

23 januari 2014.

Verminderd reactievermogen op reactivatie van het Epstein-Barrvirus

Biomedisch onderzoek naar de mogelijke oorzaken en triggers van ME vindt ook bij onze oosterburen plaats. Een Duitse onderzoeksgroep, verbonden aan de Charité universiteitskliniek in Berlijn, publiceerde afgelopen week onderzoeksresultaten over de wisselwerking tussen het immuunsysteem en het in vrijwel ieder lichaam aanwezige Epstein-Barr virus (EBV), in westerse landen veroorzaker van mononucleosis infectiosa of de ziekte van Pfeiffer.

Daaruit bleek dat bij ME/cvs patiënten de reactie van B- en T-cellen die specifiek op het EBV zijn ingesteld ontoereikend is, waaruit een verstoord vermogen kan worden afgeleid om vroege stadia van een reactivatie van het EBV onder controle te krijgen. Bovendien leent de verminderde reactie op het EBV zich er wellicht toe om een diagnosemerker voor ME/cvs te worden.

Over het EBV als mogelijke oorzaak of trigger van ME/cvs wordt al heel lang gediscussieerd. In een subgroep patiënten begint ME met mononucleosis infectiosa, en zijn er zowel verhoogde als verminderde *titers* specifieke EBV-antilichamen gemeld. In deze studie werd de reactiviteit van B- en T-cellen met een specifiek EBV-geheugen uitgebreid geanalyseerd bij patiënten met ME/cvs. Terwijl er geen verschillen werden gemeten in de virale antigene eiwitmantel van *IgG* antilichamen, waren de EBV antigene kernen (EBNA)-*IgG* titers laag of helemaal afwezig in 10% van de ME/cvs patiënten. Merkwaardig genoeg werd bij een *in vitro* analyse van de voorraad *B-cellen* met een specifiek EBV-geheugen een verlaagd aantal of zelfs de afwezigheid van cellen die EBNA-1 en *VCA*-antilichamen afscheiden gevonden in tot wel 76% van de patiënten.

Al vele jaren verdenken onderzoekers het EBV ervan een rol te spelen bij ME/cvs. Een kenmerk van ME/cvs is een chronische activering van het immuunsysteem die zowel door infecties als door niet infectieuze factoren kan worden uitgelokt. Al zijn er herhaaldelijk titers met veranderde antilichamen die specifiek zijn voor EBV aan het licht gekomen bij onderzoek naar ME/cvs, er is tot dusverre geen duidelijk bewijs voor het weer optreden van chronisch EBV aangetoond. Ter bijdrage aan het begrip van ME/cvs was deze studie er op gericht om meer licht te werpen op de reactie van het immuunsysteem op het EBV in personen met ME/cvs.

Het is typerend voor ME/cvs dat het begin ervan samengaat met een virusziekte. Van verschillende virussen is gemeld dat zij ME/cvs laten ontvlammen. Al tientallen jaren worden herpesvirussen als bron van ME/cvs besproken. Toch ontbreekt nog steeds het strikte bewijs voor een duidelijk verband tussen meer of veranderde virusdeeltjes in het bloed en de ziekte zelf. Ook zijn bij ME/cvs de gegevens van veranderde serologische reacties op virussen van de herpesgroep niet eenduidig.

Het via de mond overgedragen EBV richt zich allereerst op de buitenste laag van de slijmvliezen, en blijft levenslang latent in het geheugen van bepaalde B-cellen aanwezig. Bij gezonde mensen blijft het EBV-genoom doorgaans latent in de zogeheten latente 0-fase, en is nieuwe productie van het EBV alleen een latente aanwezigheid, zonder dat er infectieuze virusdeeltjes worden geproduceerd.

Bij het onderzoek werd een nadrukkelijk gebrek aan respons van B- en T-cellen die een specifiek geheugen hebben voor het EBV waargenomen bij een meerderheid van de ME/cvs patiënten, die lijkt op het gebrek aan respons van het EBV-geheugen bij auto-immuunziekten en chronische HIV-infectie.

Bij 57 gezonde controles en 63 ME/cvs patiënten werden IgG serum titers beoordeeld op EBV-parameters en bij 32 gezonde controles en 41 ME/cvs patiënten op CMV-parameters. Bij 30% van de ME/cvs patiënten kwam een afwijkende serologie aan het licht. In een tweede volgende groep van 387 ME/cvs patiënten werden specifieke EBV-antilichamen gemeten. In de CMV-metingen werden geen noemenswaardige verschillen gevonden.

Serum van IgG antilichamen komt meestal van langlevende plasmacellen die zich in het beenmerg hebben genesteld, vaak vele jaren eerder. Daardoor kan een verstoring van B-cellen met een specifiek geheugen heel lang over het hoofd worden gezien als er alleen IgG-bloedserumniveaus worden geanalyseerd. Daarom werd de mate van het voorkomen van specifieke antilichamen producerende cellen, van B-cellen met een specifiek EBV-geheugen afkomstig, na stimulatie ervan in vitro bestudeerd. Bij ME/cvs patiënten kwamen B-cellen die antistoffen produceren tegen een mengsel EBV-antigenen beduidend minder voor.

Alles bij elkaar tonen de bevindingen van dit onderzoek bij ME/cvs patiënten een gebrekkige respons van B- en T-cellen met een specifiek EBV-geheugen aan, waaruit een aangetast vermogen geconcludeerd mag worden om vroege fases van een reactivatie van het EBV onder controle te krijgen. Heropleving van het EBV is een risicofactor om lymfomen en auto-immuunziekten te ontwikkelen, die beide bij ME/cvs patiënten veelvuldiger voorkomen. Bovendien zou de verminderde respons op het EBV geschikt kunnen zijn om een diagnostische merker voor ME/cvs te ontwikkelen.

Bron: Madlen Loebel, Kristin Strohschein, Carolin Giannini, Uwe Koelsch, Sandra Bauer, Cornelia Doebis, Sybill Thomas, Nadine Unterwalder, Volker von Baehr, Petra Reinke, Michael Knops, Leif G. Hanitsch, Christian Meisel, Hans-Dieter Volk, Carmen Scheibenbogen. Deficient EBV-Specific B- and T-Cell Response in Patients with Chronic Fatigue Syndrome. [PLoS ONE 9\(1\): e85387. doi:10.1371/journal.pone.0085387](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085387).

* * *

Verklarende woordenlijst

B-cellen: cellen die helpen bij de afweer door antistoffen aan te maken in het beenmerg

CMV: cytomegalovirus of HHV5, veroorzaakt een beeld dat lijkt op mononucleosis

EBV: een herpesvirus (HHV-4). Veroorzaakt diverse ziektebeelden, waaronder de ziekte van Pfeiffer en lymfomen (tumoren van de lymfocyten)

IgG: immunoglobuline G, antistof vooral gericht op de vernietiging van bacteriën. De IgG maakt ongeveer 75% uit van het totale immunoglobuline, en zorgt voor een levenslange immuniteit

Mononucleosis infectiosa: klierkoorts, beter bekend als de ziekte van Pfeiffer. Een virus infectie veroorzaakt door het Epstein-Barrvirus

T-cellen: T-helpercellen. 'Herkennen' bepaalde antigenen, versterken de reactie van het immuunsysteem, noodzakelijk bij de productie van antistoffen

Titer: gehalte opgeloste stof

VCA: virus capside antigeen, antistof van de eiwitmantel om het DNA of RNA heen van het EBV