

Evaluación de la funcionalidad de las células natural killer de sangre periférica en pacientes coinfectados HIV/HCV+ con distintos grados fibrosis hepática.

ML Polo¹, A Sisto², A Martínez³, H Pérez², N Zwirner⁴, J Quarleri¹, M Avila¹, N Laufer¹.

¹ INBIRS-UBA-CONICET, Argentina. ² Servicio de Infectología, Hospital Fernández, Argentina.

³ Servicio de Gastroenterología, Hospital Fernández, Argentina. ⁴ IBYME-CONICET, Argentina.

Cerca de 2,3 millones de individuos VIH positivos presentan coinfección con el virus de la hepatitis C (VHC). Estos pacientes presentan una progresión más rápida de fibrosis hepática y mayores tasas de cirrosis, que la población mono infectada por VHC. Dadas las restricciones para el acceso al tratamiento del VHC, la estadificación del grado de fibrosis hepática es vital en nuestro medio.

OBJETIVOS:

Las células *natural killer* (NK) están directamente relacionadas con el control de la fibrosis hepática, el objetivo de este trabajo es caracterizar el compartimiento de células NK de sangre periférica en busca de biomarcadores de fibrosis hepática avanzada.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se evaluaron mediante citometría de flujo, células mononucleares de sangre periférica de dadores sanos y de individuos VIH/VHC+. Los sujetos VIH/VHC+ fueron divididos en dos grupos según su nivel de fibrosis (determinado mediante Supersonic, Aixplorer®): grupo 1: fibrosis leve o ausente (METAVIR F0-F1 < 7.1 Kpa); y grupo 2: fibrosis avanzada (METAVIR F4, >14 Kpa).

La funcionalidad de las células NK fue medida por medio del estudio de su degranulación, cuantificando la expresión del marcador CD107a luego de la incubación con la línea celular K562. Se utilizó un anticuerpo anti-CD107a (FITC), y se realizó una marcación superficial con los anticuerpos anti-CD3 (PE/Cy7), anti-CD56 (PE/Cy5). La adquisición de los eventos se llevó a cabo con un citómetro BD FACSCanto, y los datos se analizaron con el programa FlowJo.

RESULTADOS:

A) Características de los pacientes estudiados:

Características	control	Fibrosis leve/ausente	Fibrosis avanzada
	N=6	G1: N=5	G2: N=5
Edad	41 (12)	50 (5)	55 (5)
Sexo (M/F)	3/3	2/3	4/1
CD4 (cel/ml)	1077 (976)	701 (288)	760 (306)
CD8 (cel/ml)	732 (316)	831 (599)	1383 (733)
METAVIR F0-F1 (%)	NR	100	0
METAVIR F4 (%)	NR	0	100

Tabla 1: Los pacientes fueron divididos de acuerdo a su estadio de fibrosis. M: masculino, F: femenino. Media (desvío estándar). NR: no realizado.

C) Ensayo de degranulación CD107a:

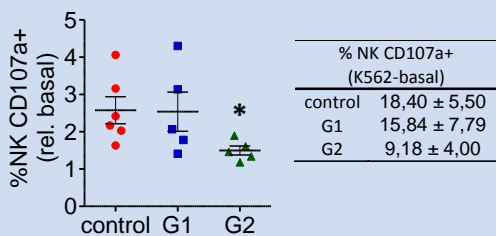


Figura 2. Izquierda: Degranulación NK en función del estadio de fibrosis hepática. Se expresa el porcentaje de NK CD107a+ como veces con respecto al basal (ausencia de las células K562). **Derecha:** Porcentaje de degranulación expresado como la resta entre el valor obtenido para las K562 y el basal.* $p < 0,05$ Kruskal-Wallis test.

B) Evaluación de la frecuencia de células NK en sangre periférica:

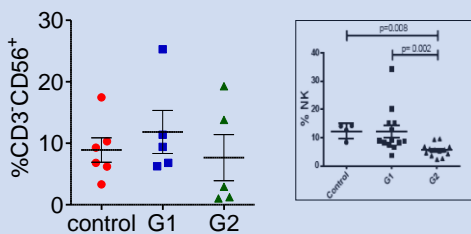


Figura 1. Izquierda: Porcentaje de células CD3⁺/CD56⁺ (NK) en función del estadio de fibrosis hepática.

Derecha: Porcentaje obtenido en Laufer et al., 2016 (*).

CONCLUSIONES:

- La progresión hacia estadios avanzados de fibrosis está acompañada por una disminución en la frecuencia de células NK circulantes.
- La funcionalidad de las células NK (en términos de su capacidad de degranulación) se encuentra disminuida en pacientes con estadios avanzados de fibrosis hepática, no así en el grupo de pacientes con estadios leves.

Estos resultados apoyan un posible rol del compartimiento NK como biomarcador de fibrosis hepática avanzada, posibilitando la estadificación de los pacientes VIH/VHC+ y su tratamiento temprano.