

27 DE SEPTIEMBRE DE 06

Resuelto: el misterio del implacable ataque de la bacteria comedora de carne

Un becario internacional de investigación del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) en Israel ha descubierto una razón por la que es tan difícil detener a una bacteria llamada “comedora de carne”.

Emanuel Hanski, microbiólogo en la Universidad Hebrea, en Jerusalén, y sus colegas han descubierto que el éxito del *Streptococcus* del Grupo A se debe en parte a una proteína que bloquea las llamadas de auxilio del sistema inmune. Los resultados, publicados en el número del 4 de octubre de 2006, de la revista *EMBO Journal*, podrían llevar a nuevas estrategias para el tratamiento de la fascitis necrotizante y para la detención de su rápida destrucción de tejidos. El artículo fue publicado de forma avanzada en Internet.

"Hay diversas vías para explorar el tratamiento, todas basadas en la reducción de la cantidad de ScpC que produce la bacteria."

- Emanuel Hanski

La bacteria, *Streptococcus* grupo A, causa destrozos en el músculo y en los tejidos epiteliales generando lo que se conoce como fascitis necrotizante, que mata alrededor del 30 por ciento de las víctimas y deja al resto desfigurado. A menudo fallan los antibióticos e intervenciones quirúrgicas, que son los tratamientos conocidos. La fascitis necrotizante es una infección seria pero rara de la piel y de los tejidos debajo de la misma.

El trabajo comenzó hace dos años, cuando Hanski desarrolló un modelo de ratón para la fascitis necrotizante. Después de inyectar a los ratones con una cepa virulenta de *Streptococcus* aislada de un paciente con fascitis

necrotizante de un tipo conocido como M14, el equipo notó que a diferencia de la mayoría de las infecciones por estreptococo, en las cuales las células sanguíneas blancas pululan alrededor de las bacterias invasoras para quitarlas del cuerpo, pocas células sanguíneas blancas aparecieron en el sitio de la infección por M14. Un fenómeno similar se había observado en pacientes con fascitis necrotizante pero no recibió la suficiente atención en ese entonces.

“Sabíamos que la patología de la enfermedad en las personas se caracterizaba por varios grados de una carencia de células sanguíneas blancas”, dijo Hanski. Después de publicar sus resultados en la revista médica británica *The Lancet* en 2004, el equipo comenzó a buscar el factor que bloqueaba el reclutamiento de células sanguíneas blancas durante la infección por M14.

Se centraron en el gen para un péptido de *Streptococcus* llamado SilCR, después de encontrar que el producto del gen estaba desactivado en la cepa M14. “Se supone que este gen produce un péptido que actúa como molécula de señalización que las bacterias *Streptococcus* utilizan para comunicarse entre sí”, dijo Hanski. “Dado que las bacterias no producían el péptido, decidimos sintetizarlo nosotros mismos y dárselo a los ratones infectados con M14”.

Los ratones que recibieron este péptido sobrevivieron con un índice mucho más alto que los ratones que no lo recibieron. El equipo también observó muchas células sanguíneas blancas en el sitio de la infección en los ratones que recibieron el péptido.

Luego, el equipo se concentró en una importante molécula de señalización del sistema inmune humano, la interleuquina 8. En personas sanas, una infección activa la producción de interleuquina 8, que funciona como llamada de auxilio. “Cuando el cuerpo detecta una infección, crea interleuquina 8 para reclutar células sanguíneas blancas al lugar de la infección”, dijo Hanski.

En un cultivo de laboratorio, la cepa M14 de *Streptococcus* destruyó la interleuquina 8. Pero cuando el equipo agregó la proteína SilCR a las bacterias en crecimiento, la interleuquina 8 sobrevivió.

“La cantidad de interleuquina 8 que sobrevive está relacionada de forma inversa con la cantidad de SilCR que hay en el cultivo”, dijo Hanski. Esta puede ser la razón por la que algunas cepas son menos virulentas que otras; puede ser que hagan más SilCR. “Sería interesante estudiar la cantidad de SilCR producida por las otras cepas y determinar su grado de invasión

tisular”, dijo Hanski.

La relación entre SilCR y una inmunorrespuesta saludable todavía no explicaba el mecanismo subyacente. El equipo sabía que SilCR por sí misma no degradaba interleuquina 8, así que comenzaron a buscar el eslabón que falta en la cadena de eventos. Esperaban encontrar una enzima que degradara interleuquina 8. Utilizando una base de datos de enzimas y técnicas avanzadas que miden los niveles de productos de transcripción génica en una célula, pronto identificaron al culpable: una enzima llamada a ScpC.

El equipo entonces creó una variación mutante de la cepa M14 de *Streptococcus* que no podía producir ScpC. De acuerdo a lo esperado, esta cepa era mucho menos virulenta que la M14 original. Sólo tres de los 28 ratones que recibieron la cepa mutante sucumbieron a la infección, lo que indica un índice de mortalidad mucho más bajo que el de los ratones que recibieron la cepa original. Los ratones que recibieron las bacterias originales desarrollaron lesiones que crecieron hasta que los ratones murieron; mientras que los ratones que recibieron la cepa mutante sólo desarrollaron lesiones pequeñas que se curaron espontáneamente.

“Los experimentos demuestran que SilCR regula por disminución la producción de ScpC, y que ScpC es lo que destruye a la interleuquina 8”, dijo Hanski. “En nuestra cepa, M14, SilCR está totalmente ausente, lo que explica por qué es tan virulenta”.

Dijo que el trabajo indica estrategias más eficaces para el tratamiento de la infección por *Streptococcus*. “Hay diversas vías para explorar el tratamiento, todas basadas en la reducción de la cantidad de ScpC que produce la bacteria”, dijo Hanski. “Se podría buscar un inhibidor específico de ScpC, o se podría explorar la actividad de SilCR de forma más completa e intentar mejorar su acción”.