

EL DRAMA DE LOS FOSCARI Y LOS MECANISMOS REGULADORES ANTE LA LESIÓN TISULAR. UNA DISPARATADA PERO PLAUSIBLE CONEXIÓN

Para el tiempo en que empezó a registrarse la historia de nuestra civilización, el conocimiento acerca de los procesos fisiológicos esenciales de los seres vivos era prácticamente inexistente. Los desarrollos alcanzados en las últimas centurias dejaron entrever que los procesos fisiológicos esenciales requieren una serie de fuerzas en contraposición para preservar un equilibrio por momentos precario, lo cual guarda cierta similitud con fenómenos que pueden darse en la organización social. Los hechos a los que haremos referencia dan cuenta de los puntos en común entre los eventos acaecidos en ambas circunstancias.

ANVERSO. Intrigas en la *Signoria veneciana*

El 15 de abril de 1425 Francesco Foscari fue elevado al trono ducal de Venecia, por cuya designación competía con Pietro Loredano. Tras el nombramiento de Foscari, Pietro no dejó de hostigarlo, a punto tal que el obstaculizado Foscari expresó en una oportunidad no estar seguro de si era realmente Dux mientras Loredano formara parte del senado. Muy desafortunadamente, unos meses después Pietro y su hermano murieron imprevistamente, según *radio pasillo*, envenenados. Jacopo Loredano, hijo de Pietro, adhería firmemente a esta versión y no sólo lo había inscripto en las tumbas de sus familiares, sino que en el registro de sus transacciones comerciales consignaba "Foscari, deudores de dos vidas".

El Dux había tenido cuatro hijos, tres habían fallecido y el sobreviviente Jacopo (en adelante, JF) había sido acusado de recibir donativos de príncipes extranjeros. En función de las leyes venecianas, el Consejo de los Diez lo sentenció a vivir fuera de Venecia, primero en Napoli di Romania, y después en Treviso. Este consejo era una magistratura instituida en 1310 reguladora del poder del Dux, aunque para el siglo XV el cuerpo en realidad estaba constituido por 30 miembros. La noche del 5 de noviembre de 1450 Ermolao Donato, jefe del Consejo, quien había condenado a JF, fue asesinado mientras regresaba a su casa. Atento a que un sirviente de JF había sido visto por Venecia en las vísperas, las sospechas recayeron sobre la familia del Dux. JF fue llevado a Venecia, torturado y vuelto a exiliar ahora en Candía (nombre de Creta durante la posesión veneciana).



Dr. Oscar Bottasso.

Cinco años después el proscrito redactó una carta al duque de Milán, Francesco Sforza, en la cual le rogaba que intercediera ante su Señoría. La solicitud cae en manos de los Diez; JF es conducido nuevamente a Venecia y bajo tortura admite haber escrito la carta por el solo hecho de ver nuevamente su patria, aun a riesgo de volver a prisión. La nueva sentencia establecía un exilio de por vida en Candía, el primer año encarcelado, y una intimación bajo pena de muerte a no reincidir en actitudes como la expuesta. El octogenario Dux, quien con gran firmeza había asistido al juicio y a los padecimientos de su hijo, se habría reunido en privado antes de la partida para aconsejarle obediencia y resignación a la voluntad de la República. Por ese entonces, el noble veneciano Nicolo Erizzo en su lecho de muerte admitía haber asesinado a Donato Ermolao y solicitó que se hiciera conocer su confesión a fin de desagraviar al inocente JF; el motivo y/o los encargos para cometer tal crimen se los llevó a la tumba. Penosamente, para el momento en que algunos senadores estaban ya dispuestos a desagraviar a JF, el infortunado expiró en la cárcel de Candía.

Abatido por tantas aflicciones, el Dux se recluye y frecuenta muy poco el Consejo. Jacopo Loredano, quien en 1457 había sido elevado a la dignidad de decenviro, juzga que es hora de rematar su venganza y tras unos cuantos cabildeos consiguió que el Dux fuera obligado a deponer su cargo. Francesco abandonó el Palacio Ducal para trasladarse a su casa y rechazó la jugosa pensión que le ofrecía la República. Su deceso se produjo el 31 de octubre de 1457, al parecer, mientras oía las campanas que anunciaban la elección de su sucesor Pasquale Malipiero. El funeral se efectuó acorde a la dignidad del Dux.

La tragedia tuvo su repercusión en el terreno artístico. En 1822, Lord Byron publicó una pieza de teatro que revivía los rasgos más salientes del drama. Tiempo después Francesco Hayez pintó un óleo en el Palazzo Pitti de Florencia donde aparecen los Foscari; Verdi habría tenido acceso a una réplica del cuadro en casa de su amigo Andrea Maffei. Con libreto de Francesco María Piave, el compositor musicaliza *I due Foscari*, obra estrenada en el teatro Argentina de Roma el 3 de noviembre de 1844 (1-3).

REVERSO. Cuando el mecanismo de regulación se torna patológico

Los sistemas inmune, endocrino y nervioso central se hallan integrados a través de una red de moléculas de señalización –citocinas, hormonas, y neurotransmisores–, en la que cada elemento influye sobre el otro. Durante la reacción inflamatoria, las respuestas inmune y neuroendocrina operan mancomunadamente para regular este proceso. Las citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α , su sigla en inglés), interleucina (IL)-1 β e IL-6 liberadas en los tejidos inflamados llegan a señalar al SNC, para disparar una serie de mecanismos contrarreguladores, como la activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) (4,5). Este evento, por su parte, modula la respuesta inmune fundamentalmente a través de la producción de esteroides adrenales (glucocorticoides –GC– y dehidroepiandrosterona). Si bien los GC ejercen efectos tanto inhibitorios como estimulantes de la respuesta inmune, es claro que la balanza se inclina hacia un freno en la producción de citocinas proinflamatorias y de otros mediadores flogísticos (4-7).

Este tipo de interacciones operan en situaciones patológicas como las infecciones que conllevan el montaje de una importante respuesta inflamatoria, como parte del proceso defensivo. La enfermedad de Chagas, cuyo agente etiológico es el *Trypanosoma cruzi*, es un blanco muy interesante de indagación por la variada gama de alteraciones inmunológicas que tienen lugar. En el contexto de las diferencias que muestran los ratones BALB/c y C57BL/6 en cuanto a la susceptibilidad a infecciones por patógenos intracelulares, estudios llevados a cabo en nuestro laboratorio evidenciaron que los animales C57BL/6 desarrollaban una infección aguda con un 100% de mortalidad tras ser infectados con la cepa Tulahuén del parásito, mientras que en dos tercios de los ratones BALB/c el cuadro era autorresolutivo (8). La extrema severidad registrada en los ratones C57BL/6 no era consecuencia de una mayor carga del patógeno, por cuanto las parasitemias, los nidos de tripanosomas en miocardio y el número de amastigotes en macrófagos peritoneales eran muy similares a los valores encontrados en los ratones BALB/c (8). A diferencia de ello, los ratones C57BL/6 sí presentaban mayores niveles de TNF (tanto a nivel sistémico como en los sobrenadantes

de macrófagos cultivados en presencia del *T. cruzi*). Dichos animales denotaban, asimismo, menores cantidades de la citocina antiinflamatoria IL-10 en las etapas inicial e intermedia de la infección aguda (8). Llamativamente, los ratones BALB/c mostraban un aumento temprano y sustancial de IL-1 β , lo cual podía derivar en una activación más efectiva del HPA, dado que es la citocina más potente para este tipo de gatillado (9); en consecuencia, analizamos la cinética de los niveles de corticosterona. Si bien en ambas cepas se llegaba a producir una intensa estimulación del eje HPA, el fenómeno era mucho más temprano en los animales más resistentes (BALB/c), en los cuales el aumento en los niveles de corticosterona ya era bien claro en los primeros días de la infección, 2-3 veces por encima de lo observado en los C57BL/6 (10), en quienes el incremento recién comenzaba a evidenciarse a las dos semanas de inducido el proceso, llegando a niveles desmesurados alrededor de la tercera semana. Lamentablemente, este incremento tardío y exagerado podía acarrear consecuencias desfavorables para los animales C57BL/6, considerando que los aumentos en los niveles de GC en relación con diferentes tipos de estrés, o su administración terapéutica, conducen a una involución tímica puesto que los timocitos inmaduros son particularmente sensibles a la muerte inducida por GC (9).

Conforme a esta presunción, los estudios a nivel tímico indicaban que, si bien la glándula involucionaba durante la infección, el evento era mucho más severo en la cepa C57BL/6, como resultado de una apoptosis masiva de células CD4+ CD8+ doble positivas (DP, precursoras de los linfocitos T periféricos), con una pérdida progresiva de timocitos positivos simples CD4+ y CD8+ y células T reguladoras CD4+ FoxP3+ (8,10-12).

A efectos de determinar con mayor certeza el papel de los GC en esta alteración, posteriormente tratamos a los animales con mifepristona (RU486, un antagonista que ocupa el receptor glucocorticoideo), sumado a la adrenalectomía, en grupos paralelos de animales infectados experimentalmente. Ambos procedimientos lograron revertir la atrofia tímica y la pérdida de células DP tan acentuada en los animales C57BL/6, casi en su totalidad cuando se aplicaban las dos intervenciones en simultáneo (adrenalectomía y tratamiento con RU486). Lo malo del caso es que, a pesar de esta preservación de la glándula, los animales C57BL/6 morían mucho antes, en tanto que la enfermedad leve/moderada de la cepa BALB/c ahora se tornaba letal en el 100% de ellos (10,11). Resultaba claro, pues, que la respuesta endocrina coexistente con el surgimiento de la reactividad inmune hacia el parásito influye de manera decisiva sobre el curso de la enfermedad experimental (13). No obstante, de ir en detrimento de la función tímica, la abolición del accionar de los glucocorticoides empeoraba aún más las cosas.

Los paralelismos

Los seres vivos hemos desarrollado mecanismos con acciones contrapuestas a fin de preservar un estado de equilibrio y así superar situaciones cierta o potencialmente adversas. En la prosecución de este objetivo pueden presentarse daños colaterales, particularmente cuando el estímulo es reiterado o la articulación entre los distintos componentes del proceso es deficiente. Las discrepancias en cuanto al desenlace de la infección con *T. cruzi* en los ratones C57BL/6 y BALB/c son un ejemplo notorio de esta aseveración. Se trata esencialmente de una incoordinación entre los componentes pro y antiinflamatorios sobre todo en la cepa C57BL/6, sumado a un aumento demorado y finalmente excesivo de corticosterona que se vuelve contraproducente. Aun así, privar al organismo de este recurso termina siendo peor. El universo que representa un modelo experimental es bastante acotado puesto que lo allí constatado no significa que necesariamente se produzca en todo tiempo y lugar, pero no deja de ser ilustrativo de las peculiaridades de eventos fisiopatogénicos y de alguna manera inscripta en aquella quinta característica de la inflamación, *functio laesa*; vale decir, pérdida o alteración de la función. El hecho de que los mismos componentes defensivos lleguen a promover fenómenos patológicos indica que los mecanismos evolutivos no arriban indefectiblemente a la solución más deseable para cada situación en particular.

Pareciera que tampoco lo fue para el caso de los Foscari. Ahondando en el análisis, es claro que el procedimiento instaurado en la República tenía sus imperfecciones, en cierto modo hasta más comprensibles por cuanto fueron creadas por los hombres. Pero no por ello el sistema debía ser doblegado o suprimido, y Francesco Foscari lo captaba a la perfección. Venecia ya acarrea en su haber una estela de desventuras como las que hacían a las circunstancias referidas, pero no era cuestión de sumar otra más deplorable o contraproducente aún. Por su condición humana suponemos que la tentación de incurrir en alguna arbitrariedad en favor de su hijo debe haber pasado por su cabeza, no obstante, el deber republicano primó en sus decisiones, aun cuando de algún modo vislumbraba que el proceso al que estaba sometido JF lo afectaría sobremedida. Gracias a sus cualidades y las experiencias vividas, el Dux se percataba cabalmente de que prácticas como la presión, extorsión, confabulación, tergiversación y desmanes de esa ralea juegan en contra ante cualquier pretensión de avanzar hacia una sociedad más justa.

Oscar Bottasso

Médico y doctor de la Universidad Nacional de Rosario
Integrante del Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER),
Del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)
y de la Universidad Nacional de Rosario (UNR)
IDICER (UNR-CONICET), Suipacha 590, Rosario (2000).
bottasso@idicer-conicet.gob.ar

Doge

Eccomi solo alfine...
Solo!... e il sono io forse?
Dove de 'Dieci non penetra l'occhio?
Ogni mio detto o gesto,
il pensiero perfino m'è osservato...
Prence e padre qui sono sventurato!
O vecchio cor, che batti
come ai prim'anni in seno,
fossi tu freddo almeno
come l'avel t'avrà;
ma cor di padre sei,
vedi languire un figlio;
piangi pur tu, se il ciglio
più lagrime non ha.

El Dux

¡Por fin solo!... ¡Solo!
Pero... ¿acaso lo estoy?
¿Dónde no penetra la mirada de los Diez?
Cada una de mis palabras o gestos, incluso de mis
pensamientos, son observados...
¡Príncipe y padre desafortunado!
¡Oh, viejo corazón,
qué atrás queda tu juventud!
¡Si al menos fueses frío,
como lo serás en la tumba!
Pero eres el corazón de un padre
que ve sufrir a su hijo.
¡Llora, pues al menos tus ojos
no tienen lágrimas!

I due Foscari

Acto I, escena IV
Música de Giuseppe Verdi
Libreto de Francesco Maria Piave sobre la obra homónima de Lord Byron

Referencias bibliográficas

1. Lord Byron. *The two Foscari, Historical tragedy*. París: A & W Galignani, 1822
2. Mioli P. *Giuseppe Verdi, Tutti i libretti d'Opera*. Roma: Newton & Compton editori, 2001
3. Marchesi G. *Verdi, Anni-Opere*. Parma: Azzali Editore, 1991
4. Perez AR, Bottasso O, Savino W. The impact of infectious diseases upon neuroendocrine circuits. *Neuroimmunomodulation* 2009;16:96-105
5. Sternberg EM. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol* 2006;6:318-28
6. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol* 2017;17:233-47
7. Shimba A, Ikuta K. Control of immunity by glucocorticoids in health and disease. *Semin Immunopathol* 2020;42:669-80
8. Roggero E, Pérez A, Tamae-Kakazu M, et al. Differential susceptibility to acute *Trypanosoma cruzi* infection in BALB/c and C57BL/6 mice is not associated with a distinct parasite load but cytokine abnormalities. *Clin Exp Immunol* 2002;128:421-8
9. Besedovsky H, del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: Facts and hypothesis. *Endocr Rev* 1996;17:64-95
10. Roggero E, Pérez AR, Tamae-Kakazu M, et al. Endogenous glucocorticoids cause thymus atrophy but are protective during acute *Trypanosoma cruzi* infection. *J Endocrinol* 2006;190:495-503
11. Pérez AR, Roggero E, Nicora A, et al. Thymus atrophy during *Trypanosoma cruzi* infection is caused by an immuno-endocrine imbalance. *Brain Behav Immun* 2007;21: 890-900
12. González FB, Villar SR, Fernández Bussy R, et al. Immunoendocrine dysbalance during uncontrolled *T. cruzi* infection is associated with the acquisition of a Th-1-like phenotype by Foxp3+ T cells. *Brain Behav Immun* 2015;45:219-32
13. González FB, Villar SR, Pacini MF, et al. Immune-neuroendocrine and metabolic disorders in human and experimental *T. cruzi* infection: New clues for understanding Chagas disease pathology. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020;1866:165642