



## ➤ INVESTIGADORAS DEL CONICET FUERON PREMIADAS POR SU LUCHA CONTRA LA HEPATITIS C

En el trabajo reconocido por la Academia Nacional de Medicina, las científicas evalúan y caracterizan la participación de diversos factores moleculares y celulares en la patogenia de la hepatitis C por infección crónica.

La Academia Nacional de Medicina reconoció a un grupo de investigadoras del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) por el trabajo "Infección crónica por el virus de Hepatitis C en pacientes pediátricos y adultos: estudio de factores moleculares y celulares vinculados al daño hepático".

Un grupo que se desempeña en el Instituto Multidisciplinario de Investigaciones en Patologías Pediátricas (IMIPP, CONICET-GCBA) en el Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", liderado por la doctora María Victoria Preciado, investigadora principal del CONICET e integrado por la doctora Pamela Valva, investigadora asistente del CONICET, la bioquímica Daniela Ríos, becaria doctoral del Consejo y la médica Elena de Matteo, investigadora independiente del CONICET, fue reconocido con el premio "Adolfo H. Aztiria", al mejor trabajo anual sobre "Investigación clínica".

"Al enterarnos que nuestro trabajo había sido premiado sentimos una gran satisfacción y reconocimiento a una línea de trabajo que lleva muchos años gestándose en nuestro grupo. Este proyecto se concretó gracias al trabajo colaborativo de un equipo multidisciplinario formado por biólogos, bioquímicos, médicos hepatólogos y patólogos;

becarios e investigadores; básicos y clínicos; y a la financiación obtenida del CONICET, el Fondo para la Investigación Científica y Tecnológica (FonCyT) y la Internacional Society for Infectious Diseases (ISID). Este premio en particular sobresale de otros reconocimientos obtenidos, dado el prestigioso equipo de académicos que formaron parte del jurado. En sí el reconocimiento representa un estímulo para continuar esta línea de investigación, especialmente en el contexto actual con el advenimiento de las nuevas terapias y los avances científicos en el área", expresaron las investigadoras premiadas.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que en el mundo hay más de 150 millones de personas infectadas por el virus de la Hepatitis C (HCV). Sin embargo, este valor es estimado, dado el curso clínico asintomático de la infección y la falta de programas de screening para detectar individuos infectados, lo que se traduce en que la mayor parte de los casos no han sido aún diagnosticados.

La infección por HCV es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica y una de las causas más frecuentes de trasplante de hígado. Si bien el paradigma de tratamiento ha dado un salto cualitativo con el

desarrollo de los antivirales de acción directa, dadas las características subclínicas de esta infección sumado a las limitaciones de diagnóstico y tratamiento de la mayoría de los sistemas de salud, en especial en Latinoamérica, las infecciones crónicas por HCV se ubican dentro de los problemas de salud pública relevantes tanto a nivel mundial como nacional.

### Acerca del proyecto

Teniendo en cuenta este escenario y dado que la susceptibilidad y evolución de esta infección está determinada tanto por factores virales y como del hospedador, es indispensable el conocimiento en profundidad de la biología del virus y de la patogenia de la infección crónica que, en última instancia, permitirá desarrollar métodos diagnóstico y de seguimiento de la enfermedad que mejoren la calidad de vida de los pacientes infectados y prevengan nuevas infecciones a partir del conocimiento y de la aplicación de métodos profilácticos.

Si bien existen modelos de estudio in vitro, que ayudan a aclarar diversos aspectos de la patogénesis de la infección, estos no siempre son reflejo de los niveles y los patrones de proteínas virales que se expresan en el hepatocito ni de lo que sucede en un individuo

infectado. Por lo tanto, los estudios que involucran pacientes son de fundamental importancia, ya que posibilitan el análisis en el contexto general de la patología. A su vez, la mayoría de los trabajos se realizan en pacientes adultos, por lo que el estudio de pacientes pediátricos enriquece aún más el análisis.

En base a lo expuesto, el grupo de investigación planteó un estudio integral de la patogenia de la enfermedad hepática crónica por HCV en individuos no tratados, considerando que el compartimento hepático y el periférico permiten dilucidar los complejos mecanismos involucrados en el daño y su progresión. "El estudio de los factores asociados a la patogenia en la infección crónica por HCV es un tema altamente competitivo a nivel internacional. Esta competitividad es consecuencia de la relevancia que la información generada tiene para el ámbito de la salud pública y privada. La comprensión de la patogenia de la infección crónica por HCV permitirá generar conductas clínico-terapéuticas racionales, que posibiliten un mejor abordaje del paciente", explican las investigadoras.

Como proyección del proyecto, las investigadoras del CONICET en el Hospital Gutiérrez, plantean la profundización del

conocimiento de la patogenia de la infección crónica por HCV y el rol de la respuesta inmunológica, pero ahora en el escenario de los nuevos tratamientos. Por otra parte, ampliaron sus estudios a la comprensión de la inmunopatogenia de enfermedades hepáticas crónicas de origen metabólico o consecuencia de la infección por el virus de la Hepatitis B.

### Resultados

El análisis integral de los resultados demostró que la patogenia de la infección crónica por HCV constituye un proceso extremadamente complejo en el que, efectivamente, tanto el virus, la apoptosis y la respuesta inmunitaria están implicados. Este trabajo demostró que existen diferencias sustanciales entre niños y adultos respecto del papel que cada uno de los componentes tiene en el escenario final. En los niños hay una escasa participación de la respuesta inmune y un protagonismo del componente viral mediante la inducción de apoptosis, que a su vez contribuiría al desarrollo de la fibrosis.

Por el contrario, en los pacientes adultos el papel de la respuesta inmunitaria en la generación del daño sería preponderante. En este grupo se evidenció que a pesar del bajo número, los

linfocitos Th17 (LTh17) intrahepáticos contribuyen con la inflamación y fibrosis; sin embargo, la elevada frecuencia de linfocitos T reguladores (LTreg) y los niveles de IL-10 indicarían que el microambiente hepático es predominantemente regulador. Por lo tanto, el balance entre LTh17/LTreg interviene en la patogenia de infección crónica por HCV y regula la progresión del daño hepático.

Este estudio proporciona nuevos conocimientos sobre el papel del microambiente inmunitario hepático en el complejo proceso de la patogénesis y pone en evidencia que existen diversas poblaciones celulares de la respuesta inmunitaria activamente implicadas en el daño hepático, pero el milieu intrahepático de citoquinas sería el que influye efectivamente en la patogénesis.

La investigación contó con la colaboración de los siguientes hospitales: el Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía -Dr. Beatriz Ameigeiras y equipo-; el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez -Dr. Cristina Galoppo y equipo-; el Hospital Italiano de Buenos Aires -Dr. Adrián Gadano, Dr. Eduardo Mullen y equipo-; y el Hospital General de Agudos "Carlos G. Durand" -Dr. Carlos Brodersen y equipo-.