**Studio e cura della sindrome emolitico uremica SEU**

**Progetto di ricerca**

La sindrome emolitico uremica (SEU) tipica è una grave sequela di infezioni intestinali causate da alcuni ceppi di *Escherichia coli* (STEC) in grado di produrre potenti tossine quali Shiga tossina 1 (Stx1) e Shiga tossina 2 (Stx2). La SEU è la prima causa di insufficienza renale acuta nei bambini sotto tre anni con un’incidenza di 1-2/100.000. Le infezioni da STEC sono trasmesse attraverso la via alimentare e si possono manifestare come epidemie.

I ceppi STEC che producono la sola Stx2 sono epidemiologicamente associati allo sviluppo della SEU nell’uomo, mentre quelli che producono sia Stx2 che Stx1 determinano un rischio d’insorgenza della sindrome assai minore. Non sono noti i meccanismi responsabili di tale fenomeno.

La Stx2 è rilasciata nell’intestino dagli STEC e interagisce con cellule circolanti (monociti, neutrofili e piastrine) mediante due diversi recettori (Gb3Cer e TLR4). Queste cellule così stimolate formano aggregati e leucocita/piastrine e liberano microvescicole contenenti Stx2 e altri fattori di virulenza. Le microvescicole colpiscono le cellule endoteliali del microcircolo renale causando la SEU tipica. Tuttavia, le caratteristiche specifiche che rendono patogene le microvescicole (patotipo), al di là della presenza della Stx2, non sono state ancora definite.

La Stx2 può presentarsi in due forme denominate intera (catena A integra + 5 catene B integre) e intaccata (catena A suddivisa in due frammenti [A1 e A2] uniti da un ponte disolfuro + 5 catene B integre) ugualmente tossiche per le cellule bersaglio. Tuttavia, le due forme concorrono in modo assai differente alla patogenesi della SEU (attivazione del complemento, legame al TLR4 sulle cellule circolanti).

Non vi sono terapie specifiche per la SEU da STEC e i pazienti vengono trattati con terapie di supporto (iperidratazione, dialisi, trasfusioni, controllo di ipertensione e bilancio idrico-salino). La terapia antibiotica è sconsigliata perché determina il rilascio di maggiori quantità di tossine. Sono in corso di studio composti in grado di prevenire il legame della Stx2 alle cellule circolanti.

**Piano di attività**

1. Verificare in modelli di patogenesi sperimentale in vitro (sangue da donatore trattato con Stx2) provenienza e patotipo delle microvescicole patogene implicate nella patogenesi della SEU
2. Dimostrare l’azione inibitoria di composti in grado di prevenire il legame della Stx2 alle cellule circolanti sulla produzione di microvescicole patogene contenenti Stx2
3. Verificare l’effetto tossico delle microvescicole su cellule umane sensibili e la protezione indotta da tali composti
4. Verificare l’effetto tossico delle microvescicole in modelli animali e la protezione indotta da tali composti
5. Verificare l’effetto della Stx2 intera o intaccata sulla produzione di microvescicole patogene contenenti Stx2
6. Verificare l’effetto di Stx1 sulla produzione di microvescicole patogene contenenti Stx2