

2014 Noviembre, 2(2): 1-1

## **Caracterización del proceso eriptótico desencadenado por concentraciones sublíticas de alfa hemolisina de *E.coli*.**

Autores: Fernanda Carrizo, Sabina Maté, Laura Bakás y Vanesa Herlax  
INIBIOLP, 1º piso Facultad de Ciencias Médicas

### **Introducción**

En la Argentina cepas uropatógenicas de *Escherichia coli* causan del 75% al 90% de los episodios de infecciones urinarias, prevaleciendo en la infección urinaria neonatal, pediátrica, en la cistitis no complicada o recurrente de la mujer fértil, así como en la pielonefritis. La habilidad de las bacterias para invadir y colonizar tejidos está determinada por un conjunto de factores, entre los que se incluyen a la toxina alfa hemolisina (**HlyA**).

HlyA es una toxina calcio dependiente que a altas concentraciones forma poros en las células blanco, produciendo su lisis. Hasta hace poco tiempo se creía que la función de HlyA era la de lisar células del huésped para proveer a las bacterias de nutrientes y otros factores, como hierro, que son críticos para el crecimiento bacteriano. Sin embargo, no se sabe con cuanta frecuencia HlyA alcanza concentraciones altas como para lisar las células durante una infección, por lo tanto, concentraciones sublíticas de HlyA tendrían mayor relevancia fisiológica.

### **Objetivos**

El objetivo de este trabajo es estudiar las vías de señalización que se desencadenan en eritrocitos tratados con concentraciones sublíticas de HlyA, y su relación con el desencadenamiento de un proceso eriptótico.

### **Materiales y Métodos**

Para estudiar esto se utilizaron eritrocitos humanos y HlyA recombinante purificada a partir de la cepa WAM 1824. Sabiendo como antecedente que concentraciones sublíticas de HlyA producen un aumento del calcio intracelular, estudiamos activación de calpaínas por un método espectrofotométrico; activación de esfingomielinasas endógenas por inmunofluorescencia y cambios en el citoesqueleto por activación de calpaínas.

### **Resultados**

Los resultados indicaron que por el aumento de calcio intracelular se produce la activación de esfingomielinasas endógenas que degradan esfingomielina de la membrana a ceramida, produciendo su externalización. Por otro lado, se vio un aumento en la actividad de calpaínas. Estas proteínas son cisteína proteasas que proteolizan una serie de proteínas entre las que se incluyen algunas del citoesqueleto. Nuestra hipótesis es que degradaría banda 3 que se encuentra estrechamente relacionada con glicoforina A. Está última se la ha caracterizado como receptor de HlyA. La proteólisis de Banda 3 facilitaría la migración de GPA a microdominios de membrana enriquecidos en esfingomielina y colesterol, donde se produce la oligomerización de la toxina.

### **Conclusión**

Resultados previos habían demostrado que concentraciones sublíticas de HlyA inducen la liberación de ATP junto con el influjo de  $Ca^{+2}$ , produciendo una disminución del volumen eritrocitario, el cual produce la pérdida de  $K^{+}$  por activación de canales de  $K^{+}$  dependientes de calcio (canales Gardos) y  $Cl^{-}$  vía TMEM16A, con la consecuente exposición de fosfatidilserina (PS). En el presente trabajo hemos demostrado activación de calpaínas que produce la degradación del citoesqueleto y activación de esfingomielinasas. Todos estos eventos son característicos del proceso eriptótico. De esta forma, la eriptosis podría ser un mecanismo para que los eritrocitos afectados evadan la hemólisis, como se ha encontrado para el síndrome urémico hemolítico. La eriptosis produce también un incremento en la adhesividad de los eritrocitos, ya que la PS expuesta en su superficie promueve la unión de estas células a receptores de la pared vascular impidiendo la microcirculación. De aquí la importancia de estudiar la eriptosis promovida por HlyA, dado que concentraciones sublíticas como las que se encuentran lejos del foco infeccioso podría causar mayores daños en el huésped que los asociados con el efecto lítico.

2014 Noviembre, 2(2): 1-1

Fecha de Recibido: 04-10-14

Fecha de Publicación:1-11-14