

El retrovirus XMRV está presente en los pacientes con Síndrome de Fatiga Crónica españoles

A principios de este mes, en Washington DC, se llevó a cabo la primera reunión internacional de investigadores sobre el retrovirus XMRV, que está implicado en el Síndrome de la Fatiga Crónica y otras enfermedades. Antes de la reunión ya se habían publicado estudios que demostraban la relación entre el XMRV y el SFC

(publicados en Science y PNAS del grupo Lombardi y el reciente estudio del NIH y la FDA). En la reunión de Washington se presentaron estudios en los que también se había encontrado esta relación, estudios del Dr Paul Cheney, Dr Kenny De Meirleir, Dr Bell y el equipo catalán de "Can Ruti" (Fundación Irsicaixa, Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona). Los tres ensayos presentados por el equipo de Can Ruti se encuentran en las páginas 25, 26 y 35 del informe en inglés de la reunión:

http://regist2.virology-education.com/abstractbook/2010_8.pdf

Aunque la inmunología y la virología son temas complejos, os hacemos un resumen de estos ensayos. (Gracias a todos los profesionales sanitarios que colaboran con nosotros en este tema para nuestra web).

SÍ, SE HA ENCONTRADO "EL BICHO"

Lo principal, hasta ahora, de los ensayos de Can Ruti es que el XMRV ha sido detectado en pacientes con SFC, en algunos pacientes con VIH y en algunos controles sanos. Esta detección se ha llevado a cabo como un estudio piloto con un número reducido de personas porque el objetivo en este momento no es tanto hacer un estudio de prevalencia sino el averiguar cuales son los primeros dos pasos para detectar este retrovirus. Y, gracias a estos tres ensayos, se puede decir que se ha conseguido establecer los primeros pasos para detectar este retrovirus que presenta una gran dificultad en su detección.

Aunando las 3 metodologías que se usan en estos ensayos para la detección del retrovirus podrían llegar a sumar en pacientes con SFC posiblemente entre un 36% y un 72%, lo cual está en línea con los estudios publicados en EEUU aunque el equipo de Can Ruti no entran en porcentajes probablemente porque no resulte estadísticamente significativo en una muestra pequeña. Por eso se piensa ampliar el estudio con una muestra mayor en el futuro próximo según han comunicado en prensa.

En cualquier caso lo más relevante de estos 3 ensayos se podría resumir en lo siguiente:

- El retrovirus XMRV está presente en los pacientes con Síndrome de Fatiga Crónica españoles.
- El retrovirus XMRV también está presente en la población sana en España y en pacientes

portadores del VIH.

- El mecanismo de patogeneidad del XMRV ha de ser dilucidado en estudios in vitro, pero los datos recopilados en el estudio sugieren que las células B pueden representar un depósito para el retrovirus XMRV y contribuir a su patogeneidad. Los datos también muestran que el estudio histológico del tejido linfoide humano es un modelo adecuado para el análisis de la patogenia del XMRV.

- Los estudios de linfocitos B, T y NK sugieren una disfunción inmunológica global de causa desconocida como potencial contribuyente al mecanismo del desarrollo del SFC. Las células NK muestran una disminución significativa en la expresión de los CD57+, y se observan elevados niveles de CD69 y la activación de receptores citotóxicos NKp30 NKp44 y Nkp46.

- Tras 14 días de cultivo, las células de los tejidos fueron muy positivos, lo que confirma que el XMRV fue capaz de infectar fragmento del tejido de las amígdalas en ausencia de estímulos externos.

ENSAYO POR ENSAYO

(Traducción y resumen de Jose Luís R)

ENSAYO 1 (página 25 del informe) "Detection of XMRV sequences in EBV-transformed B cell lines". Autores: J Blanco, J Carrillo, E García, J Areal, B Clotet, C Cabrera.

Sobre 21 líneas celulares correspondientes a 11 enfermos de SFC, 5 controles sanos, 4 enfermos con HIV y 1 con tejido de cáncer de próstata se obtiene mediante PCR amplificada de los genes ENV, GAG y POL (son los 3 genes que conforman el XMRV) los siguientes resultados:

ENV: 4 positivos sobre 21 de los cuales, 3 con SFC, 1 sano

GAG: 3 positivos sobre 21 de los cuales, 1 SFC, 1 sano, 1 HIV

POL: 7 positivos sobre 14 de los cuales 4 SFC, 2 sanos, 1 HIV

Con un muestra tan reducida es difícil conocer el porcentaje de afectados pero podría situarse, posiblemente, en el 72 % de los enfermos de Síndrome de Fatiga Crónica.

Por otro lado se constata la eficacia del XMRV para infectar in vitro e in vivo células linfocitarias como por ejemplo los linfocitos B.

Como novedad se postula que el virus Epstein Barr actuaría como "puerta de entrada" del XMRV dentro de los linfocitos B que actuarían como "reservorio" (lugar dónde se acumulan la mayoría de virus) de la enfermedad

Nuestras consideraciones preliminares:

1.- Es muy importante que un laboratorio de referencia en retrovirología como IrsiCaixa haya detectado el retrovirus en enfermos de Síndrome de Fatiga Crónica en un porcentaje, que si se confirma, podría perfectamente cuadrar con los publicados hasta ahora por el WPI (67%) y por PNA's (algo más del 80%).

2.- Es la primera vez que en EUROPA se detecta la presencia del XMRV no sólo en enfermos

sino en personas sanas y en personas con problemas inmunitarios (como personas con el VIH).

3.- El que los linfocitos B actuasen como uno de los posibles reservorios de la enfermedad constataría la dificultad de encontrar copias del XMRV en sangre y apoyaría los ensayos con Rituximab y análogos que provocan una mejoría transitoria de la enfermedad al provocar la destrucción de ciertos linfocitos B (CD19).

4.- Aunque sería deseable poder tener porcentajes de los resultados pero al ser una prueba piloto no son tan importante los porcentajes como el que se haya podido encontrar el XMRV y empezar a determinar su funcionamiento. Imaginamos que ahora que se ha detectado se ampliará, como si que parece que pretenden, los ensayos en IrsiCaixa.

ENSAYO 2 (página 26 del informe): “Xenotropic murine leukemia virus-related infection in human lymphoid tissue ex vivo”. Autores: C.Cabrera, M Curriu, J Carrillo, M Massanella, E García, B Clotet, C Carrato, J Blanco.

En este ensayo se intenta evidenciar si el XMRV puede infectar tejido linfoide partiendo de la evidencia de la infección y replicación por XMRV de macacos rhesus.

Para ello se lleva a cabo el cultivo del XMRV en tejido de amígdala provocándose la infección a los 7 días y la sobreinfección a los 14 días.

No obstante la infección, se llevan a cabo conteos sobre diferentes linfocitos B y T y su numero prácticamente se corresponde al del tejido no infectado.

Como conclusión del estudio se demuestra que el virus es capaz de infectar in vivo células linfáticas pero que no provoca ni un reacción inmumológica ni las mata.

Nuestras consideraciones preliminares:

1.-Lo primero que se ha vuelto a demostrar (ya se hizo en modelos animales) que el virus posee una gran capacidad para infectar diferentes tejidos, en este caso tejido linfoide proveniente de un cultivo celular de amigdalas.

2.-El estudio subraya que no hay diferencia en cuanto a cantidad de linfocitos B y T entre células infectadas por el XMRV y células sanas.

3.-Parece haber suficiente evidencia como para pensar que el XMRV infecta a los linfocitos, pero a diferencia del VIH, no los mata. Ello provocaría que fuese muy difícil detectar copias replicativas en plasma -el virus permanece en sus reservorios de linfocitos B-, falsearía las analíticas cuantitativas -es decir el numero de linfocitos B y T serían los mismos que en personas sanas, con la diferencia que su funcionalidad se vería mermada- y por última dificultaría su tratamiento dado que se replica poco y se expondría poco en el plasma, al menos teóricamente.

ENSAYO 3 (página 35 del informe) “Altered B, T and NK cell phenotype in chronic fatigue syndrome (CFS) individuals”. Autores: M Curriu, M Massanella, J Carrillo, J Puig, J Rigau, B Clotet, C Cabrera, C Blanco.

En este ensayo se pretende establecer un patrón diferencial inmunopatológico entre personas con el SFC y personas sanas.

Participantes: 12 voluntarios SFC y 15 voluntarios sanos.

El objetivo es tipificar el fenotipo (forma externa) de las células B, T y NK así como caracterizar su actividad citotóxica (de ataque) y su nivel de apoptosis espontánea (autodestrucción natural).

Conclusión:

Se encuentra una clara alteración en cuanto a la actividad (en unos subtipos de células aumentadas y en otras disminuidas, así como en su capacidad de autodestrucción natural) pero no en cuanto al número de células en personas con SFC vs a personas sanas.

Las células B presentan un fenotipo (una forma) que obedece a células expuestas a infecciones virales o desordenes de tipo autoinmune.

Por otro lado las células T presentan un fenotipo de tipo anérgico (que son incapaces de generar una respuesta inmune específica) que podría estar relacionado con la imposibilidad de controlar una infección viral que daría como resultado la falta de actividad y la senectud (vejez prematura) que muestran los enfermos de SFC.

La actividad de las NK no parece verse seriamente mermada.

Los resultados muestran una DISFUNCION INMUNE GLOBAL de etiología desconocida (causa desconocida) que podría ser la causa del Síndrome de Fatiga Crónica.

Nuestras consideraciones preliminares:

- 1.-Sin entrar en demasiados detalles, aparecen serias anomalías no a nivel de número de células sino a nivel de cómo funcionan. Es decir los linfocitos B, T y las NK's están en numero adecuado pero funcionan mal.
- 2.-Es evidente que si los linfocitos B y T se encuentran "parasitados" por el XMRV difícilmente van a poder controlar las infecciones víricas que de forma oportunista aparecen en las personas con el SFC (EBV, CMV, HHV-6 etc) ni tampoco van a poder combatir el crecimiento de células cancerígenas.
- 3.-Por enésima vez se demuestra que el patrón inmunológico del enfermo de SFC se encuentra fuertemente debilitado (INMUNOSUPRIMIDO) lo cual lo convierte en foco de ataques externos y le provoca la sintomatología propia de la patología.

ESTO ES SÓLO EL PRINCIPIO: ¡GRACIAS A TOD@S!

Estos ensayos en Can Ruti son sólo los primeros pasos del trabajo sobre el XMRV en el SFC. Aunque todos los afectados (enfermos y familiares) estamos impacientes por que hagan más estudios, sabemos que estos primeros pasos son los más cruciales si luego los futuros estudios van a ser eficaces. Por eso queremos dar las gracias a todas las personas que cuando las contactamos desde la Liga SFC a finales del 2009 pidiendo donaciones y apoyos para estos ensayos, respondieron positivamente con generosidad y solidaridad. También los que trabajaron en organizar y participar en el concierto en apoyo a la investigación XMRV-SFC en Can Ruti en mayo de este año en Barcelona. Vuestro apoyo fue la semilla de algo muy importante. ¡Gracias!

Y gracias al equipo de Can Ruti, los Drs Cabrera, Blanco, Clotet y otros por su compromiso con la investigación científica sobre el SFC.

Fecha:Septiembre 2010