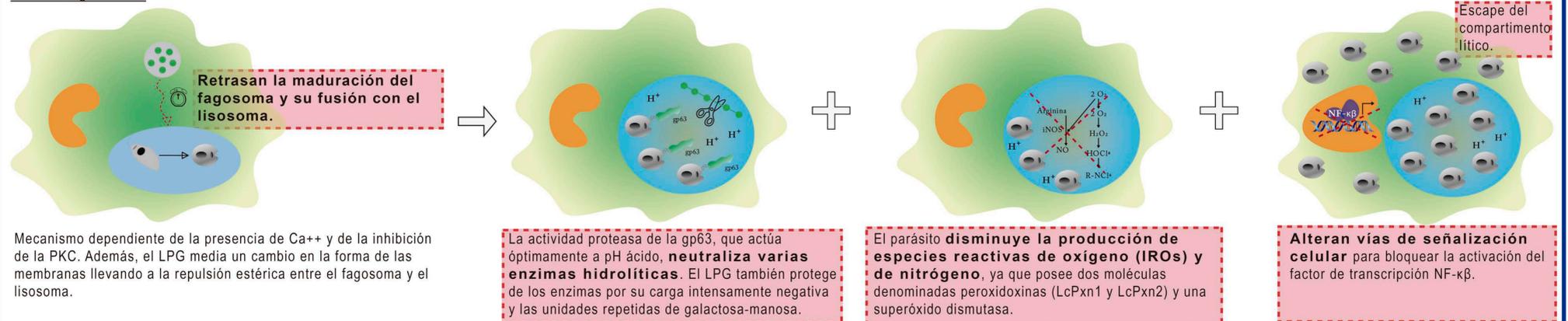
Tras la inoculación de los promastigotes metacíclicos se produce un reconocimiento de moléculas de superficie, como gp63 y LPG, y la **activación de la cascada del complemento**.

**Estrategias del parásito:**  
-Engrosamiento del glicocálix.  
-Elongación de las moléculas de LPG » previene la unión del CAM.



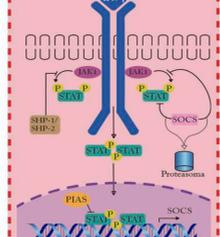
La opsonización del parásito con c3bi permite que sean fagocitados a través de CR3 sin que se active el estallido respiratorio.

## Células fagocitarias



El parásito **interfiere la presentación antigénica** a través de diversos mecanismos.  
- *L. donovani* actúa mediante la represión del gen del CMH-II, en su expresión basal y particularmente cuando hay estimulación por IFN-γ  
- *L. amazonensis* actúa interfiriendo en la unión del péptido a las moléculas de CMH-II o degradando las moléculas de CMH-II por medio de cisteín-proteasas.  
- Otra vía de interferencia es la inhibición de la expresión de moléculas de coestimulación, necesarias para la activación correcta de los linfocitos T.

Esta respuesta tipo 1 del hospedador intenta ser regulada por parte del parásito:  
- Reduce la expresión de las citoquinas proinflamatorias (IL-1 y TNF-α) y de las implicadas en la activación de linfocitos Th1 (IL-12).  
- Induce la producción de citoquinas inmunosupresoras, como TGF-β e IL-10.  
- Inhibe la vía de señalización del IFN-γ.



## Manifestaciones clínicas

Dependen de la respuesta inmune generada. Ésta a su vez depende de las características genéticas e inmunológicas de la persona infectada, así como del perfil isoenzimático y de la especie de *Leishmania*.



*L. donovani* en el este de África y en la India. *L. infantum/cbagasi* en Europa, norte de África y Latinoamérica.

## Leishmaniasis visceral (LV) o "kala azar"

Es la forma más grave y resulta de la replicación del parásito en macrófagos en el sistema fagocito mononuclear. Usualmente tiene un curso crónico y puede llevar a la muerte si no se trata, o incluso con tratamiento.

## Cursa con respuesta inmune Th2, estando bloqueada la respuesta Th1. Prueba de Montenegro negativa.

La baja proliferación de linfocitos y la ausencia de producción de IFN-γ son factores predictivos de la progresión de la enfermedad a una LV fulminante. Tras un tratamiento efectivo, se ve una respuesta positiva al test de Montenegro (que detectaría una respuesta celular a la infección).

## Leishmaniasis mucocutánea (LMC)



*L. (Vianna) braziliensis*, *L. (V.) amazonensis*, *L. (V.) panamensis*, y *L. (V.) guyanensis*.

## Leishmaniasis cutánea localizada (LCL)



*L. mexicana*, *Leishmania (V.) braziliensis*, o *L. panamensis* en Sudamérica. *L. major* o *L. tropica* en los otros países.

## Leishmaniasis cutánea difusa (LCD)



*L. mexicana* y *L. aethiops*.

## CONCLUSIONES

- Las moléculas de superficie del parásito juegan un papel importante en su supervivencia y en la modulación de la Respuesta Inmune del hospedador.
- El proceso de autoapoptosis en el vector es un proceso de selección positiva de los parásitos más aptos para consolidar la infección.
- El parásito promueve su fagocitosis, secretando sustancias quimiotácticas, y favoreciendo la instauración de un proceso inflamatorio.
- Como las células del hospedador, el parásito también cuenta con mecanismos de inhibición del CAM.
- El parásito inhibe los mecanismos de eliminación de patógenos en las células fagocíticas e interfiere en la presentación antigénica.
- Una respuesta inmune distinta (Th1, Th2), lleva a manifestaciones clínicas diferentes (LV, LMC, LCL, LCD).

## BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA MÁS RELEVANTE

- Charmoy M, Auderset F, Allenbach C, TacchiniCottier F. The prominent role of neutrophils during the initial phase of infection by *Leishmania* parasites. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010: 1-8
- El-Hani CN, Borges MV, Wanderley JLM, Barcinski MA. Apoptosis and apoptotic mimicry in *Leishmania*: an evolutionary perspective. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2012; 2:96.
- Hernández-Ruiz J, Becker I. CD8+ cytotoxic lymphocytes in cutaneous leishmaniasis. *Salud Publica Mex* 2006; 48: 430-9.
- Nogueira MF, Goto H, Sotto MN, Cuccé LC. Cytokine profile in Montenegro skin test of patients with localized cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2008 Nov-Dec;50 (6):333-7
- Olivier M, Gregory DJ, Forget G. Subversion mechanisms by which *Leishmania* parasites can escape the host immune response: a signaling point of view. *Clin Microbiol Rev.* 2005 Apr;18 (2):293-305
- Soong L. Modulation of Dendritic cell function by *Leishmania* parasites. *J Immunol.* 2008 Apr 1;180 (7):4355-60.
- Tripathi P, Singh V, Naik S. Immune response to leishmania: paradox rather than paradigm. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007 Nov;51(2):229-42.
- Von Stebut E. Immunology of cutaneous leishmaniasis: the role of mast cells, phagocytes and dendritic cells for protective immunity. *Eur J Dermatol.* 2007 Mar-Apr;17 (2):115-22.
- Yuil, J. M. R., & Sousa, O. Inmunología en la infección por *Leishmania*: conceptos actuales. *Rev méd cient* 2010; 23 (1): 11-23