

# Un gran estudio de células NK apunta a autoinmunidad e inflamación en el síndrome de fatiga crónica (EM / SFC)

[Cort Johnson](#) 14 de junio de 2018

[autoinmunidad](#) , [citotóxico](#) , [NK](#) , [Peterson](#)

*"Las diferencias observadas en algunas de las subpoblaciones de células T y NK entre pacientes y controles sanos podrían definir un perfil inmunológico distinto que pueda ayudar en el proceso de diagnóstico de pacientes con EM / SFC, contribuir al reconocimiento de la enfermedad y a la búsqueda de más tratamientos específicos." Rivas et. Al. 2018*

Los problemas con el funcionamiento de las células asesinas naturales (**NK** por *Natural Killer*) han sido como un ancla en la tormenta para los inmunólogos interesados en el síndrome de fatiga crónica (EM / SFC). Mientras que otros resultados inmunes, como las citocinas se han mostrado poco consistentes, los resultados de citotoxicidad en NKs han sido sólidos. Casi todos los estudios han encontrado que, cuando se les da la oportunidad de matar las células infectadas, las células NK en los pacientes con EM / SFC no responden.

(Los [estudios](#) que no han encontrado diferencias en el funcionamiento de las células NK tienden a no usar sangre completa o usar muestras antiguas, lo que sugiere que algo en la sangre podría estar afectando el funcionamiento de las células NK en EM / SFC).

El estudio más extenso, un estudio de un año de duración en 2012 en el que participaron el Dr. Peterson y la Universidad Griffith en Australia, encontró un funcionamiento [reducido de las células asesinas naturales](#) en todos los puntos temporales. (Peterson tiene una larga historia de interés en las células asesinas naturales, fue coautor del primer estudio, hace más de treinta años, que encontró [el funcionamiento deficiente de las células NK](#) en el síndrome de fatiga crónica (EM / SFC).

Las células NK son importantes porque mantienen las líneas de nuestra defensa inmune inicial, defendiendo el fortín, por así decirlo, hasta que las grandes armas -las células T y B- eliminan la infección. También regulan la respuesta inmune.

Normalmente, nuestras células indican que están infectadas al mostrar fragmentos de péptidos del patógeno en su superficie (utilizando moléculas MHC de clase 1). Las células NK, luego, cazan y destruyen estas células infectadas. Sin embargo, algunos agentes patógenos han aprendido a evitar que las células infectadas muestren estos fragmentos de péptidos.



*El Dr. Daniel Peterson, Sierra Internal Medicine y Asesor Científico de Simmaron*

Si las células NK y otras partes de la respuesta inmune innata no pueden detener a los invasores, los patógenos pueden invadir más profundamente el cuerpo, lo que puede causar más problemas antes de que la respuesta inmune adaptativa (células T y B) se active.

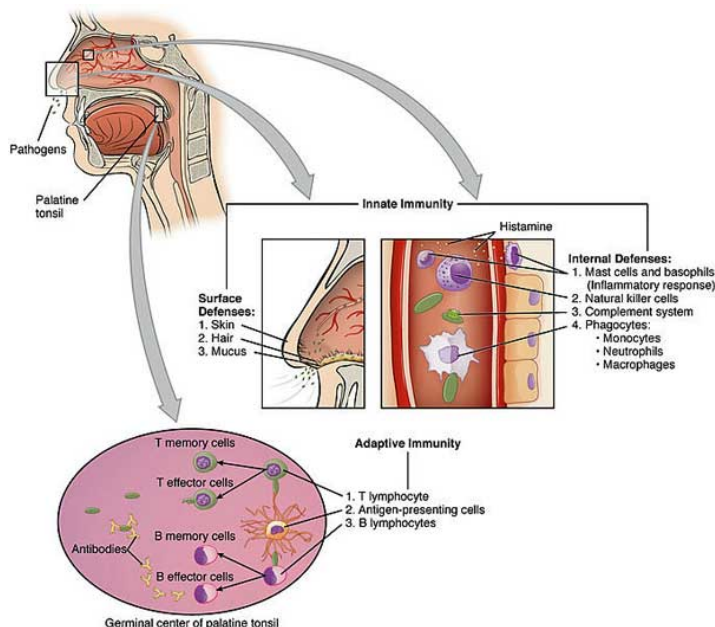
Una respuesta temprana deficiente a los patógenos probablemente comportará más síntomas. No sabemos cuándo comenzaron los problemas de muerte de células NK en EM / SFC, pero si estaban bien antes de la enfermedad o en el inicio de la misma, podrían haber desempeñado un papel en el inicio del EM / SFC ya que las personas que tienen más problemas para combatir un patógeno (es decir, las personas con síntomas más severos) tienen más probabilidades de contraer EM / SFC.

Una vez que EM / SFC ha comenzado, la respuesta inhibida de la función asesina de las NK podría comportar más problemas para eliminar los tumores y las células infectadas, concretamente las células infectadas por herpes virus, ya que las personas **deficientes en células NK** tienen problemas para combatir los virus del herpes.

Las células NK, entonces, son de vital importancia, pero los intentos de identificar otros problemas aparte de la capacidad citotóxica, no han tenido tanto éxito. Las células NK son de varios tipos (citotóxicas y reguladoras) y el equilibrio entre estas subpoblaciones es importante. Algunos estudios han encontrado diferencias en estas subpoblaciones en EM / SFC y otros no.

Muchos de esos estudios, sin embargo, han sido pequeños y no han utilizado criterios estrictos para definir EM / SFC. [Un grupo español decidió rectificar esos problemas con un estudio más definitivo que examina las poblaciones de células NK en un estudio más amplio \(n = 149\) con pacientes que cumplían los criterios de consenso canadiense para EM / SFC.](#) Para asegurarse de que capturaban todos los factores en la sangre que podrían estar afectando a las células NK, [usaron sangre completa y la analizaron dentro de un plazo de 6 horas desde la extracción.](#)

Luego, intentaron realizar una ingeniería inversa de sus resultados [para ver si se podía desarrollar una prueba de diagnóstico que simplemente registrara qué tipos de células NK tenía una persona.](#) Eso ya estaba muy bien, pero luego fueron más allá y se preguntaron [si las personas que estaban peor tenían diferentes subpoblaciones de células NK o más evidencia de reactivaciones de los herpes virus \(EBV, HMCV\).](#)



*Los mastocitos, el complemento, las células fagocíticas y las células asesinas naturales controlan la respuesta inmune innata o temprana*

## Asociación del fenotipo de células T y NK con el diagnóstico de encefalomiелitis miálgica / síndrome de fatiga crónica (EM / SFC)

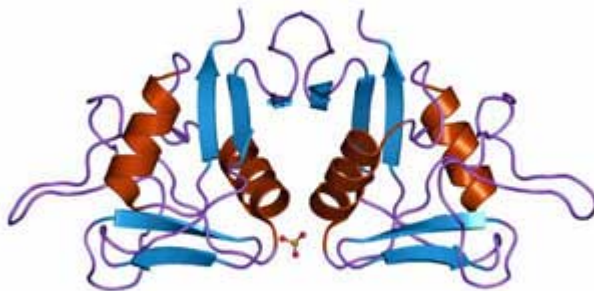
[Jose Luis Rivas](#) , 1, \* [Teresa Palencia](#) , 1 [Guerau Fernández](#) , 2 y [Milagros García](#) 1,3 [Front Immunol](#) . 2018; 9: 1028. Publicado en línea 2018 9 de mayo.  
Doi: [10.3389 / fimmu.2018.01028](#)

Este estudio más amplio, más fresco (análisis rápido de la sangre), más estricto (con pacientes que cumplían los CCC solamente) y más exhaustivo, encontró diferencias allí donde otros no lo habían hecho, y muchas. Este grupo validó - con un alto grado de certeza ( $p = 0.0075$ ) - los hallazgos previos: una subpoblación aumentada de células NK (NK CD56 ++ (alto)) que, ojo al dato, excretan más citoquinas (concretamente IFN- $\gamma$ ), causando posiblemente más síntomas, pero que tienen una **baja** actividad citotóxica. Debido a que estas células tienen períodos de vida inusualmente largos y excretan citoquinas que causan más proliferación de células T, esta proliferación de las mismas podría contribuir a la autoinmunidad y la inflamación.

La cantidad de estas células era particularmente alta en el grupo de pacientes cuya enfermedad comenzó **sin** evidencia de una infección. El grupo español sugirió que la activación de la respuesta al estrés a través del eje HPA y los niveles elevados de catecolaminas como la norepinefrina (adrenalina) podrían haber desencadenado la expansión de este subconjunto de células asesinas naturales potencialmente autoinmunes.

En cambio, no se encontraron diferencias en los niveles de varios receptores (NKp46, NKp30, NKp44) que se han encontrado elevados en algunos trastornos autoinmunes / inflamatorios (síndrome de Sjogren, enfermedad de Crohn) o reducidos en infecciones crónicas (VIH, tuberculosis, gripe, etc.).

Los niveles reducidos de un receptor (**NKG2C**) fueron muy comunes en EM / SFC ( $p < 0,0001$ ). Cuando este receptor, que sólo se encuentra en las células NK, se activa por la presencia de células infectadas por virus, se desencadena una expansión de las células NK. No es de extrañar que las células NK estén marcadas por este receptor en personas con herpesvirus crónico y otras infecciones (HCMV, EBV), pero las células NK de los pacientes EM / SFC tenían, consistentemente, niveles **más bajos** de este receptor que los controles sanos. Los autores no especularon sobre el porqué, pero esto podría implicar niveles más bajos de infección en EM / SFC, algo que Ron Davis está encontrando en el grupo de



*Los niveles aumentados del marcador CD 69 sugieren que puede haber autoinmunidad en EM/SFC*

Los niveles aumentados del marcador CD 69 sugieren que puede haber autoinmunidad en EM/SFC

individuos más gravemente enfermos, o un problema en la respuesta a las infecciones presentes.

Esa segunda posibilidad fue reforzada por una correlación inversa encontrada entre un marcador de infección (CD 57+) y la menor expresión de un marcador (Nkp46) que a menudo se reduce en las infecciones por herpesvirus. Los autores sugirieron que el escenario encontrado en EM / SFC (aumento de cd57 +, NKp46 más bajo, NKG2C alto) podría reflejar la reactivación de HCMV (citomegalovirus).

### ***Observa las células T asesinas naturales (rojo) engullendo las células dendríticas que presentan antígenos (verde)***

Reproductor de video: [http://simmaronresearch.com/wp-content/uploads/2018/06/CD8NKT-like-cells-regulate-the-immune-response-by-killing-antigen-bearing-DCs-srep14124-s1.ogv.480p.webm?\\_=1](http://simmaronresearch.com/wp-content/uploads/2018/06/CD8NKT-like-cells-regulate-the-immune-response-by-killing-antigen-bearing-DCs-srep14124-s1.ogv.480p.webm?_=1)

El aumento de los niveles del marcador CD69 ( $p = 0.011$ ) sugiere también que EM / SFC puede ser una enfermedad autoinmune / inflamatoria. Este importante marcador, que se encuentra en muchas células inmunitarias, estimula la actividad citotóxica de las células NK. Más importante aún, el CD69 ha sido descrito como el principal regulador de la autoinmunidad en la artritis reumatoide (AR) a través de la regulación positiva de TGF-B, una de las pocas citoquinas que se ha encontrado a menudo aumentada en EM / SFC.

También se encontró un "descenso" en células reguladoras T similar al que se ha encontrado en condiciones autoinmunes como el lupus y la AR. Finalmente, una relación invertida en el ratio entre células reguladoras Th17 / T, que también se encuentra en condiciones autoinmunes como el lupus, abundó en las conexiones autoinmunes encontradas en este estudio.

Utilizando un modelo de clasificación matemática, [el equipo pudo diagnosticar correctamente al 70% de los pacientes con EM / SFC y controles sanos simplemente mediante el uso de los hallazgos de este estudio en profundidad de las poblaciones de células asesinas naturales.](#)

## **Conclusiones**

Este gran estudio español de subpoblaciones de células NK encontró numerosas irregularidades en los tipos de células NK en EM / SFC, varias de las cuales apuntan a problemas de autoinmunidad y / o inflamación. Al igual que en otros estudios, este estudio demuestra que es importante que los grupos sean grandes cuando se trata de estudiar EM / SFC.

El estudio validó los hallazgos previos de que existe un conjunto inusualmente grande de células NK que producen más citoquinas – lo que posiblemente causa más síntomas y activación inmunitaria – pero que son menos efectivas para matar las células infectadas. Ese hallazgo parece dar explicación a un cuadro de

pacientes EM / SFC altamente sintomáticos que parecen mostrar problemas para combatir las infecciones.

Aunque no se encontraron diferencias en los niveles de receptores que pueden estar elevados en condiciones autoinmunes, [diversos hallazgos han sugerido que las células NK pueden estar luchando contra infecciones por herpesvirus o que pueden estar involucradas en procesos autoinmunes / inflamatorios en EM / SFC.](#)

Finalmente, utilizando solo datos de subpoblaciones de células NK, los autores han podido identificar correctamente al 70% de los pacientes y controles sanos, lo que indica que existen diferencias significativas en las células NK. [Además, el estudio identificó varias irregularidades en NKs que podrían intervenir en la autoinmunidad y desregular otras partes del sistema inmune.](#)



**Tags :** [autoinmunidad](#) , [citotóxico](#) , [NK](#) , [Peterson](#)