

Infecciones en el niño

## Descubren una perjudicial vinculación entre el Síndrome Urémico Hemolítico y células de nuestro cerebro.

*El hallazgo permite explicar trastornos neurológicos graves tras la ingestión de alimentos contaminados con bacterias productoras de toxinas.*

Por L. Pablo Schierloh (Curso Comunicación Científica Pública 2012, FCEyN)

La Argentina es el país con mayor incidencia mundial de Síndrome Urémico Hemolítico (SUH), un mal de origen bacteriano que representa una de las principales causas de falla renal infantil. En casos muy severos, además de verse comprometidos los riñones y el aparato digestivo, la enfermedad también ataca al sistema nervioso con consecuencias a menudo letales. En un reciente artículo científico publicado en la revista estadounidense *PLoS Pathogens*, un equipo de inmunólogos del CONICET ha logrado identificar los mecanismos neuropatológicos envueltos. Los hallazgos podrían conducir a innovaciones terapéuticas según advierten los especialistas.

### **El SUH y el SUH neurológico**

Tiempo atrás, el SUH cobró cierta notoriedad pública cuando, un brote que culminó con varios casos fatales, fue vinculado con una famosa franquicia multinacional de comida rápida. Este evento sigue siendo determinante cuando Verónica Landoni, doctora en biología egresada de la FCEyN-UBA y principal autor del artículo, describe su actividad laboral: “cuando me preguntan sobre mi trabajo, la forma fácil de explicarlo es decir que estudio la enfermedad de la hamburguesas mal cocidas de McDonald's, y la gente enseguida comprende”.

Las bacterias que producen SUH son cepas de *Escherichia coli* que a diferencia de otras de su misma especie, poseen la inédita capacidad de producir un compuesto que puede aniquilar nuestras células: la toxina *Shiga*. Entre los numerosos factores que favorecen la alta transmisión local de SUH, nuestra dieta rica en carne vacuna es clave y pone de manifiesto una evidente dificultad en la detección y control del agente patógeno pese a las regulaciones sanitarias en vigencia.

Se ha establecido que tan sólo diez bacterias productoras de toxina *Shiga* por gramo de alimento pueden ser suficientes para desencadenar la enfermedad. Una vez ingerido, el microorganismo coloniza el intestino donde libera la toxina que perfora la pared intestinal. De esta forma la infección puede alcanzar los pequeños vasos del colon y del riñón desatando los terribles síntomas del SUH: diarrea sanguinolenta e insuficiencia renal. Si bien la toxina *Shiga* es el factor patogénico esencial, la respuesta defensiva de nuestro cuerpo (respuesta inmune) alertada por presencia del patógeno exacerba el daño.

En casos muy severos, los médicos se encuentran frente a niños que presentan pérdida de conocimiento, convulsiones y hasta ceguera, alarmantes signos que dan cuenta de que el SUH ha alcanzado el cerebro. Este compromiso neurológico tiene una

altísima mortalidad asociada y hasta la fecha ni los mecanismos biológicos involucrados ni su tratamiento médico han conseguido consenso entre los especialistas.

### **Los astrocitos y el SUH**

Además de las neuronas, nuestro cerebro está constituido por otros tipos celulares menos famosos pero no menos vitales. Entre ellos, los astrocitos son los más abundantes y tienen la misión clave de proteger a las neuronas de las agresiones externas mediante el sostén físico y nutricional de un sistema de aislamiento denominado “barrera hemato-encefálica”.

“El hecho de que el receptor de entrada de la toxina *Shiga* esté presente específicamente en los astrocitos activados, fue la primera pista que nos sugirió que estas células podían tener un papel en el SUH”, explica Landoni, quien desde hace casi ocho años desarrolla sus trabajos en el laboratorio de “Fisiología de los procesos Inflamatorios” del Instituto de Medicina Experimental del CONICET bajo la dirección conjunta del doctor Martín Isturiz, un bioquímico investigador superior y de la doctora Gabriela Fernández una bióloga investigadora adjunta y docente de FCEyN-UBA.

En un trabajo publicado tiempo atrás en otra prestigiosa revista internacional, Landoni y sus colaboradores establecieron la base teórica que dio lugar al presente descubrimiento. “Lo primero que encontramos fue que los astrocitos cuando son previamente expuestos a LPS (un componente estructural de la pared bacteriana) adquieren la capacidad de reaccionar fuertemente a dosis mínimas de la toxina *Shiga*”, explica Landoni, y añade que “los astrocitos hipersensibilizados adquieren así la potencialidad de promover el daño al tejido nervioso”.

Según la investigadora, el efecto nocivo de los astrocitos se ejerce “mediante una serie concertada de mecanismos celulares y moleculares” los cuales terminan por franquear la barrera hemato-encefálica. “Los astrocitos liberan sustancias que actúan sobre las células de la barrera alterando sus propiedades estructurales”, relata la bióloga entusiasmada y continúa diciendo: “Esto permite el ingreso de células del sistema inmune que, al ejercer su función protectora, también dañan colateralmente al cerebro”.

El esclarecimiento de estos eventos fue extensamente abordado a lo largo del estudio. “Encontramos que el TNF-alfa (un compuesto inflamatorio) que secretan los astrocitos, es central en la des-diferenciación de la capa celular que otorga impermeabilidad a la barrera hemato-encefálica”, profundiza Landoni y concluye diciendo: “si bloqueamos su acción a nivel extra o intracelular, no vemos ninguno de los efectos nocivos”.

### **Medicina trasnacional para el SUH neurológico**

El hecho de que todo el proceso neuropatológico en el SUH sea fuertemente dependiente de un único compuesto (el TNF-alfa producido por astrocitos) ofrece posibilidades tangibles en el campo de la medicina traslacional, una novedosa disciplina que busca la rápida aplicación, en la práctica clínica diaria, de nuevos conceptos surgidos de la investigación biológica básica.

En tal sentido, el doctor Marcelo de Campos Nebel, genetista e investigador asistente del CONICET, comenta que “en la actualidad ya existen medicamentos biotecnológicos que bloquean específicamente la acción del TNF-alfa y se aplican en enfermedades inflamatorias invalidantes como la artritis reumatoidea”. Nebel, quien además de ser co-autor del artículo, es marido de Landoni, agrega que “estas drogas

podrían ser tenidas en cuenta en futuras investigaciones clínicas orientadas al manejo de las complicaciones neurológicas del SUH”.

A pesar del panorama alentador, los autores no dejan de reconocer que sus resultados provienen de experimentos desarrollados *in vitro* (cultivos celulares) los cuales deberán ser puestos a prueba en animales de laboratorio antes de “poder siquiera especular” sobre su traslado a la clínica. Por otro lado, los efectos secundarios de las drogas anti-TNF-alfa hoy disponibles unidos al hecho de que los pacientes con SUH son pediátricos, plantean obstáculos de índole ética que deberán ser seriamente considerados a la hora de diseñar e implementar los estudios clínicos pertinentes.