

Artículo de revisión

MicroARN en la patogénesis de la leishmaniasis: nuevas estrategias terapéuticas

Orquídea L. Rodríguez^{ab*}, Martín A. Sánchez^b, Félix J. Tapia^a

^aLaboratorio de Biología Molecular. ^bLaboratorio de Biología Celular. Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit". Ministerio del Poder Popular para la Salud. Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

Recibido 26 de mayo de 2025; aceptado 03 de julio de 2025

<https://doi.org/10.69833/RSVM.2025.1.45.03>

Resumen: La leishmaniasis, una enfermedad infecciosa causada por protozoos del género *Leishmania*, que afecta a millones de personas en regiones tropicales y subtropicales, representa un desafío significativo para la salud pública. La interacción entre microARN (miARN) y el sistema inmunológico del hospedador es crucial para comprender la patogénesis de esta enfermedad. Este manuscrito revisa el papel de los miARN en la modulación de la respuesta inmune durante la infección por *Leishmania*, y su potencial como dianas terapéuticas. Se exploran los mecanismos a través de los cuales los miARN regulan la expresión génica en células infectadas, cómo esto influye en la supervivencia del parásito, en la respuesta inmune del hospedador y cómo estas interacciones pudieran aprovecharse para desarrollar nuevas estrategias de tratamiento en leishmaniasis.

Palabras clave: microARN, leishmaniasis, inmunopatogénesis, terapéutica.

MicroRNA in the pathogenesis of leishmaniasis: novel therapeutic strategies

Abstract: Leishmaniasis, an infectious disease caused by protozoa of the genus *Leishmania*, affecting millions of people in tropical and subtropical regions, poses a significant public health challenge. The interaction between microRNA (miRNA) and the host's immune system is crucial to understanding the pathogenesis of this disease. This manuscript reviews the role of miRNA in modulating the immune response during *Leishmania* infection, and their potential as therapeutic targets. The mechanisms, through which miRNA regulate gene expression in infected cells, how they influence parasite survival, and the host immune response are explored, as well as how these interactions can be exploited to develop new treatment strategies.

Keywords: microRNA, leishmaniasis, immunopathogenesis, therapeutics.

*Correspondencia

email: orquileo@gmail.com

ORCID: [0000-0003-3841-4500](https://orcid.org/0000-0003-3841-4500)

Introducción

La leishmaniasis es una enfermedad infecciosa causada por protozoos del género *Leishmania*, que se transmiten principalmente a través de la picadura de flebótomos infectados. Esta enfermedad, que afecta a millones de personas en todo el mundo, presenta una amplia variedad de manifestaciones clínicas, que van desde lesiones cutáneas, mucosas hasta formas viscerales potencialmente mortales, como el kala-azar, que afectan órganos internos y pueden ser fatales sin tratamiento adecuado [1,2]. La complejidad de la leishmaniasis radica no solo en su diversidad clínica, sino también en los mecanismos subyacentes que permiten a *Leishmania* evadir las respuestas inmunitarias del hospedador y persistir en ambientes hostiles como los macrófagos, donde se transforma de promastigote a amastigote [3]. El estudio de la compleja interacción entre el parásito y el hospedador ha permitido generar modelos experimentales que explican la resistencia y susceptibilidad a la infección por diversas especies del parásito, así como entender la inmunopatología asociada a la respuesta inmunitaria exacerbada en ciertas formas clínicas de la enfermedad como la leishmaniasis mucocutánea y la enfermedad visceral [1].

Un área emergente de investigación en el estudio de la leishmaniasis es el papel de los microARN (miARN) que han mostrado ser reguladores de la expresión génica en el contexto de infecciones parasitarias. Estos pequeños ARN son fundamentales para la regulación postranscripcional de genes involucrados en la respuesta inmunitaria y pueden ser manipulados tanto por el parásito como por el hospedador. Ha sido demostrado que la expresión de los miARN se altera significativamente durante la infección por *Leishmania*. En particular, estudios recientes han revelado que ciertos miARN pueden regular la activación de macrófagos infectados y modular las vías de señalización inmunitarias, lo que sugiere un papel crucial en la interacción hospedador-parásito [4,5].

En esta revisión abordaremos los mecanismos claves en la biogénesis de los miARN, su acción como reguladores de la expresión génica en células infectadas por *Leishmania*, la supervivencia del parásito, y la interacción parásito hospedador, para entender la patogénesis de esta enfermedad y su impacto en el diseño de intervenciones más efectivas de tratamiento en leishmaniasis.

MicroARN. Definición, función y mecanismos de acción

Los miARN son pequeñas moléculas de ARN no

codificantes que oscilan entre 20 y 25 nucleótidos de longitud, transcritos a partir de secuencias de ADN que pueden ser monocistrónicas o policistrónicas, comprendidas en exones, intrones o un gen único [6]. Fueron descubiertos por los investigadores Víctor Ambros y Gary Ruvkun en 1993, durante estudios sobre la regulación del desarrollo del nemátodo *Caenorhabditis elegans*, pero el término "microARN" fue acuñado en 2001; esto los hizo merecedores del Premio Nobel en Fisiología o Medicina en el 2024. Los estudios mostraron un principio completamente nuevo de regulación génica que resultó esencial para los organismos multicelulares, incluidos los humanos. Las investigaciones indican que el genoma humano codifica más de mil miARN, permitiéndonos entender como con la misma carga genética, distintas células o tejidos de un organismo pueden especializarse y expresar diversas proteínas, enzimas y funciones fisiológicas, gracias a la selecta regulación de los miARN, demostrando así ser fundamentales para el desarrollo y el funcionamiento de los organismos [7].

Los miARN se generan a partir de transcripciones de ADN, pero no se traducen en proteínas. En cambio, funcionan como reguladores post-transcripcionales de la expresión génica, afectando la estabilidad y la traducción de los ARN mensajeros (ARNm) diana [8].

La biogénesis de los miARN se inicia con la transcripción por la ARN polimerasa II de secuencias de ADN genómico localizadas en regiones intergénicas (como unidades monocistrónicas o policistrónicas) o intragénicas (dependiendo de la transcripción del gen hospedador), dando lugar a precursores primarios de miARN (pri-miARN) que adoptan estructuras de horquilla. En el núcleo, el complejo microprocesador, constituido por la ARNasa III Drosha y la proteína de unión a ARN de doble cadena DGCR8, procesa estos pri-miARN para generar pre-miARN más cortos. Estos pre-miARN son luego exportados al citoplasma mediante la acción de la Exportina 5, donde la ARNasa III Dicer, en complejo con la proteína de unión a ARN TRBP, efectúa un segundo procesamiento para liberar el dúplex de miARN maduro. Finalmente, la hebra funcional del miARN maduro se incorpora al complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), en asociación con proteínas de la familia Argonaute (AGO), formando complejos ribonucleoproteicos (miRNP) que guían el reconocimiento de los ARNm diana, lo que culmina en la represión traduccional o la desestabilización del ARNm y, por consiguiente, en la regulación de la expresión génica (Figura 1) [6,9].

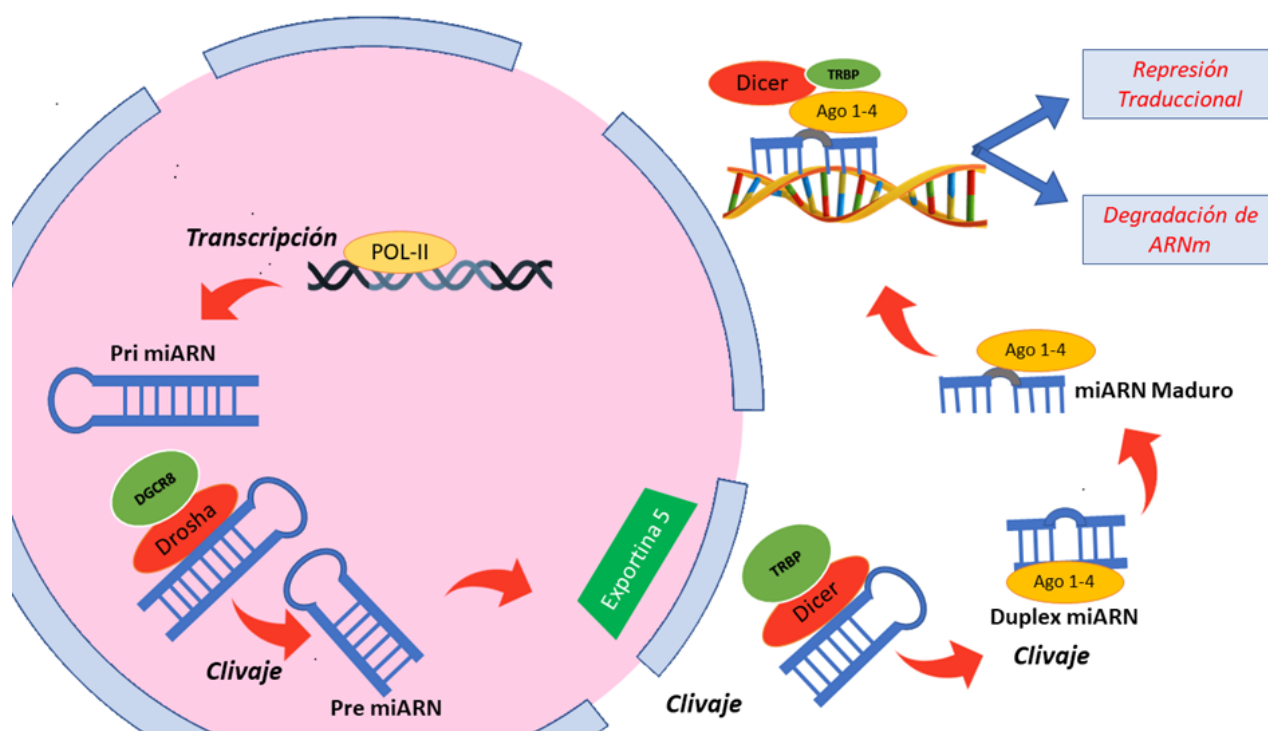


Figura 1. Biogénesis de los microARN. Secuencias intergénicas o intragénicas de ADN son transcritas por la DNA polimerasa II dando origen a secuencias de microARN primario (pri-miARN), las cuales se pliegan en forma de horquilla y son posteriormente clivadas por el complejo microprocesador (ARNasa III Drosha / proteína de unión a ARN de doble cadena DGCR8), generando los pre-miRNAs más cortos. Estos pre-miRNAs son luego exportados al citoplasma mediante el complejo Exportina 5. En el citoplasma son escindidos por otra endonucleasa, Dicer, y la proteína de unión a ARN de respuesta a la transactivación (TRBP), liberándose el dúplex de miARN maduro. Esta hebra funcional del miARN maduro se asocia al complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), con las proteínas argonautas (AGO 1-4) y TRBP, formando complejos ribonucleoprotéicos (miRNP) que reconocen los ARNm diana, con la consecuente represión traduccional o la degradación del ARNm y regulación de la expresión génica (Adaptado y modificado de las referencias 9 y 13).

La función primordial de los miARN radica en la regulación negativa de la expresión génica a nivel postranscripcional. Esta modulación se ejerce principalmente a través de la interacción secuencial entre la "región semilla" del miARN (nucleótidos 2-7/8 desde el extremo 5') y secuencias complementarias ubicadas predominantemente en la región 3' no traducida (3'UTR) de los ARN mensajeros (ARNm diana). Esta interacción, guiada por el principio de complementariedad de bases, desencadena la represión de la traducción o la desestabilización del ARNm, lo que conlleva a una disminución en los niveles de proteína codificada [9].

De esta manera, los miARN desempeñan un papel crucial en la regulación de varios procesos biológicos, incluyendo: diferenciación celular (influyen en el desarrollo y la especialización de diferentes tipos celulares), proliferación (regulan la división celular, lo que es esencial para el crecimiento y la reparación de tejidos), apoptosis (promueven o inhiben la muerte celular programada, un proceso crítico para mantener la homeostasis celular), y desarrollo embrionario y tisular (son fundamentales para el desarrollo normal y funcional de los tejidos durante el crecimiento embrionario) [10].

Los miARN pueden regular aproximadamente el 60 % de los genes humanos, actuando sobre múltiples vías biológicas al mismo tiempo. Esto les permite tener un impacto significativo en la fisiología y patología celular [8,11].

Mecanismos de acción: Los miARN ejercen su función principalmente a través de dos mecanismos: represión traduccional y desestabilización/degradación del ARNm. La especificidad y efectividad de los miARN dependen en gran medida de una corta secuencia "semilla", que abarca aproximadamente siete nucleótidos en el extremo 5' del miARN. Esta región debe ser complementaria al ARNm diana para que se produzca una interacción efectiva [6,8,10,11].

- a) **Represión traduccional:** cuando la complementariedad entre el miARN y el ARNm diana es imperfecta, el complejo ribonucleoproteico efector (RISC) se une al ARNm y bloquea la maquinaria de traducción. Este bloqueo puede ocurrir en diversas etapas del proceso traduccional, incluyendo la iniciación, la elongación o la terminación prematura. Adicionalmente, la unión del RISC puede promover la localización del ARNm a

cuerpos P, que son compartimentos citoplasmáticos asociados con el silenciamiento y la degradación del ARNm.

- b) Desestabilización y degradación del ARNm: una alta complementariedad entre el miARN y su ARNm diana, particularmente en la región semilla, conduce a la activación de la ribonucleasa Argonaute 2 (Ago2), el componente catalítico central del RISC. Ago2 cliva el ARNm diana en la posición correspondiente al apareamiento con la región semilla del miARN, lo que desencadena su rápida degradación por exonucleasas celulares [6,8,10,11].

Un solo miARN puede regular cientos de ARNm diferentes, lo que demuestra su potencial como moduladores claves en diversas rutas celulares y su implicación en múltiples enfermedades cuando su regulación se altera [10,11].

Implicaciones de los microARN en la leishmaniasis

En el intrincado escenario de la leishmaniasis, los miARN emergen como reguladores finos de la respuesta inmunológica del hospedador [12]. Estos pequeños ARN orquestan la expresión génica postranscripcional de componentes clave del sistema inmunitario, influyendo de manera significativa en la progresión y el resultado clínico de la enfermedad. La infección por *Leishmania* induce una disrupción en el perfil de expresión de miARN principalmente en macrófagos y células dendríticas del hospedador y también en el parásito [12,13].

La identificación y caracterización de miARN en *Leishmania*, así como la elucidación de sus funciones biológicas, es un área activa de investigación. Estudios *in silico* han sugerido que los genes diana putativos de miARN endógenos de *L. major* se asocian funcionalmente con proteínas implicadas en la multirresistencia, tales como los transportadores ABC, proteínas ribosomales, hidrolasas, exonucleasas y proteínas de unión a ARN [14]. La estimulación de diferentes especies de *Leishmania* con el compuesto transdibenzalacetona (DBA), un análogo sintético de la monocetona de la curcumina, que tiene efectos antiproliferativos y proapoptóticos en *L. donovani*, produjo diferencias en los perfiles de expresión de los miARN en amastigotes intracelulares tratados con DBA, en contraste con el grupo de parásitos no tratados. En este contexto, estos estudios demostraron una infrarregulación de miARN con efectos proapoptóticos como el miR-151a, miR-30c-1 y el miR-15b [15]; este último, modula además la expresión de proteínas esenciales para la autofagia y la homeostasis fosfolipídica mitocondrial [16,17] y participa en la regulación de la respiración celular y la generación de ATP mediante la modulación del citocromo B [15,18]. Por otro lado, el miR-30a-3p se encuentra sobre expresado en células infectadas por *Leishmania*, pero su expresión

disminuye luego del tratamiento del parásito con DBA, sugiriendo que su infrarregulación se asocia con inhibición de la replicación y virulencia parasitaria [15,18]. El miR-30c, que bloquea la actividad de ATG4 (proteínas relacionadas con la autofagia necesaria para la viabilidad del parásito), se encontró sobre expresado en parásitos tratados con DBA [15]. En resumen, compuestos como el DBA que desempeñan un papel fundamental en el control de la supervivencia y replicación de los parásitos, al afectar la expresión de miARN específicos que regulan el equilibrio entre la autofagia y la apoptosis [15], pudiesen ser considerados en estrategias terapéuticas.

Por otra parte, Geraci *et al.*; (2015) demostraron que los miARN let-7a, let-7b y miR-103 presentan una alta y constante expresión en células dendríticas (CD) y macrófagos infectados con *L. donovani*. Por el contrario, estos mismos miARN presentan una baja expresión durante las infecciones por *L. major* [12]. Esta divergencia subraya cómo la especie específica de *Leishmania* determina el perfil de miARN del hospedador, y con ello, el curso de la infección.

Otra característica de la patogénesis de la leishmaniasis es la capacidad intrínseca de la *Leishmania* para inducir una subversión y modulación activa de la respuesta inmunitaria innata y de las vías metabólicas celulares del hospedador. Estos parásitos exhiben tropismo por diversas rutas de señalización y expresión génica del hospedador, orquestando modificaciones complejas en los mecanismos de defensa, incluyendo la activación inmunitaria, la respuesta al estrés oxidativo, la presentación antigénica y la apoptosis, favoreciendo de este modo su supervivencia y proliferación intracelular. No obstante, los mecanismos moleculares subyacentes a la manipulación de la inmunidad del hospedador, por parte del parásito, aún requieren una elucidación exhaustiva. En este contexto, los miARN cobran relevancia en la organización de la respuesta celular del hospedador tras el establecimiento de la infección [19].

Los miARN desempeñan un papel crítico en la dinámica de la respuesta inflamatoria mediada por macrófagos y células dendríticas, abarcando procesos fundamentales como la activación celular, la polarización fenotípica (M1/M2), la infiltración tisular en el sitio de infección y la resolución de la inflamación. Estos reguladores moleculares finalmente ajustan el equilibrio entre la señalización proinflamatoria y antiinflamatoria, integrando señales derivadas del reconocimiento de patrones moleculares asociados al daño (DAMPs), patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y diversas citocinas inmunomoduladoras, incluyendo el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), el interferón gamma (IFN- γ), los glucocorticoides y la interleucina 4 (IL-4), entre otros mediadores [12,20,21].

A modo de ejemplo, la expresión del miR-155 experimenta un incremento sustancial durante la polarización de macrófagos infectados con *Leishmania* hacia el fenotipo proinflamatorio M1, caracterizado por la producción de citocinas como el IFN- γ y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), cruciales para el control parasitario [22]. En contraste, la sobreexpresión de miR-146a suprime la polarización M1 de los macrófagos y promueve la polarización M2, que se caracteriza por la producción de citocinas antiinflamatorias y la promoción de la reparación tisular [4].

También ha sido documentado que ciertos miARN, en macrófagos infectados con *Leishmania*, están involucrados en el equilibrio del metabolismo de la L-arginina al inducir la óxido nítrico sintasa inducible (NOS2), una enzima importante en la respuesta protectora contra el parásito, en detrimento de la arginasa 1 (Arg1), alterando así la infectividad [23]. El miR-294-3p actúa disminuyendo la expresión del ARNm de la NOS2 [24], pero su inhibición induce una elevada expresión de TNF y la quimiocina MCP-1 (proteína quimioatrayente de monocitos-1) o CCL2, lo que a su vez reduce la infectividad. En este contexto, el miR-302d también ha sido identificado como un regulador clave de la expresión de NOS2 [17,24]. El tratamiento con melatonina para inhibir miR-302d-3p o miR-30e-5p, resulta en una mejora significativa de la expresión del ARNm de NOS2 y un aumento en la producción de óxido nítrico (NO), lo que consecuentemente disminuye la infección en macrófagos [25]. Por su parte, miARN de la familia miR-372/373/520d regulan negativamente el transportador de arginina SLC7A2/CAT2, induciendo una polarización a macrófagos M2, lo que favorece la persistencia parasitaria [26,27].

Un estudio de análisis de perfiles de miARN, en macrófagos infectados con *L. amazonensis*, mostró que la actividad de la arginasa del parásito modula los miARN del hospedador. La cepa silvestre de *L. amazonensis* (La-WT) indujo una alteración significativa en el perfil de miARN de los macrófagos, con una sobreexpresión de miR-294 y miR-721, los cuales regulan negativamente la expresión de la NOS2 en los macrófagos. En contraste, la cepa deficiente en arginasa (La-arg-/-) inhibió la expresión de estos miARN. Al suprimir la acción de miR-294 y miR-721, se observó un aumento en la producción de óxido nítrico (NO), lo que a su vez redujo la capacidad de *L. amazonensis* para infectar las células del hospedador [24,28].

La interleucina-12 (IL-12) producida por las CD desempeña un papel fundamental en el inicio de una respuesta linfocitaria Th1 protectora del hospedador. Estudios han demostrado que los niveles elevados de miR-21 se correlacionan con una baja expresión del ARNm de IL-12 en CD infectadas con cepas virulentas de

Leishmania. En contraste, el silenciamiento de miR-21 en estas células potencia la expresión de IL-12, lo que subraya el papel crucial de este miARN en la modulación negativa de esta citocina. Adicionalmente, los autores señalan que la observación de los niveles de miR-21 en CD infectadas con cepas atenuadas de *Leishmania* sugiere su potencial utilidad en la evaluación de la respuesta anti-*leishmania* inducida por vacunas. En consecuencia, niveles reducidos de miR-21 podrían indicar una mayor inmunogenicidad y una respuesta inmunitaria protectora conferida por la vacuna [29,30].

Investigaciones recientes basadas en análisis transcriptómicos de macrófagos infectados con aislados de *L. brasiliensis* provenientes de las formas clínicas de la enfermedad (cutánea, mucocutánea y diseminada), mostraron diferencias en el perfil de expresión de diversos miARN [4]. La expresión de los miARN-103a-3p, -21-3p, -125a-3p, -155-5p, -146a-5p, -132-5p y -14 fue mayor en los macrófagos infectados con los aislados de *Leishmania* provenientes de las formas metastásicas de la enfermedad mucocutánea y diseminada que en los aislados de la forma cutánea localizada. Estos miARN comparten la característica común de regular las vías de activación de TLR, participando en eventos como la activación linfocitaria, la migración celular y la producción de citocinas, además de los mecanismos de muerte celular. La mayoría de los miARN asociados con leishmaniasis mucocutánea y diseminada, también se correlacionaron con la carga parasitaria. Adicionalmente, se observó una correlación entre la expresión de miR-21-3p y miR-146a-5p con el gen antiapoptótico BCL2 y el subsiguiente incremento de células viables, mientras que miR-147a se correlacionó inversamente con los niveles de CXCL-9, una quimiocina asociada con el reclutamiento y proliferación de linfocitos T, implicada en la inmunopatogénesis de la leishmaniasis cutánea y visceral [4,13].

El miARN let-7 atenúa la respuesta inflamatoria mediante la inhibición de componentes de la vía de los receptores tipo Toll (TLRs), específicamente a través de TLR2 y TLR4, y la señalización de NF- κ B (Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas). Esto indica un papel fundamental en la regulación transcripcional y post-transcripcional durante la infección, lo que podría favorecer la supervivencia del parásito al limitar la producción de mediadores efectores [4,31].

Los miARN también se han involucrado en la supresión de la activación del inflammasoma en macrófagos infectados por *Leishmania*, facilitando la evasión inmunológica del parásito. Estos efectos se manifiestan a través de múltiples mecanismos modulando algunas de las rutas antes expuestas. Se ha identificado que miR-133a reduce la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) mediante la inhibición de la proteína desacoplante 2

(UCP2), involucrada en el metabolismo mitocondrial y que regula la producción de ROS. Por su parte, miR-146a y miR-155 suprimen la vía de NF- κ B, disminuyendo la producción de IL-1 β hasta en un 70 % en infecciones por *L. donovani* [26]. Asimismo, la sobreexpresión de miR-210 estabiliza el factor de transcripción HIF-1 α , fundamental en la respuesta celular y sistémica a la hipoxia, afectando la translocación nuclear de NF- κ B y reduciendo la expresión de ASC, un componente clave del inflammasoma NLRP-3 [29,32]. Otros mecanismos incluyen la autofagia de componentes del inflammasoma mediante miR-30a, que inhibe la vía de Beclin-1 [26] y reduce la activación de gasdermina D, lo que limita la formación de poros en la membrana celular y disminuye la liberación de IL-1 β [33,34].

En infecciones con *L. guyanensis* y *L. donovani*, la regulación de miR-155 incrementa la expresión de la proteína A20, bloqueando la activación de NF- κ B y reduciendo la síntesis de componentes del inflammasoma. Como resultado, se observa una disminución del 50-80 % en la activación de la caspasa-1 y niveles reducidos de IL-1 β en tejidos infectados (≤ 40 pg/mL frente a 120 pg/mL en controles), favoreciendo un ambiente inmunológico propicio para la replicación del parásito [35].

En un estudio en pacientes con leishmaniasis cutánea localizada (LCL) por *L. panamensis*, se correlacionaron los niveles elevados de citocinas IL-1 β , IL-6 e IL-17 con un aumento de miR-7-5p, miR-133a, miR-146b, miR-223 y miR-328-3p; más aún, un análisis *in silico* indicó que miR-7, miR-223, y miR-13 son importantes en la activación del inflammasoma. Al examinar las muestras de los pacientes se encontró que elevados niveles de IL-1 β coincidían con menores niveles de miR-7 y miR-223 y mayores niveles de miR-133a [34], lo cual sugiere que estos miARN y estas citocinas juegan un papel crucial en la regulación de la respuesta inmune del hospedador ante la infección por *Leishmania*.

La diferenciación de los linfocitos T CD4⁺ en los fenotipos Th1 y Th2 implica diversas vías de señalización, como Notch, JAK-STAT y MAPK. En la infección por *L. donovani* se ha observado que ciertos miARN regulan la expresión de genes clave en esta diferenciación, afectando la producción de IFN- γ , una citocina que es fundamental en la respuesta inflamatoria contra el parásito [32,36].

En un estudio se expusieron linfocitos T a macrófagos aislados de pacientes con leishmaniasis visceral e infectados o no con *L. donovani*, para identificar miARN desregulados en linfocitos T CD4⁺ mediante secuenciación de nueva generación. El análisis de expresión reveló que 112 miARN estaban regulados positivamente y 96 negativamente en los grupos infectados, en comparación con el grupo control no infectado. De estos grupos de miARN, 19 sobrerregulados y 17 infrarregulados eran significativos; sin embargo, solo

11 miARN regulados positivamente (miR-7a-1-3p, miR-690, miR-7017-5p, miR-574-5p, miR-7235-5p, miR-7093-3p, miR-5128, miR-574-5p, miR-7235, miARN-6994-5p, miR-5128) y 9 regulados negativamente se dirigieron a genes de diferenciación de células T CD4⁺. Además, mediante el análisis *in silico* se identificaron las dianas genéticas de los miARN significativos con base en la biología de los linfocitos T CD4⁺; los miARN sobreexpresados se dirigieron a factores de transcripción (STAT 1, STAT 4, Notch 3, IL-12rb, ZAP 70 e IFN- γ) que promueven la diferenciación de linfocitos T CD4⁺ hacia el fenotipo Th1, mientras que los miARN infrarregulados se dirigieron a factores de transcripción (STAT 5, STAT 6, GATA 3, Notch 1/2, IL-2, IL-4, IL-13 y Jak1/3), que facilitan la diferenciación hacia poblaciones Th2 [37].

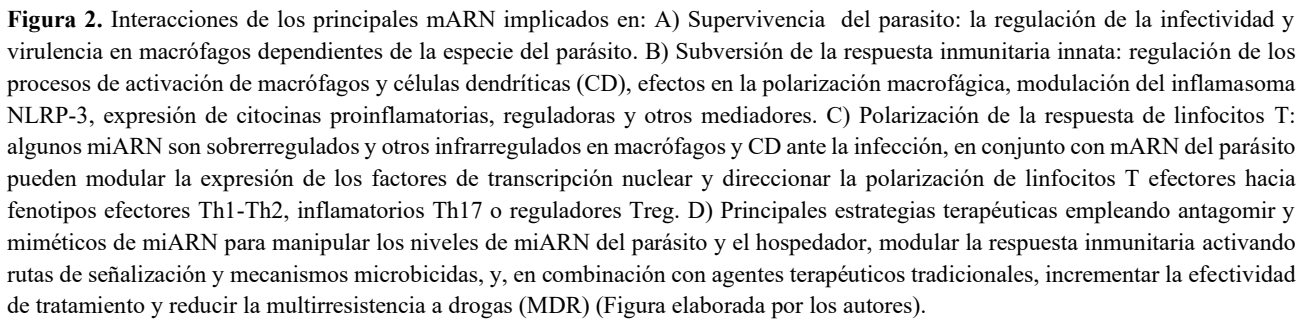
Dentro de este grupo, el miR-340-5p favoreció la producción de IL-4, en tanto, otros miARN infrarregulados (miR-3473f, let-7) se asociaron con otras citocinas Th2 como IL-2 e IL-13. El miARN-93-3p y el 486a-3p se dirigen a los genes STAT 5 y STAT 6, que son factores de transcripción importantes para la diferenciación Th2 [32]. Los que mostraron interacción con genes involucrados en vías de señalización Notch 3, STAT1, STAT4, JAK1/2, y ZAP70, inhibieron la producción de IFN- γ y favorecieron la supervivencia del parásito. Los autores sugieren que los miARN juegan un papel crucial en la regulación de la diferenciación de los linfocitos T CD4⁺ durante la infección por *Leishmania*, afectando la dicotomía Th1/Th2 y la producción de citocinas importantes para la resolución de la infección [32,38].

En conjunto, la evidencia acumulada señala a los miARN como actores moleculares de primer orden, potencialmente involucrados en la modulación tanto de la fase temprana como de la resolución del proceso inflamatorio desencadenado por la infección por *Leishmania* [20], posicionando a los miARN como reguladores esenciales de la respuesta inflamatoria y posibles dianas terapéuticas para la leishmaniasis [26,33,35].

En la figura 2 se resume el papel de los microARNs expresados en células del hospedador infectadas con *Leishmania*, implicados en la supervivencia, replicación e infectividad del parásito y la modulación de la respuesta inmunitaria.

Estrategias terapéuticas basadas en microARN

Las terapias convencionales para la leishmaniasis, aunque efectivas en muchos casos, a menudo presentan limitaciones relacionadas con la toxicidad, la resistencia farmacológica y la necesidad de regímenes de tratamiento prolongados [13]. En este contexto, la manipulación de los niveles de miARN presenta una nueva vía para el desarrollo de tratamientos prometedores e innovadores



Las posibles estrategias terapéuticas con estos compuestos estarían basadas en:

También se ha demostrado que la focalización de let-7a con ASO de ácido nucleico bloqueado (LNA), que confiere mayor estabilidad a los oligonucleótidos, mejorando su capacidad de unión a su secuencia diana complementaria y su resistencia a las nucleasas, aumenta la apoptosis y la necrosis de los macrófagos infectados con *L. major*, por lo tanto, puede ser un posible enfoque terapéutico [42,43].

Investigaciones recientes sugieren que el uso de antagomiRs específicos para miR-24-3p podría ser una estrategia terapéutica viable para tratar infecciones por *L. major* [13]. Este miARN puede interactuar y regular el gen de la caspasa 3 para prolongar la vida del macrófago y estabilizar al parásito en las células, su inhibición impediría la acción anti apoptótica observada en las primeras horas posteriores a la infección de macrófagos [13].

Modulación de la respuesta inmunitaria: los inhibidores de miR-155, que han mostrado aumentar la tasa de apoptosis en macrófagos infectados *in vitro*, reducen el tamaño de las lesiones *in vivo* dentro de las seis semanas después de la infección. Al suprimir la respuesta inmunitaria Th17 controlan la inflamación y la gravedad de la enfermedad en modelos experimentales [44,45].

También se evidenció que, al usar inhibidores de miR-548d-3p, se redujo el crecimiento del parásito poco después de la infección y aumentó la producción de mediadores inmunitarios y moléculas microbidas, potenciando la capacidad del hospedador para controlar la infección [46]. Los antagomiRs específicos para reducir los niveles de miR-21 han sido sugeridos para potenciar las respuestas Th1 y mejorar el control parasitario [13].

En modelos de leishmaniasis visceral, antagomir-210 redujo la carga de *L. donovani* en un 75 % mediante la reactivación del NF- κ B y la producción de TNF- α [15,47].

Terapias combinadas: la integración de moduladores de miARN con fármacos anti-*Leishmania* convencionales (anfotericina B liposomal, miltefosina, antimonias pentavalentes) para mejorar la eficacia, reducir las dosis empleadas y minimizar la toxicidad, adaptándose a la especie de *Leishmania* y el estado inmunológico del paciente [48].

El uso de miméticos de miR-15a e inhibidores de miR-155 en combinación con antimonias potenció la eficacia terapéutica, reduciendo el tamaño de las lesiones cutáneas en un 40 % comparado con la monoterapia [49]. También nanopartículas lipídicas cargadas con miR-451 (regulador negativo de IL-10) mostraron eficacia en la reactivación de la inmunidad protectora en hámsteres infectados [50].

En la figura 2 (D) se señalan los principales inhibidores y miméticos de miARN empleados en la terapia anti *Leishmania* experimental.

Conclusión y perspectivas futuras

En conjunto, la evidencia científica actual subraya el papel fundamental de los miARN como reguladores inmunológicos clave durante la infección por *Leishmania*. La comprensión detallada de las redes de interacción miARN-ARNm en el contexto de la leishmaniasis podría seguir revelando nuevas dianas terapéuticas para modular

la respuesta inmunitaria del hospedador, favoreciendo la eliminación del parásito y la resolución de la enfermedad. El desarrollo de terapias basadas en la modulación de la expresión o la actividad de miARN específicos representa un campo prometedor en la lucha contra esta importante enfermedad tropical desatendida. A pesar de ello, el desarrollo de terapias basadas en miARN enfrenta desafíos en el entorno biológico para lograr la eficiencia en la entrega y la estabilidad de las moléculas en los blancos específicos. Sin embargo, los avances en nanotecnología y sistemas de administración dirigidos podrían optimizar su aplicación clínica. Por otra parte, la variabilidad entre especies y formas clínicas sigue siendo una limitante en el desarrollo de terapias a gran escala y con amplia cobertura. Por lo que la tendencia sería a desarrollar terapias más personalizadas con altos estándares de seguridad y toxicidad.

La investigación en este campo continúa evolucionando, con estudios en modelos experimentales y ensayos clínicos que buscan validar la eficacia de los miARN como agentes terapéuticos en la leishmaniasis. Su potencial para modular la respuesta inmunitaria y afectar directamente la viabilidad del parásito los posiciona como una estrategia innovadora en el tratamiento de esta enfermedad infecciosa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Financiamiento

No se recibió financiamiento para la elaboración de este artículo de revisión.

Referencias

1. Tapia FJ, Caceres-Dittmar G, Sanchez MA, Fernandez AE, Convit J. The skin immune system across the spectrum of American cutaneous leishmaniasis. In: T-Cell subsets and cytokines interplay in infectious diseases. Mustafa AS, Al-Attiyah RJ, Nath I, Chugh TD (Eds). Basilea, Swiss: Karger; 1996. pp 79-90. DOI: [10.1159/000424554](https://doi.org/10.1159/000424554)
2. World Health Organization. Centro de prensa/Notas descriptivas. Leishmaniasis. 12 de enero de 2023. Geneva: WHO; 2023. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>
3. Abadías-Granado I, Diago A, Cerro PA, Palma-Ruiz AM, Gilaberte Y. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2021; 112:601-18. DOI: [10.1016/j.ad.2021.02.008](https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.02.008)
4. Lago T, Medina L, Lago J, Santana N, Cardoso T, Rocha A, et al. MicroRNAs regulating macrophages

- infected with *Leishmania L. (V.) Braziliensis* isolated from different clinical forms of American tegumentary leishmaniasis. *Front Immunol.* 2023; 14:1280949. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1280949](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1280949)
5. Lemaire J, Mkannez G, Guerfali FZ, Gustin C, Attia H, Sghaier RM, *et al.* MicroRNA expression profile in human macrophages in response to *Leishmania major* infection. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7:e2478. DOI: [10.1371/journal.pntd.0002478](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002478)
 6. Acuña SM, Floeter-Winter LM, Muxel SM. MicroRNAs: Biological regulators in pathogen-host interactions. *Cells.* 2020; 9:113. DOI: [10.3390/cells9010113](https://doi.org/10.3390/cells9010113)
 7. Burki T. 2024 Nobel Prize awarded for work on microRNAs. *The Lancet.* 2024; 404:1507-8. DOI: [10.1016/S0140-6736\(24\)02303-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02303-1)
 8. Giner M, Montoya MJ, Vázquez MA, Miranda C, Pérez-Cano R. ¿Qué son los microARNs? Posibles biomarcadores y dianas terapéuticas en la enfermedad osteoporótica. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2016; 1:40-4. https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1889-836X2016000100007&script=sci_arttext
 9. Nunes S, Bastos R, Marinho AI, Vieira R, Benício I, de Noronha MA, *et al.* Recent advances in the development and clinical application of miRNAs in infectious diseases. *Non-coding RNA Res.* 2025; 10:41-54. DOI: [10.1016/j.ncrna.2024.09.005](https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2024.09.005)
 10. Catalanotto C, Cogoni C, Zardo G. MicroRNA in control of gene expression: an overview of nuclear functions. *Int J Mol Sci.* 2016; 17:1712. DOI: [10.3390/ijms17101712](https://doi.org/10.3390/ijms17101712)
 11. Matsuyama H, Suzuki HI. Systems and synthetic microRNA biology: from biogenesis to disease pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2020; 21:132. DOI: [10.3390/ijms21010132](https://doi.org/10.3390/ijms21010132)
 12. Geraci NS, Tan JC, McDowell MA. Characterization of microRNA expression profiles in *Leishmania*-infected human phagocytes. *Parasite Immunol.* 2015; 37:43-51. DOI: [10.1111/pim.12156](https://doi.org/10.1111/pim.12156)
 13. Rashidi S, Mansouri R, Ali-Hassanzadeh M, Ghani E, Barazesh A, Karimazar M, *et al.* Highlighting the interplay of microRNAs from *Leishmania* parasites and infected-host cells. *Parasitology.* 2021; 148:1434-46. DOI: [10.1017/S0031182021001177](https://doi.org/10.1017/S0031182021001177)
 14. Sahoo GC, Ansari MY, Dikhit MR, Gupta N, Rana S, Das P. Computational identification of microRNA-like elements in *Leishmania major*. *Microna.* 2014; 2:225-30. DOI: [10.2174/2211536602666131203232422](https://doi.org/10.2174/2211536602666131203232422)
 15. Singh N, Chauhan IS. MicroRNA expression profiling of dibenzalacetone (DBA) treated intracellular amastigotes of *Leishmania donovani*. *Exp Parasitol.* 2018; 193:5-19. DOI: [10.1016/j.exppara.2018.07.018](https://doi.org/10.1016/j.exppara.2018.07.018)
 16. Guo CJ, Pan Q, Li DG, Sun H, Liu BW. miR-15b and miR-16 are implicated in activation of the rat hepatic stellate cell: An essential role for apoptosis. *J Hepatol.* 2009; 50:766-78. DOI: [10.1016/j.jhep.2008.11.025](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.11.025)
 17. Williams RA, Smith TK, Cull B, Mottram JC, Coombs GH. ATG5 is essential for ATG8-dependent autophagy and mitochondrial homeostasis in *Leishmania major*. *PLoS Pathog.* 2012; 8:e1002695. DOI: [10.1371/journal.ppat.1002695](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002695)
 18. Zhou R, Wang R, Qin Y, Ji J, Xu M, Wu W, *et al.* Mitochondria-related miR-151a-5p reduces cellular ATP production by targeting CYTB in asthenozoospermia. *Sci Rep.* 2015; 5:17743. DOI: [10.1038/srep17743](https://doi.org/10.1038/srep17743)
 19. Diotallevi A, De Santi M, Buffi G, Ceccarelli M, Vitale F, Galluzzi L, Magnani M. *Leishmania* infection induces microRNA hsa-miR-346 in human cell line-derived macrophages. *Front Microbiol.* 2018; 9:1019. DOI: [10.3389/fmicb.2018.01019](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01019)
 20. Curtale G, Mirolo M, Renzi TA, Rossato M, Bazzoni F, Locati M. Negative regulation of Toll-like receptor 4 signaling by IL-10-dependent microRNA-146b. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013; 110:11499-504. DOI: [10.1073/pnas.1219852110](https://doi.org/10.1073/pnas.1219852110)
 21. Singh TP, Carvalho AM, Sacramento LA, Grice EA, Scott P. Microbiota instruct IL-17A-producing innate lymphoid cells to promote skin inflammation in cutaneous leishmaniasis. *PLoS Pathog.* 2021; 17:e1009693. DOI: [10.1371/journal.ppat.1009693](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009693)
 22. Varikuti S, Verma C, Natarajan G, Oghumu S, Satoskar AR. MicroRNA155 plays a critical role in the pathogenesis of cutaneous *Leishmania major* infection by promoting a Th2 response and attenuating dendritic cell activity. *Am J Pathol.* 2021; 191:809-16. DOI: [10.1016/j.ajpath.2021.01.012](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2021.01.012)
 23. Fernandes JCR, Aoki JI, Maia Acuña S, Zampieri RA, Markus RP, Floeter-Winter LM, Muxel SM. Melatonin and *Leishmania amazonensis* infection altered miR-294, miR-30e, and miR-302d impacting on *Tnf*, *Mcp-1*, and *Nos2* expression. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019; 9:60. DOI: [10.3389/fcimb.2019.00060](https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00060)
 24. Muxel SM, Laranjeira-Silva MF, Zampieri RA, Floeter-Winter LM. *Leishmania (Leishmania) amazonensis* induces macrophage miR-294 and miR-721 expression and modulates infection by targeting NOS2 and L-arginine metabolism. *Sci Rep.* 2017; 7:44141. DOI: [10.1038/srep44141](https://doi.org/10.1038/srep44141)
 25. Laranjeira-Silva MF, Zampieri RA, Muxel SM, Floeter-Winter LM, Markus RP. Melatonin attenuates *Leishmania (L.) amazonensis* infection by modulating arginine metabolism. *J Pineal Res.* 2015; 59:478-87. DOI: [10.1111/jpi.12279](https://doi.org/10.1111/jpi.12279)

26. Escalona-Montaña AR, Domínguez-Ríos DE, Mendiola-Mejía RA, Aguirre-García MM. Modulación del inflammasoma por *Leishmania*. Revista Biomédica. 2023; 34:76-87. DOI: [10.32776/revbiomed.v34i1.1013](https://doi.org/10.32776/revbiomed.v34i1.1013)
27. Afrin F, Khan I, Hemeg HA. *Leishmania*-host interactions-an epigenetic paradigm. Front Immunol. 2019; 10:492. DOI: [10.3389/fimmu.2019.00492](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00492)
28. Acuña SM, Zanatta JM, de Almeida Bento C, Floeter-Winter LM, Muxel SM. miR-294 and miR-410 negatively regulate Tnfa, arginine transporter Cat1/2, and Nos2 mRNAs in murine macrophages infected with *Leishmania amazonensis*. Non-coding RNA Res. 2022; 8:17. DOI: [10.3390/ncrna8010017](https://doi.org/10.3390/ncrna8010017)
29. Bhattacharya P, Ismail N, Kaul A, Gannavaram S, Nakhasi HL. Identification of microRNA-21 as a biomarker in live attenuated *Leishmania* vaccine induced protective immunity. J Immunol. 2017; 198(Suppl_1):147.12. DOI: [10.4049/jimmunol.198.Suppl.147.12](https://doi.org/10.4049/jimmunol.198.Suppl.147.12)
30. Gannavaram S, Bhattacharya P, Siddiqui A, Ismail N, Madhavan S, Nakhasi HL. miR-21 expression determines the early vaccine immunity induced by LdCen-/- immunization. Front Immunol. 2019; 10:2273. DOI: [10.3389/fimmu.2019.02273](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02273)
31. Muxel SM, Acuña SM, Aoki JI, Zampieri RA, Floeter-Winter LM. Toll-Like receptor and miRNA-let-7e expression alter the inflammatory response in *Leishmania amazonensis*-infected macrophages. Front Immunol. 2018; 9:2792. DOI: [10.3389/fimmu.2018.02792](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02792)
32. Kumar V, Das S, Kumar A, Tiwari N, Kumar A, Abhishek K, et al. *Leishmania donovani* infection induce differential miRNA expression in CD4+ T cells. Sci Rep. 2020; 10:3523. DOI: [10.1038/s41598-020-60435-2](https://doi.org/10.1038/s41598-020-60435-2)
33. de Sá KSG, Amaral LA, Rodrigues TS, Ishimoto AY, de Andrade WAC, de Almeida L, et al. Gasdermin-D activation promotes NLRP3 activation and host resistance to *Leishmania* infection. Nat Commun. 2023; 14:1049. DOI: [10.1038/s41467-023-36626-6](https://doi.org/10.1038/s41467-023-36626-6)
34. Mendonça LSO, Santos JM, Kaneto CM, de Carvalho LD, Lima-Santos J, Augusto DG, et al. Characterization of serum cytokines and circulating microRNAs that are predicted to regulate inflammasome genes in cutaneous leishmaniasis patients. Exp Parasitol. 2020; 210:107846. DOI: [10.1016/j.exppara.2020.107846](https://doi.org/10.1016/j.exppara.2020.107846)
35. Tezcan G, Martynova EV, Gilazieva ZE, McIntyre A, Rizvanov AA, Khaiboullina SF. MicroRNA post-transcriptional regulation of the NLRP3 inflammasome in immunopathologies. Front Pharmacol. 2019; 10:451. DOI: [10.3389/fphar.2019.00451](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00451)
36. Pandey RK, Sundar S, Prajapati VK. Differential expression of miRNA regulates T cell differentiation and plasticity during visceral leishmaniasis infection. Front Microbiol. 2016; 7:206. DOI: [10.3389/fmicb.2016.00206](https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00206)
37. Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G, Lee SS. Therapeutic advances of miRNAs: a preclinical and clinical update. J Adv Res. 2020; 28:127-38. DOI: [10.1016/j.jare.2020.08.012](https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.08.012)
38. Kumar A, Vijaykumar S, Dikhit MR, Abhishek K, Mukherjee R, Sen A, et al. Differential regulation of miRNA profiles of human cells experimentally infected by *Leishmania donovani* isolated from Indian visceral leishmaniasis and post-kala-azar dermal leishmaniasis. Front Microbiol. 2020; 11:1716. DOI: [10.3389/fmicb.2020.01716](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01716)
39. Seyhan AA. Trials and tribulations of microRNA therapeutics. Int J Mol Sci. 2024; 25:1469. DOI: [10.3390/ijms25031469](https://doi.org/10.3390/ijms25031469)
40. Diener C, Keller A, Meese E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: from cells to clinic. Trends Genet. 2022; 38:613-26. DOI: [10.1016/j.tig.2022.02.006](https://doi.org/10.1016/j.tig.2022.02.006)
41. Fernandes JCR, Muxel SM, López-González MA, Barbas C, Floeter-Winter LM. Early *Leishmania* infectivity depends on miR-372/373/520d family-mediated reprogramming of polyamines metabolism in THP-1-derived macrophages. Sci Rep. 2024; 14:996. DOI: [10.1038/s41598-024-51511-y](https://doi.org/10.1038/s41598-024-51511-y)
42. Savardashtaki A, Khalili Alashti S, Vafadar A, Sadeghi M, Baneshi M, Hashemi KS, et al. An integrated bioinformatic analysis of microarray datasets to identify biomarkers and miRNA-based regulatory networks in leishmaniasis. Sci Rep. 2024; 14:12981. DOI: [10.1038/s41598-024-63462-5](https://doi.org/10.1038/s41598-024-63462-5)
43. Hashemi N, Sharifi M, Masjedi M, Tolouei S, Hashemi M, Mortazavidehkordi N, et al. Locked nucleic acid -anti- let-7a induces apoptosis and necrosis in macrophages infected with *Leishmania major*. Microb Pathog. 2018; 119:193-9. DOI: [10.1016/j.micpath.2018.03.057](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.03.057)
44. Varikuti S, Verma C, Holcomb E, Jha BK, Viana A, Maryala R, et al. MicroRNA-21 deficiency promotes the early Th1 immune response and resistance toward visceral leishmaniasis. J Immunol. 2021; 207:1322-32. DOI: [10.4049/jimmunol.2001099](https://doi.org/10.4049/jimmunol.2001099)
45. Ma B, Wang S, Wu W, Shan P, Chen Y, Meng J, et al. Mechanisms of circRNA/lncRNA-miRNA interactions and applications in disease and drug research. Biomed Pharmacother. 2023; 162:114672. DOI: [10.1016/j.biopha.2023.114672](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114672)
46. Souza MA, Ramos-Sanchez EM, Muxel SM, Lagos D, Reis LC, Pereira VRA, et al. miR-548d-3p alters parasite growth and inflammation in *Leishmania*

- (*Viannia*) *braziliensis* infection. Front Cell Infect Microbiol. 2021; 11:687647. DOI: [10.3389/fcimb.2021.687647](https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.687647)
47. Tiwari N, Kumar V, Gedda MR, Singh AK, Singh VK, Gannavaram S, *et al.* Identification and characterization of miRNAs in response to *Leishmania donovani* infection: Delineation of their roles in macrophage dysfunction. Front Microbiol. 2017; 8:314. DOI: [10.3389/fmicb.2017.00314](https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00314)
48. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, *et al.* Diagnosis and treatment of leishmaniasis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). Clin Infect Dis. 2017; 96:24-45. DOI: [10.4269/ajtmh.16-84256](https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-84256)
49. Rashidi S, Mansouri R, Ali-Hassanzadeh M, Ghani E, Karimazar M, Muro A, *et al.* miRNAs in the regulation of mTOR signaling and host immune responses: the case of *Leishmania* infections. Acta Trop. 2022; 231:106431. DOI: [10.1016/j.actatropica.2022.106431](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106431)
50. Roy R, Hudachek CL, Bhushan Chauhan S, Kumar S, Kumar A, Zhanbolat B, *et al.* The circulating plasma microRNA signature in human visceral leishmaniasis. mSphere. 2025; 10:e0064624. DOI: [10.1128/msphere.00646-24](https://doi.org/10.1128/msphere.00646-24)

FT [ORCID 0000-0002-7625-7713](https://orcid.org/0000-0002-7625-7713)

MS [ORCID 0000-0001-5011-9702](https://orcid.org/0000-0001-5011-9702)



Este artículo está bajo licencia CC BY-NC-SA 4.0