

18 mei 2017

Belangrijke doorbraak? Australiërs menen biomarker gevonden te hebben voor ME/cvs

Maar wat hebben de Australiërs nu eigenlijk ontdekt? Cort Johnson legt de onderzoeksresultaten uit in dit artikel.

Grote opwinding in de media! De Griffith universiteit in Australië, waar de NCNED-onderzoeksgroep zit die het onderzoek heeft gedaan, noemde het “baanbrekend”. *IFL Science*, een populaire wetenschappelijke website, opende met een bericht getiteld “Ionkanalen in immuuncellen vertonen bij CVS-patiënten een defect”. Hierin stond: “De conclusie uit eerder onderzoek dat CVS een biologische aandoening is en geen psychologische, wordt door dit onderzoek bevestigd. Er kan nu worden gezocht naar behandel mogelijkheden.”

Zelfs de overheid mengde zich erin. Tegen de nieuwssite de *Tech Times* zei Leeanne Enoch, wetenschapsminister van Queensland, een Australische deelstaat: “Deze ontdekking is geweldig nieuws voor alle mensen die leven met CVS en het verwante ME, omdat het bevestigt wat mensen met deze aandoeningen allang weten – dat het een 'echte' ziekte is – en geen psychisch probleem.”

Donald Staines, een van de wetenschappers die bij het onderzoek betrokken is, zei zelfs: “Dit is van grote betekenis, omdat we voor het eerst de pathologie van de ziekte hebben gedocumenteerd. Tot nu toe begrepen we de ziekte niet echt.”

Onderzoek naar Natural Killer (NK) cellen

Het onderzoek richtte zich eigenlijk op NK-cellen, maar als het Australische NCNED, het National Centre for Neuroimmunology and Emerging Diseases, gelijk heeft, zijn die cellen nog maar het begin van het verhaal. Niettemin vormen NK-cellen een goed beginpunt. Verminderde cytotoxiciteit van de NK-cellen is bij ME/cvs een van de meest gevonden immuunafwijkingen. Ondanks verschillende pogingen is het tot nu toe nog niet gelukt om de oorzaak van de problemen met NK-cellen bij ME/cvs te achterhalen.

De NCNED-groep van de Griffith universiteit in Queensland, Australië, heeft de oorzaak van de problemen met NK-cellen bij ME/cvs diepgaander onderzocht dan alle andere groepen.

Het blijkt dat ze al een paar jaar de TRP-ionkanalen in het vizier hebben. TRP staat voor *transient receptor potential*. Deze ionkanalen laten calcium en magnesium onze cellen binnen. Calcium doet veel meer dan alleen zorgen voor sterke botten. Binnenin de cel speelt calcium een cruciale rol bij de celsignalering en homeostase. Veranderingen in het calciumgehalte zorgen er

ook voor dat onze spieren kunnen samentrekken tijdens het sporten. Calcium reguleert ook de activiteit van veel enzymen, waaronder de mitochondriale enzymen. En calcium beïnvloedt het vrijmaken van neurotransmitters uit onze zenuwen. Het is een essentieel element in de cellen; bij ongeregelde heden in het calciumgehalte werken de cellen niet goed.

Maar is een laag calciumgehalte de oorzaak van de problemen met de NK-cellen bij ME/cvs? In maart 2016 vond de NCNED-groep bij ME/cvs-patiënten significant verhoogde aantallen polymorfismen of mutaties in de genen voor TRP en acetylcholine-receptoren (AChRs). Dat wijst erop dat problemen met deze ionkanalen ervoor zouden kunnen zorgen dat er minder calcium de cellen binnenkomt.

In mei 2016 toonde het NCNED-team aan dat deze ionkanalen op de NK- en B-cellen zitten (niemand had dat ooit eerder aangetoond) en vervolgens dat er minder dan normaal aanwezig waren op de NK-cellen van ME/cvs-patiënten.

Maar het belangrijkste wat ze vonden is een verlaagd calciumgehalte in het cytoplasma van die cellen. Dat wijst erop dat de verminderde aantallen ionkanalen op de NK-cellen van ME/cvs-patiënten hen inderdaad beroven van een essentieel element – en daarmee misschien ook van hun vermogen goed te functioneren.

Het onderzoek

In het huidige onderzoek keek het NCNED-team of de verminderde aantallen TRPM3-receptoren op de NK-cellen (a) een verlaagd calciumgehalte veroorzaakten in de NK-cellen en belangrijker (b) verantwoordelijk zijn voor de verminderde cytotoxiciteit van de NK-cellen (vernietigingsvermogen).

De onderzoeksverslagen zijn nogal lastig te begrijpen. Hopelijk klopt het allemaal.

De NK-cellen van 15 ME/cvs-patiënten (volgens de Fukuda-criteria) en 25 gezonde controles werden gemerkt met fluorescerende antilichamen om het niveau te bepalen van TRPM3-receptoren/ionkanalen en van twee andere receptoren (CD107a en CD69) die in verband worden gebracht met activatie van de NK-cellen.

Ze keken naar twee soorten NK-cellen: de cytotoxische NK-cellen en NK-cellen die betrokken zijn bij immunobewaking en cytokineproductie.

Ze stimuleerden de cellen met verschillende stoffen (pregnenolon sulfaat (PregS), 2-aminoethoxy-difenylboraat (2APB), ionomycine en thapsigargin (TG)) waarvan bekend is dat die het calcium binnen de cellen verhogen.

De resultaten

NK-cellen betrokken bij cytokineproductie

Bij aanvang waren bij ME/cvs-patiënten zowel het aantal TRPM3-receptoren als het calciumgehalte in de cellen significant verminderd vergeleken met de controles. Gezien de verlaagde calciumvoorraad, was de TRPM3 uitslag vreemd. Het aantal TRPM3-ionkanalen op de cel zou groter moeten worden als de calciumvoorraad minder wordt; ME/cvs-patiënten zouden dus meer ionkanaalreceptoren op hun NK-cellen moeten hebben – maar ze hadden er minder van.

Toen ze deze cellen gingen stimuleren met een TRPM3-booster om het calciumgehalte in de cellen te verhogen, werd bij beide groepen het calciumgehalte hoger, maar vergeleken met de gezonde controles was het calciumgehalte bij de ME/cvs-patiënten lager; dus hun calciumgehalte ging wel omhoog, maar was nog steeds te laag.

Het aantal TRPM3-ionkanalen op de NK-cellen werd bij beide groepen evenveel groter, maar zoals gezegd verzamelden de NK-cellen van de gezonde controles meer calcium. Er was dus nog steeds iets wat het calciumgehalte bij de ME/cvs-groep laag hield.

Cytotoxische NK-cellen

De cytotoxische NK-cellen reageerden anders. Het stimuleren van de TRPM3-receptoren leidde tot een verhoogde receptorexpressie bij de gezonde controles maar niet bij de ME/cvs-patiënten.

Ionomyicine verhoogde de TRPM3-expressie op de NK-cellen van de ME/cvs-patiënten vergeleken met de controles, maar niet genoeg om de cytotoxische T-celactiviteit te verhogen. Dit kan komen doordat een ander enzym dat bij dat proces nodig is, extracellulair signaalgeruleerd kinase (ERK), bij ME/cvs-patiënten niet meer voldoende aanwezig is.

De essentie

- Allereerst ontdekte het NCNED-team dat een aantal mutaties die bij ME/cvs-patiënten voorkomen, invloed hebben op de ionkanalen die calcium in de NK-cellen laten.
- Vervolgens stelden ze vast dat de slecht functionerende NK-cellen die bij ME/cvs-patiënten worden gevonden inderdaad een laag calciumgehalte hadden – een essentieel element voor het functioneren van de cellen.
- Met een reeks onderzoeken toonden ze aan dat er bij ME/cvs-patiënten problemen zijn met het functioneren van de calciumionkanalen in twee soorten NK-cellen.
- Toen ze het calciumgehalte verhoogden, gingen de NK-cellen weer normaal functioneren.
- Omdat de slecht functionerende ionkanalen in weefsels in het hele lichaam worden gevonden, zouden ze ook veel delen van het lichaam kunnen beïnvloeden.
- Er zijn grotere onderzoeken nodig, maar het NCNED lijkt ervan overtuigd te zijn dat ze een belangrijke pathologie van ME/cvs hebben ontdekt.
- De volgende stappen zijn het ontwikkelen van een diagnostische test, het testen van de bevindingen bij grotere groepen, en het zoeken naar geneesmiddelen voor behandeling.
- Hiervoor heeft het NCNED-team onlangs 4 miljoen Australische dollar ontvangen (2,8 miljoen euro).

De enige manier waarop de onderzoekers bij de ME/cvs-patiënten de cytotoxische T-celactiviteit konden verhogen, was door eerst met een stofje te proberen de NK-cellen van calcium te ontdoen en ze vervolgens te activeren met een ander stofje dat de ionkanalen (TRPM3) versterkt. Het lijkt erop dat het eerste deel van dat proces – het ontdoen van calcium – het enzym stimuleert waar ME/cvs-patiënten weinig van hebben. Als dat enzym eenmaal aanwezig is, kan het calciumgehalte weer worden verhoogd.

Het samen gebruiken van deze stoffen had geen effect bij de gezonde controles, die waarschijnlijk goed functionerende NK-cellen hebben.

Het is duidelijk een complexe situatie, maar wat ik ervan begrijp is dat beide typen NK-cellen problemen hebben met de ionkanaalexpressie (TRPM3) en het calciumgehalte.

De TRPM3-ionkanalen

Omdat deze ionkanalen calcium de cel binnenlaten, kan een afwijking aan deze kanalen tot gevolg hebben dat er minder calcium in de cellen aanwezig is – een essentieel element. (TRPM3 reguleert ook het magnesiumgehalte in de cel.) Zoals we gezien hebben, werden er bij beide typen NK-cellen afwijkingen aan deze ionkanalen gevonden.

Uit eerder onderzoek van de NCNED-groep bleek dat ME/cvs-patiënten mogelijk een verhoogd aantal mutaties hebben in de genen die deze ionkanalen maken. Ze vonden bij ME/cvs-patiënten ook een laag calciumgehalte in de NK-cellen. Het verhogen van dit gehalte kan helpen bij problemen met het vernietigingsvermogen van de NK-cellen. De onderzoeken zijn klein maar het bewijs lijkt zich op te stapelen.

Bredere context

Maar het belangrijke nieuws betreft niet de NK-cellen, maar de mogelijkheid dat deze genmutaties de activiteit verminderen van de ionkanalen in cellen door het hele lichaam.

Als we de ionkanalen analyseren, dan lijken ze voornamelijk de sensorische zenuwen te beïnvloeden, wat fascinerend is, gezien de vele vreemde sensaties die ME/cvs-patiënten ervaren. Deze ionkanalen lijken namelijk een rol te spelen bij warmtesensaties, wat interessant is omdat sommige patiënten een verhit of branderig gevoel ervaren, en zouden hypergevoeligheid voor warmte kunnen veroorzaken. Ze zijn ook te vinden in de hersenen, ruggengraat, sensorische zenuwen, hypofyse, nieren, ogen, teelballen en het vetweefsel, en komen ook tot expressie in spermacellen, eierstokken, de alvleesklier, het hart, de bloedvaten en de blaas. Dit zou perfect kunnen passen bij een ziekte waarbij zo veel gebieden betrokken zijn.

Donald Staines van het NCNED vat ME/cvs zo samen:

“Deze aandoening tast de hersenen aan, de ruggengraat en de alvleesklier, en daarom zijn er ook zoveel verschillende uitingsvormen van de ziekte – soms lijden patiënten aan hartklachten, soms aan darmklachten.”

Andere soorten stress zijn nog niet in verband gebracht met deze nog steeds slecht onderzochte ionkanalen, maar Staines merkt op dat soortgelijke ionkanalen bekend staan als “dreigingsreceptoren”. Dat klopt dan met het verhoogde gevoel van dreiging of gespannenheid dat eigenlijk altijd bij deze ziekte voorkomt.

Sonya Marshall-Gradisnuk – de leider van de groep – zei tegen *IFL Science* dat deze receptoren zo primitief zijn, dat bijna elke stressveroorzakende factor – van een infectie tot een giftige stof of parfum – ze kan activeren. Volgens *ScienceAlert*, een wetenschappelijke website, zei Staines dat deze stressoren calciumreceptoren activeren – waardoor de genetische problemen tevoorschijn komen en een calciumwanorde ontstaat in de cellen.

Wat betreft behandeling is Staines optimistisch; hij zegt dat er mogelijk al behandelingen bestaan voor het slecht functioneren van de ionkanalen, die al voor andere aandoeningen worden gebruikt. “Omdat we al goede veiligheidsgegevens hebben en bijvoorbeeld weten of de geneesmiddelen goed worden verdragen, is het klinisch onderzoek, zodra we eenmaal weten dat de middelen werken in het lab, vrij eenvoudig.”

Staines wilde het niet hebben over het genezen van de ziekte, maar ach, een normaal leven zou al een hele verbetering zijn: “We weten niet of we de ziekte echt kunnen genezen, maar we kunnen wel mensen helpen een normaal leven te leiden.”

Dr. Marshall- Gradisnuk beantwoordde de volgende vragen:

Kunt u zeggen waar de vermoedelijke biomarker uit zal bestaan? Alle polymorfismen die in verband worden gebracht met TRPM3, of een paar ervan, of de polymorfismen samen met andere factoren?

We zijn een aantal mogelijke biomarkers aan het onderzoeken. We leggen ons hierin geen beperkingen op, omdat de ziekte zo buitengewoon complex is.

Hebt u al andere cellen kunnen onderzoeken om te kijken of de problemen met TRPM3 ook daar voorkomen?

We zijn bezig met onderzoek naar andere celtypen.

Bent u ervan overtuigd dat de problemen met TRPM3 het vernietigingsvermogen van de NK-cellen aantasten?

Er is nog een lange weg te gaan, want deze ionkanalen gedragen zich op een complexe manier, zijn bijvoorbeeld ook betrokken bij veel andere acties en reacties die ook een rol zouden kunnen spelen bij de pathologie.

Bent u van plan de polymorfismen ook bij andere ziektegroepen te onderzoeken?

Op dit moment richten we ons volledig op ME/cvs.

*Hartelijke groet
Sonya en Don*

Conclusies

De onderzoeken waren vrij klein, maar de NCNED is er duidelijk van overtuigd dat ze op iets belangrijks zijn gestuit. Een diagnostische test heeft nu de allerhoogste prioriteit. Vorig jaar stond in een nieuwsbericht dat het team op zoek was naar partners om een diagnostische test voor ME/cvs te ontwikkelen met deze genetische polymorfismen. Afgelopen december kreeg het team 4 miljoen Australische dollar subsidie (2,8 miljoen euro) om deze diagnostische test te ontwikkelen en om medicijnen voor behandeling te onderzoeken. Dat is bovenop de 2,5 miljoen (1,75 miljoen euro) die ze eerder hadden gekregen voor hetzelfde.

Het zal interessant zijn om te zien hoeveel procent van de patiënten deze SNP's of polymorfismen heeft. Het NCNED heeft in een eerder onderzoek een aantal TPMR3-polymorfismen geïdentificeerd (naast andere polymorfismen). Zal de mogelijke biomarker uit al deze polymorfismen bestaan (samen met andere), of ... ?

Als de onderzoeksgroep gelijk heeft, dat het probleem met TRPM3 bij ME/cvs in het hele lichaam zit, dan kan dat een deel van de verklaring zijn voor het grote scala aan symptomen dat bij ME/cvs wordt aangetroffen. Er is geen onderzoek waaruit blijkt dat deze problemen ook in andere cellen bestaan, maar de bereidheid van de NCNED-groep om te bevestigen dat dit zo is, geeft aan dat ze daarvan in hun lab wellicht al bewijs hebben. Er zijn grotere onderzoeken nodig die ook andere ziektegroepen erbij betrekken en ook onderzoeken die symptoomrelevantie vaststellen; het lijkt erop dat die ook komen.

Auteur: Cort Johnson

Bron: <https://www.healthrising.org/blog/2017/02/28/biomarker-aussies-chronic-fatigue-syndrome/>

Vertaling: ME/cvs Vereniging

Verklarende woordenlijst

2-Aminoethoxy-difenyloboraat (2-APB): een inhibitor (remmer) van TRP-ionkanalen, maar kan ook als activator optreden; het wordt bij onderzoek gebruikt om het vrijmaken van calcium in de cellen te beïnvloeden.

Acetylcholine: (vaak afgekort tot ACh) is een neurotransmitter (boodschapperstof), die vooral betrokken is bij de impulsoverdracht van zenuwcellen naar skeletspiercellen. Ook op vele andere plaatsen in het lichaam brengt acetylcholine prikkels over.

B-cellen: cellen die betrokken zijn bij de afweer door antistoffen (immunoglobulinen) te maken die elk binden aan specifieke, lichaamsvreemde structuren en die samen met andere afweercellen vernietigen.

Biomarker: een kenmerk dat objectief kan worden gemeten en geëvalueerd als een indicator van een bepaalde ziekte.

Celsignalering: zorgt ervoor dat cellen met elkaar kunnen communiceren en kunnen reageren op prikkels. Afhankelijk van het celtype kan dit leiden tot bijvoorbeeld spiercontractie, genexpressie, celdeling of zenuwprikkeloverdracht.

Cytoplasma: celplasma, het vloeibare deel van een cel.

Cytotoxiciteit: (vermogen tot) beschadiging of vernietiging van lichaamscellen, meestal door beschadiging van de celmembraan.

(Gen)expressie: de mate en manier waarop erfelijke informatie in genen zich uitdrukt.

Ionkanaal: een eiwit dat zorgt voor het passieve transport van ionen door het celmembraan van een cel.

Fukuda-criteria: meest toegepaste criteria voor wetenschappelijk onderzoek naar ME/cvs. Het hoofdcriterium is 'vermoeidheid'; de voor ME/cvs typische malaise na inspanning wordt als minder belangrijk beschouwd.

Homeostase: het vermogen van organismen om het interne milieu in evenwicht te houden, ondanks veranderingen in de omgeving waarin het organisme zich bevindt, door middel van regelkringen in het organisme.

Hypofyse: hormoonklier in de hersenen die verbonden is met de hypothalamus, hormonale schakel tussen het centrale zenuwstelsel en de endocriene klieren.

Ionomycine: een ionofoor of ionendrager, een molecuul dat ionen door een celmembraan kan transporteren. Ionomycine wordt gebruikt in onderzoek om het calciumgehalte in de cellen te verhogen.

Mitochondriën: vormen de energiecentrale van een cel. Ze produceren energie in de vorm van ATP.

NK- of Natural Killer cellen: onderdeel van het immuunsysteem, doden voornamelijk cellen die geïnfecteerd zijn door virussen en tumorcellen.

Pathologie: ziekteleer; leer van de oorzaak, de aard en de gevolgen van ziekte.

Polymorfie of polymorfisme: het optreden van genetische variaties en veranderingen in het DNA. Polymorfismen kunnen leiden tot een groot aantal veelvoorkomende ziektebeelden en stoornissen. Een soort polymorfisme is het SNP.

Pregnenolon: een natuurlijk voorkomende stof in het lichaam, een voorloper van hormonen die het lichaam nodig heeft.

Receptoren: eiwitten die kunnen binden aan specifieke moleculen waardoor vervolgens signalen worden doorgegeven.

Sensorische zenuw: een gevoelszenuw. Het zenuwstelsel is via sensorische zenuwen functioneel verbonden met het organisme en de omgeving.

Significant: een duidelijk of substantieel effect of verband, dat niet op toeval berust.

SNP: Single Nucleotide Polymorphism, een soort polymorfisme dat bestaat uit een verschil in het DNA van één nucleotide lang.

Thapsigargin: een inhibitor (remmer), verhoogt het vrije calcium in de cellen door een andere stof te remmen.

T(h)-cellen: T-helpercellen, onderdeel van het immuunsysteem dat antigenen herkent en de reactie van het immuunsysteem versterkt, zijn noodzakelijk bij de productie van antistoffen.

TRP: Transient Receptor Potentialkanalen; dit zijn ionkanalen die stoffen als calcium en magnesium transporteren door het celmembraan. TRPM3 is het subtype melastatine, nr 3.