

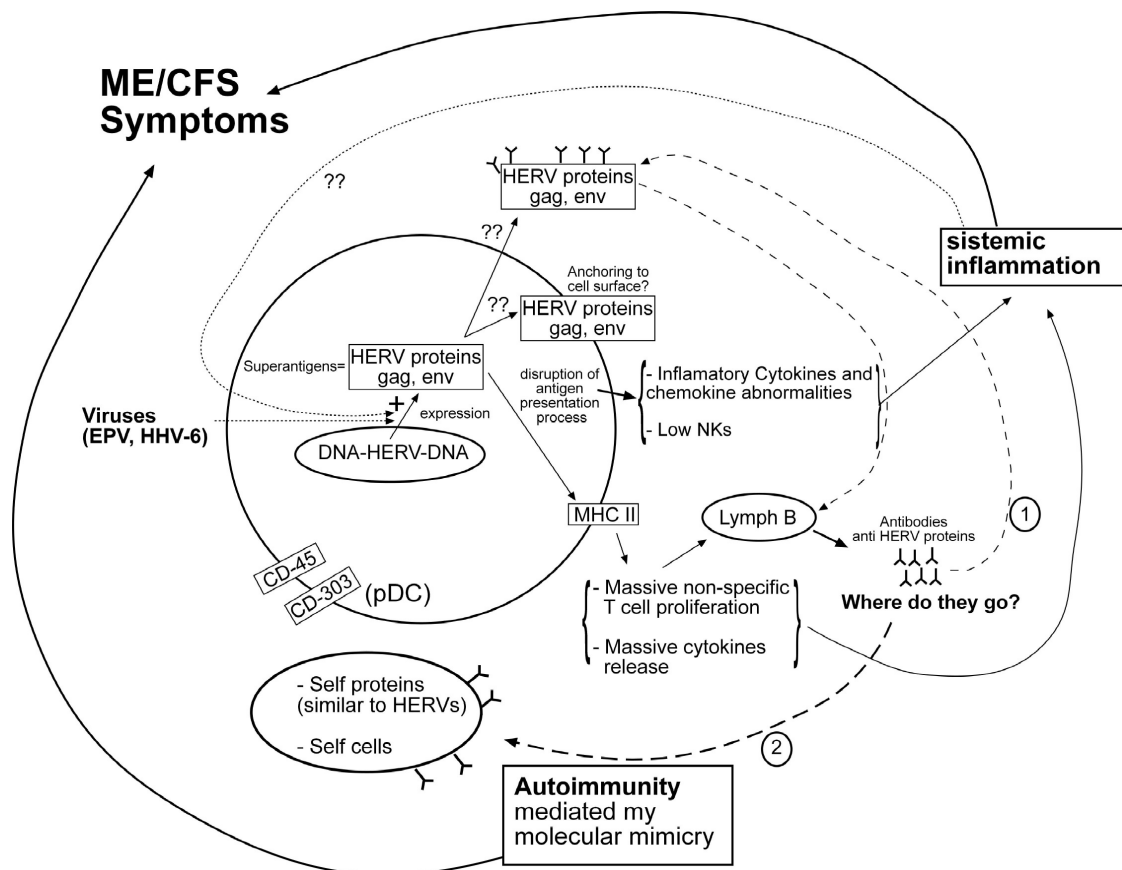
## ¿Síndrome de Fatiga Crónica (SFC)/Encefalomielitis Miálgica (EM), enfermedad autoinmune? (25 Feb. 2013)

Explicación e interpretación del estudio:

**"Plasmacytoid Dendritic Cells in the Duodenum of Individuals Diagnosed with Myalgic Encephalomyelitis Are Uniquely Immunoreactive to Antibodies to Human Endogenous Retroviral Proteins"; KENNY L. DE MEIRLEIR et al, in vivo 27: 177-188 (2013)**

Autoría del presente artículo:

Paciente de EM/SFC, Vice Presidente de la "asociación española de afectados por mercurio de amalgamas dentales y otras situaciones (MERCURIADOS: <http://www.mercuriados.org>)", estudiante de Grado de Medicina, Ingeniero Técnico industrial, moderador foro investigación EM/SFC: <http://www.sfc-em-investigacion.com/>.



Interconexión básica descrita por el estudio analizado, por el cual la interacción entre HERVs, proteínas HERV y las pDCs, podrían causar los síntomas de la EM/SFC. (Interpretación profana, por tanto sin validez científica alguna, salvo confirmada por opinión experta).

## **POSIBLES IMPLICACIONES DE ESTE ESTUDIO:**

Abajo, escribo un pequeño resumen con los hallazgos de este estudio, y posteriormente lo explico de manera detallada, espero comprensible para tanto expertos en la materia, como para también profanos. Pero ¿Para qué sirve todo esto? ¿Tiene/tendrá alguna implicación práctica en cuanto a diagnóstico/tratamiento?

En primer lugar dejar claro que éste es un estudio limitado, principalmente por un número de muestras muy pequeño. Además es la primera vez que se describe este proceso autoinmune en la EM/SFC. Por tanto, antes de aventurarnos a analizar posibles repercusiones, hay que ser consciente de que se necesitarán más estudios que verifiquen (o no) los resultados de éste.

¿Y si en efecto se confirmaran los hallazgos de este estudio? En tal caso, en primer lugar, este síndrome tan común y a la vez tan desconocido, poco rentable y hasta repudiado, será "apetitoso" para la farmaindustria, ya que será posible desarrollar fármacos específicos para la enfermedad. Esto implica inherentemente conocimiento del problema, aceptación, reconocimiento social, médico, mediático, etc.

El diagnóstico también será más fácil, pues la posibilidad de encontrar biomarcadores aceptados, será, de la misma manera, más plausible.

Por último, me parece importante reseñar que esto no es, según lo entiendo, algo aislado y nuevo, aparte de lo que ya se conoce, y de lo que ya se utiliza para tratar la EM/SFC. Pese a que no es mi objetivo en este artículo, tanto tratamientos como tests diagnósticos actualmente utilizados, parecen cuadrar con esta teoría. Por poner un ejemplo, ya se está observando a nivel clínico (pese a la falta de estudios) una gran mejoría con el GcMAF (Factor Activador de los Macrófagos). Bien, sin entrar en detalles, el mecanismo por el cual el GcMAF parece ser de las terapias más prometedoras hasta la fecha, se explicaría fácilmente a partir de este nueva teoría propuesta. De la misma manera, queda por ver el papel de infecciones como la *Borrelia Burgdorferi*, la *Bartonella* y/u otras coinfecciones desde este nuevo prisma.

Así pues, creo este hallazgo tiene un muy alto potencial de cambiar el desolador panorama actual de la EM/SFC, si se confirma con otros ensayos.

### **1- RESUMEN:**

Se propone en este estudio un origen autoinmune de la Encefalopatía miálgica (EM)/Síndrome de Fatiga Crónica (SFC), común a otras enfermedades como la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, el síndrome del intestino irritable o el lupus eritomatoso sistémico.

Se estudiaron muestras de intestino y estómago de 12 pacientes con EM/SFC y 8 controles sanos, y se encontró en 8 de los 12 pacientes, inmunoreactividad de las células plasmacitoides dendríticas (pDCs), tras ser incubadas con anticuerpos anti-proteínas de retrovirus endógenos humanos (HERVs). No se halló inmunoreactividad en los controles.

Se propone, a la luz de estos hallazgos, y junto con otros citados, una interacción entre HERVs y un tipo de células profesionales presentadoras de antígeno (pDCs), que desembocaría en un proceso autoinmune, que podría explicar los síntomas de la EM/SFC.

## **2- INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS PRECIOS:**

El 60% de las células T se hallan en el intestino, lo que explica su alta contribución en la inmunidad sistémica.

Estudios recientes relacionan la inmunidad gastrointestinal y la neuroinflamación.

Los endoretrovirus endógenos humanos (HERVs) suponen aproximadamente un 8% de nuestro genoma. Estos retrovirus se sabe transcriben RNA que será traducido y modificado para finalmente formar proteínas (proteínas HERV), que debieran ser reconocidas por nuestro sistema inmune como propias, y no crear ningún tipo de reacción. Sin embargo, estas proteínas se cree pueden estar implicadas en procesos patológicos.

Se cree que la respuesta humoral (Th2) (respuesta inmune a nivel extracelular) contra proteínas transcritas por HERVs llevan a un proceso autoinmune por imitación molecular, pero no hay consenso sobre las causas. Es decir, el propio sistema inmune, por ej., podría atacar a proteínas de células propias, por asemejarse en la secuencia de aminoácidos que la conforman, a las proteínas HERV.

Por otro lado, a las proteínas HERV se les conoce como superantígenos. Éstos, interactuando con el mecanismo de presentación de antígeno propio de las Células Profesionales Presentadoras de Antígenos (APCs), causan activación no específica de las células T, resultando en una clonación de células T excesiva, y en una liberación masiva de citocinas. Esto se traduce en una respuesta inmune desmesurada, en la que los linfocitos T no han sido correctamente activados, y no tienen un objetivo específico. Este mecanismo es propio de muchos patógenos como mecanismo de defensa frente a la respuesta inmune adquirida. Por este proceso, se produce un estado de inflamación crónica.

Importante señalar que los HERVs se han asociado a enfermedades autoinmunes, como la esclerosis múltiple o el lupus eritomatoso sistémico (SLE).

## **3- PROCEDIMIENTO Y RESULTADOS:**

En el estudio participaron 12 pacientes que cumplían el Criterio de Consenso Canadiense y el Criterio de Fukuda para el SFC/EM, con alteración notoria de la microbiota intestinal, y 8 personas anónimas (controles) sin signos de SFC/EM que llevaron a cabo una gastroscopia rutinaria por dolor epigástrico.

A los participantes (ambos, el grupo de pacientes y el de controles) se les realizó una biopsia para obtener tejido del duodeno y del estómago y se las analizó para confirmar si contenían las proteínas *env* y *gag* (expresadas por los HERV), según el siguiente procedimiento: Se realizó un test inmunohistoquímico de coloración en el que las láminas de tejido fueron incubadas en

siero (compatible con el anticuerpo secundario), posteriormente incubado con el anticuerpo primario, para finalmente ser incubado con el anticuerpo secundario. [De forma sencilla, este test consiste en mezclar el tejido de estudio con anticuerpos que han sido creados para unirse a las proteínas objeto (primarios), en este caso, a las proteínas HERV (con el objetivo de señalar estas proteínas como antígenos a destruir por la parte del sistema inmune, conocido como adquirido); posteriormente se añaden otros anticuerpos (secundarios) que se unen a los anticuerpos primarios, y que son capaces de ser observados gracias a su colorante por técnicas microscópicas].

8 de las 12 muestras de duodeno de los pacientes con EM/CFS se encontraron eran inmunoreactivas a los anticuerpos cultivados contra las proteínas HERV. Sin embargo, no se encuentra inmunoreactividad en ninguno de los controles. Esto significa que las muestras de 8 pacientes con EM/SFC contenían las proteínas HERV.

*[Nota: Se usa el colorante TOPO3 para identificar el núcleo de las células: vemos en las imágenes (figura 1 A-D del), los antígenos secundarios iluminados, unidos a los antígenos primarios que se unen a las proteínas env o gag. A su vez vemos los núcleos celulares azules, debido al TOPO3]*

¿Dónde se insertan estos anticuerpos primarios? Aunque no lo explica el estudio, parece usual encontrar las proteínas *env* y *gag* expresadas en la membrana plasmática de las células. Así pues, parece probable que los anticuerpos cultivados se unan directamente a las proteínas HERV en la superficie celular.

**ANÁLISIS ADICIONALES:** Se usan dos anticuerpos anti-gamma retrovirus, contra la proteína *gag* del virus de la leucemia murina, y contra la *env* del "spleen focus forming virus". Se observa inmunoreactividad de nuevo, demostrando que los anticuerpos anti-retrovirales muestran reacción cruzada con los antígenos de los HERVs (Es decir, que otros anticuerpos que marcan proteínas *env* y *gag* de otros retrovirus, también atacan proteínas *env* y *gag* transcritas por los HERVs). De forma similar, no se observa inmunoreactividad en los controles.

También se comprueba la especificidad de los anticuerpos anti-gammaretrovirales en la detección de proteínas *gag* y *env*, y se descarta la unión no específica del anticuerpo primario y secundario.

**IDENTIFICACIÓN FENOTÍPICA DE LAS CÉLULAS INMUNOREACTIVAS:** Por test inmunohistoquímico se determina que las células inmunoreactivas expresan CD45 y CD303, propios (y el último único) de las células dendríticas plasmacitoides (pDCs). Estas células son Células Profesionales Presentadoras de Antígenos (APCs), y se encuentran principalmente en órganos linfoides periféricos. Además se comprueba que estas células presentan el receptor de membrana MHC II, único de las APCs.

**CONCLUSIÓN:** La inmunoreactividad anti-proteínas de HERV es única de las pDCs.

**ANÁLISIS CUANTITATIVO:**

Los pacientes con EM/SFC tenían 4.7 veces más pDCs que los controles.

44% de las pDCs de 8 pacientes de los 12 con EM/SFC eran inmunoreactivas a anticuerpos contra los HERVs. Esta Inmunoreactividad es consistente con la presencia de proteínas HERV en las pDCs, lo que puede estar asociado con manifestación patológica, en al menos un subgrupo de pacientes. Además, esto es consistente con la expresión de proteínas HERV.

¿Podrían retrovirus exógenos causar esta reacción?: Se analizaron por secuenciación genética, tanto RNA procedente del duodeno como pDCs purificadas. Se encontraron secuencias conocidas de HERVs, pero ningún marco abierto de lectura que indicase la infección por retrovirus exógeno (es decir, no se encontró ninguna secuencia genética indicativa de retrovirus exógeno). También se cultivaron linfocitos y pDCs purificados para intentar localizar una infección del virus de la leucemia murina, pero no se halló.

No parece pues probable que se trate de un exoretrovirus.

**ESTA SUPOSICIÓN EXPLICARÍA:**

- Desregulación de citocinas inflamatorias (altas IL-8, IL-6, TNF-alfa y proteínas inflamatorias de los macrófagos alfa y beta; bajo IFN-alfa. Todas estas sustancias se producen por las pDCs en grandes cantidades).
- Alteraciones de la función de las pDCs similares han sido halladas en síndrome del intestino irritable.
- Estas apreciaciones pueden pues no ser únicas de la EM/SFC, si no comunes a otras enfermedades caracterizadas por inflamación crónica.
- La disfunción de las pDCs podrían explicar otras anomalías en la EM/SFC encontradas. Por ejemplo, las pDCs activan las NKs (lo que explicaría las bajas NKs en muchos pacientes). También se han encontrado CXCL8 e IL-10 elevadas.
- Otras alteraciones halladas en la EM/SFC también se han descrito en la esclerosis múltiple y en la artritis reumatoide.
- Síntomas de otras enfermedades autoinmunes se solapan con los de la EM/SFC, y también se han asociado a las PDCs (como los del SLE o la Esclerosis múltiple).

#### **4- HERV Y AUTOINMUNIDAD:**

El rol de los HERVs en la autoinmunidad es todavía una teoría sin comprobar, pero un número creciente de estudios sugieren que los HERVs podrían causar patología.

Se ha descrito que la expresión del HERV-K18 podría ser inducido por virus herpes como el EPV o el HHV-6, ambos virus encontrados en el intestino del SFC.

La expresión de proteínas HERV en enfermedades autoinmunes se ha encontrado en personas no infectadas por retrovirus exógenos. (SLE, esclerosis múltiple, Síndrome de Sjögren).

Algunas proteínas HERV podrían actuar como superantígenos, promoviendo la expansión de células T.

Si la expresión de las proteínas de los HERVs se asocia con estas enfermedades autoinmunes, podría explicar la presencia de los anticuerpos participantes en el proceso patológico.

La inflamación se sabe induce la expresión de los HERVs, por lo que la expresión anormal de otras proteínas también podría darse. Así pues la capacidad de presentación de antígenos de las pCDs podría contribuir a la producción de anticuerpos autoreactivos, como ya ha sido encontrado en la EM/SFC.

La expresión de las proteínas HERV en los pDCs puede llevar a la patología relacionada con la EM/SFC. No obstante, al contrario, su expresión podría ser meramente resultado de la inflamación asociada a la enfermedad, o un conjunto de ambos.

#### Bibliografía:

*Plasmacytoid Dendritic Cells in the Duodenum of Individuals Diagnosed with Myalgic Encephalomyelitis Are Uniquely Immunoreactive to Antibodies to Human Endogenous Retroviral Proteins"; KENNY L. DE MEIRLEIR et al, in vivo 27: 177-188 (2013)*

*Apuntes grado medicina (histología Gnral., Histología especial), UV*

*Superantigens: a brief review with special emphasis on dermatologic diseases Lakhan Singh Solanki MBBS, Neeraj Srivastava, MD, Sanjay Singh MD. Dermatology Online Journal 14 (2): 3*

*Identification of a Functional Envelope Protein from the HERV-K Family of Human Endogenous Retroviruses. J Virol. 2005 December; 79(24): 15573–15577.*

*Characterization of the human endogenous retrovirus K Gag protein: identification of protease cleavage sites. Retrovirology 2011, 8:21*