

## ME/cvs verklaard? Studie van Prusty/Naviaux verbindt infecties met energie verstoringen.

Cort Johnson, Health Rising, 26 april 2020

Onverwachte synchrone gebeurtenissen zijn altijd een goed teken. Velen zijn natuurlijk bekend met Dr. Bob Naviaux van de Universiteit van Californië in San Diego (UCSD). Het metabolomische werk van Naviaux en zijn Cell Danger Response (CDR) hypothese hebben nieuwe mogelijke manieren geopend om ME/cvs, autisme en andere ziekten te begrijpen.

Naviaux is het meest bekend door zijn metabolomische werk, maar wat de meeste mensen niet weten is dat Naviaux ook een in het Salk instituut opgeleide viroloog is, die retrovirale genoverdracht vectoren uitvond en was getraind in naturalkillercel biologie - een belangrijk onderwerp bij ME/cvs.



Het nieuwste werk van Prusty met betrekking tot HHV-6 werd ondersteund door Solve ME/CFS Initiative en de HHV-6 Foundation.

Dr. Bhupesh Prusty, van de universiteit van Würzburg in Duitsland, is nieuwer in het veld, maar heeft al wenkbrauwen doen fronsen met zijn stelling dat herpesvirussen zoals HHV-6 (en ook andere virussen) de mitochondriën bij ME/cvs patiënten van hun stuk zouden brengen.

De twee auteurs - Prusty en Naviaux - waren de co-senior auteurs die het project bedachten - vormden een team om te proberen een vraag te beantwoorden die patiënten, artsen en onderzoekers al jaren plaagt: hoe de energieproblemen bij ME/cvs in verband gebracht konden worden met het infectieuze begin van de ziekte dat door zoveel patiënten wordt ervaren. Afkomstig vanuit twee verschillende werkvelden hebben Bhupesh Prusty en Bob Naviaux mogelijk een manier bedacht. Zij kozen, hoe kan het ook anders, herpesvirussen (HHV-6, HHV-7) om hun hypothese te testen.

Herpesvirussen vormen een grote en diverse groep. Epstein-Barr virus (EBV), Cytomegalovirus (CMV) en Herpes simplex virussen (HSV-1 en 2) hebben het vermogen om latent aanwezig te blijven in het lichaam en dan enorm actief te worden tijdens periodes met stress of immuundeficiëntie. Dat heeft hen altijd tot een duidelijk doelwit gemaakt in een ziekte die grotendeels wordt gedefinieerd door symptomen die verband houden met infecties.

De humaan herpesvirussen (HHV-6 en 7) zijn een beetje anders. Meer dan 90% van de mensen is geïnfecteerd als ze 3 jaar oud zijn, meestal door het speeksel van hun moeder. Het virus laat dan een kopie van zijn DNA achter in een chromosoom van een paar cellen en wordt dan slapend. Voor de meeste mensen geldt dat we nooit weten of HHV-6 gereactiveerd is of niet. Prusty en Naviaux denken dat dit is omdat wanneer HHV-6 opnieuw geactiveerd wordt, het cellen uitlokt om een beschermende factor te produceren die helpt te voorkomen dat andere cellen geïnfecteerd raken (super-geïnfecteerd) met andere virussen.



Bob Naviaux' Cell Danger Response hypothese opende nieuwe mogelijke manieren om ME/cvs te begrijpen.

Dit beschermingsmechanisme heeft echter nadelige gevolgen: Mitochondriale fragmentatie en een afname van energieproductie in de cellen.

Bij mensen die geen ME/cvs hebben, is dit een normaal fenomeen en duurt het slechts een paar dagen aan het begin van een nieuwe infectie of na blootstelling aan bepaalde chemische stoffen uit de omgeving, of na fysieke verwondingen. Echter, bij ME/cvs denken zij dat HHV-6 geïnfecteerde cellen een substantie blijven afscheiden die de energie productie in de cellen afremt, leidend tot vermoeidheid, en alle andere symptomen van de ziekte.

De zeer lage viral load [Red. hoeveelheden van het virus in een bepaalde hoeveelheid lichaamsvloeistof, meestal bloedserum] van HHV-6 die in eerdere ME/cvs studies werden aangetroffen, hebben gesuggereerd dat actieve herinfectie met het virus geen probleem is. Een HHV-6 antilichaam studie uit 2019, die voornamelijk subtiele problemen aan het licht bracht, zorgde ook niet voor meer belangstelling. (Overigens richtte die studie zich vooral op late antilichamen waardoor de sluimerende infectie, waarvan sommigen denken dat die plaatsvindt, zou worden gemist). Plus alle HHV-6 serologische studies tot nu toe lijden aan het onvermogen om onderscheid te maken tussen de moeilijker te onderzoeken en mogelijk gevaarlijker [HHV-6a en HHV-6b](#).

In 2018 produceerde Prusty echter een controversieel paper dat de HHV-6 onderzoekswereld op zijn kop zette. [Zijn cellijnstudie stelde](#) dat hij hele kleine niet-coderende RNA's (sncRNA), geproduceerd door het virus in de vroegste stadia van de reactivering, had geïdentificeerd, maar voordat enige virusrepletie plaatsvond. De productie van deze sncRNA produceerde een signaal dat de mitochondriale activiteit in de geïnfecteerde cellen veranderde en de mitochondriën deed fragmenteren. De studie suggereerde dat HHV-6 mogelijk de energiemotoren van de cellen uitzette zelfs terwijl het grotendeels rustig in de cel verbleef. Het was alsof het virus de cellen in stilstand bracht.

Als Prusty gelijk had, kon je de gegevens van de viral load bij ME/cvs wel uit het raam gooien: HHV-6 hoefde zich niet te vermenigvuldigen om iets te veroorzaken. zoals ME/cvs - het hoefde alleen maar een beetje actief te zijn.

Niemand in het HHV-6 werkveld was eerder op dat idee gekomen, maar Bob Naviaux in San Diego had een vergelijkbaar paradigma ontwikkeld dat stelde dat de cellen van ME/cvs patiënten op infecties en andere stressoren hadden gereageerd door vast te komen zitten hypometabolische toestand (d.w.z. een toestand van winterslaap of *dauer*, het Duitse woord voor aanhoudendheid).

Naviaux stelt dat de getroffen cellen een, zoals hij dat noemde, “cell danger response” gebruikten om hun motoren uit te zetten en alle energie om te leiden naar de verdediging van de cel en overleven, met echter tot gevolg dat er niet genoeg energie over is voor normale cel-activiteit en functioneren van de cel.

Het metabolische systeem, in het bijzonder de mitochondriën, dacht hij, werkten hand in hand om indringers tegen te houden. In feite, in het paradigma van Naviaux, was het metabolische of energie producerende systeem dat bij het immuunsysteem alarm sloeg en niet andersom.

Een [artikel in Nature uit 2015](#), dat meer dan 500 keer is geciteerd, kwam overeen. De studie toonde aan vond dat er slechts matige mitochondriale stress nodig was om de verdediging tegen virussen van de cel torenhoog te doen zijn. Het suggereerde dat het eerste doel van een pathogeen was om de mitochondriën van de cel die het infecteerde te beschadigen, uit te zetten of te ontwrichten. Echter, zodra de tekenen van mitochondriale schade zich aandienen, zette de cel - nu wetend dat er een ziekteverwekker aanwezig was - zijn antivirale batterijen aan.

Pas afgelopen jaar toonde een Frans team aan dat ook [bacteriën proberen](#) om de machines die de immuuncellen energie leveren uit te zetten. De cellulaire verdediging van het immuunsysteem lijkt te beginnen bij de mitochondriën.

## De studie

[Philipp Schreiner 1](#), [Thomas Harrer 2](#), [Carmen Scheibenbogen 3](#), [Stephanie Lamer 4](#), [Andreas Schlosser 4](#), [Robert K Naviaux 5](#), [Bhupesh K Prusty 6](#) [Human Herpesvirus-6 Reactivation, Mitochondrial Fragmentation, and the Coordination of Antiviral and Metabolic Phenotypes in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome.](#)

Immunohorizons. 2020 Apr 23;4(4):201-215. doi: 10.4049/immunohorizons.2000006.

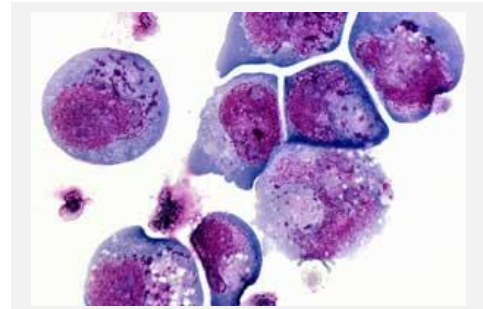
Om zich er van te verzekeren dat replicatie geen factor was, kozen de auteurs een cellijn (U2-OS) die de CD46 receptor heeft die HHV-6 in staat stelt om de cel binnen te komen en samen te gaan met het DNA in de cel, maar die het virus niet in staat stelt om zijn levenscyclus te voltooien. Dit stelde de onderzoekers in staat om zich te richten op de zeer vroege stadia van reactivatie.

HHV-6 was het virus dat werd bestudeerd, maar de auteurs denken dat andere virussen waarschijnlijk hetzelfde effect hebben

Deze cellen met een latente chromosomale geïntegreerde kopie van HHV-6 DNA worden ciHHV-6 U2-OS cellen genoemd. Eerder bewijs suggereerde dat in een vroeg proces dat transactivatie wordt genoemd (in tegenstelling tot replicatie), HHV-6 begon met het treffen

van voorbereidingen voor zijn volgende aanval door het afgeven van kleine RNA's die bedoeld waren om de mitochondriën van de cellen te ontwrichten.

Prusty en Naviaux behandelden eerst de cellen die een latente kopie van HHV-6 bevatten met een chemisch middel dat TSA wordt genoemd en dat cellulaire stress veroorzaakt en onderzochten daarna veranderingen in de mitochondriën van de cellen en hun eiwitproductie. Zij ontdekten dat terwijl de cellen met HHV-6 de kleine RNA's begonnen te produceren, de mitochondriën in de cellen begonnen te fragmenteren. Veranderde niveaus van verschillende belangrijke mitochondriale eiwitten die betrokken zijn bij het celstofwisseling (glycolyse, foliumzuurmetabolisme, vetzuuroxidatie, etc.) suggereerden dat de RNA's niet alleen het metabolisme van de mitochondriën maar ook dat van de cellen aanvielen.



HHV-6 was het virus dat werd bestudeerd, maar de auteurs denken dat andere virussen waarschijnlijk hetzelfde effect hebben

## De kern

- Terwijl de lage viral loads van HHV-6 suggereerden dat deze niet betrokken was bij ME/cvs, stellen een paar onderzoekers dat een sluimerende infectie aanwezig kan zijn
- Bhupesh Prusty heeft bewijs geleverd dat een laaggradige sluimerende infectie inderdaad aanwezig zou kunnen zijn in een subgroep ME/cvs patiënten
- Prusty denkt dat heel vroeg in de reactivatiefase van HHV-6, HHV-6 probeert om de mitochondriale output van de cel te verminderen door kleine niet-coderende RNA's te produceren die mitochondriale fragmentatie en metabolisch verval veroorzaken.
- In reactie op de mitochondriale schade die de geïnfekteerde cel opmerkt, voert de cel zijn antivirale verdediging op, deze, volgens Bob Naviaux, in een hypometabolische toestand brengend - waarbij de meeste energie van de cel gaat naar de verdediging tegen virussen. - weinig energie overlatend voor iets anders.
- De geïnfekteerde cellen lijken ook iets af te scheiden dat andere cellen om hen heen in een vergelijkbare "cell danger response" brengt. Dit is een belangrijke stap omdat weinig cellen direct geïnfecteerd lijken te zijn.
- De verrassing kwam toen Prusty en Naviaux aantoonde dat hetzelfde proces plaatsvond als serum uit de cellen van ME/cvs patiënten werd toegevoegd aan gezonde, niet-geïnfekteerde cellen; mitochondriën begonnen te fragmenteren en de eerder gezonde cellen ontwikkelden een sterke antivirale reactie.
- De studie van Prusty en Naviaux kan helpen de bevindingen van 2016 te verklaren die suggereren dat het samenvoegen van cellen van ME/cvs patiënten met gezonde cellen er voor zorgt dat de energieproductie of andere factoren in de gezonde cellen doet verminderen.

- Zij denken ook dat de cell danger toestand waarin de cellen van ME/cvs patiënten verkeren zou kunnen verklaren waarom sommige ME/cvs patiënten zelden verkouden worden.
- Zij proberen nog steeds om de aard te bepalen van de mysterieuze substantie die andere cellen verhoogd waakzaam kunnen maken en tegelijkertijd hun energieproductie vermindert.
- Naviaux en Prusty onderzoeken ook manieren om het signaal te blokkeren waarvan zij denken dat het niet-geïnfecteerde cellen in de “cell danger modus” brengt.
- Gezien het innovatieve van hun onderzoek was het geen verrassing dat het werd ondersteund door particuliere stichtingen zoals Solve ME/CFS Initiative en de HHV-6 Foundation. Particuliere fondsen spelen een centrale rol in het ondersteunen van onderzoekers die een creatieve benadering hebben van ME/cvs.

De afname van een erbij betrokken eiwit dat pyruvaat dehydrogenase heet - een belangrijk enzym bij het reguleren van glycolyse - was van buitengewoon belang, omdat geïnfecteerde immuuncellen hun energie moeten halen uit glycolyse (ATP productie die geen zuurstof verbruikt), in plaats van mitochondriale oxidatieve fosforylering (ATP productie die geen zuurstof verbruikt). (Verscheidene studies suggereren dat problemen met de pyruvaat dehydrogenase ten grondslag kunnen liggen aan [de energieproblemen](#) bij ME/cvs). De afname van een antioxidant - superoxide dismutase - stemde vergelijkbaar overeen met toegenomen oxidatieve stress bij ME/cvs - iets waarvan we ook weten dat het voorkomt.

(In een paper uit 2012 [“Oxidative Shielding or Oxidative Stress?”](#) zette Bob Naviaux de oxidatieve biologie onderzoekswereld op zijn kop toen hij stelde dat hoge niveaus van oxidatieve stress niet het gevolg waren van een storing in het antioxidantensysteem, maar een doelgerichte en beschermende reactie waren die evolutionair bewaard was gebleven in alle planten en dieren. In 2016 stelde Naviaux dat cellen die worden bedreigd “gevaar signalen” produceren zoals ATP en ADP, Krebs cyclus intermediären, zuurstof en [reactieve zuurstofsoorten \(ROS\) die andere cellen waarschuwen voor gevaar.](#))

Omdat zij constateerden dat mitochondriale fragmentatie, niet verrassend, de ATP productie van een cel vermindert, deden zij metingen bij de ATP productie en mitochondriale fragmentatie van cellen met en zonder HHV-6 infecties.

Door het vinden van verminderde niveaus van ATP en verhoogde niveaus van mitochondriale fragmentatie in de HHV-6 gereactiveerde cellen, concludeerden zij dat HHV-6 niet hoeft te worden gerepliceerd om de energieproductie van een cel te remmen.

Toen werd het ECHT interessant. Zij voegden de voedingsbodem van cellen met een beginnende HHV-6 reactivering toe aan afzonderlijke kweken van naïeve cellen om te zien of iets dat door de geïnfecteerde cellen werd uitgescheiden de immuunafweer zou doen toenemen in niet-geïnfecteerde of naïeve cellen.



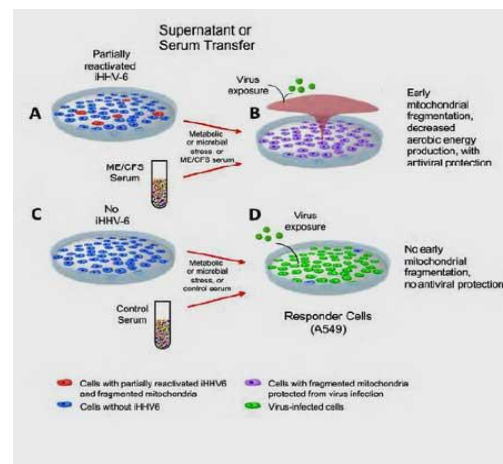
De naïeve cellen werden daarna getest op hun vermogen om een infectie met RNA en DNA virussen zoals het Influenza A virus en Herpes Simplex Virus 1 (HSV1) af te weren. De onderzoekers ontdekten dat zo gauw de naïeve cellen waren behandeld met de voedingsbodem uit de geïnfecteerde cellen, zij ook in staat waren om de infecties af te weren waaraan zij werden blootgesteld.

## De connectie met ME/cvs

Vervolgens verschenen de ME/cvs bloedmonsters voor de eerste keer op het strijdtoneel. Zij herhaalden vervolgens hetzelfde experiment, maar in plaats van gebruik te maken van een voedingsbodem, stelden zij de naïeve cellen bloot aan serum van 10 ME/cvs patiënten.

Het serum van ME/cvs patiënten beschermde naïeve cellen in het laboratorium schaalte, maar het serum van gezonde controles deed dit niet. Iets in het serum van de ME/cvs patiënten leek het griepvirus en HSV1 onder handen te hebben genomen en ze te hebben uitgeroeid voordat zij de cellen die er aan waren blootgesteld konden infecteren.

Toen de naïeve cellen echter werden behandeld met het serum van gezonde controles, werden de cellen niet beschermd en gingen dood.



Dat is een fascinerende bevinding gegeven de verslagen van Ron Davis en de [bevinding van Oystein Fluge uit 2016](#) die suggereerden dat het inbrengen van gezonde cellen in het serum van ME/cvs patiënten hun energieproductie stopzet. Zou een licht sluimerende HHV-6 infectie de schuldige kunnen zijn?

Dat suggereerde dat de verdediging tegen virussen bij ME/cvs inderdaad in hoogste staat van paraatheid was - en zou kunnen verklaren waarom sommigen met ME/cvs slechts zelden verkouden worden. Naviaux schreef in een persbericht:

*“Dit biedt een verklaring voor de veel voorkomende constatering dat ME/cvs patiënten vaak melding maken van een sterke afname in het aantal verkoudheden en andere virusinfecties, die zij ervaren nadat zij ziek werden. Ons werk helpt ons het reeds lang bekende maar slecht begrepen verband van ME/cvs met eerdere infecties met Humaan Herpes Virus-6 (HHV-6) of HHV-7 te begrijpen.”*

Maar wat voor soort antiviraal kryptoniet produceerden de ME/cvs cellen? De meest waarschijnlijke gok was dat de cellen hun belangrijkste intracellulaire virusbestrijder, interferon, uitpompden, maar verrassend genoeg was de activiteit van het interferon verminderd en niet toegenomen, evenals een belangrijke ontstekingsbevorderende virusbestrijder tumor necrose factor alfa (TNF- $\alpha$ ).

De identiteit van de immuunversterkende/energieuitputtende mysterieuze substantie in het serum van de ME/cvs patiënten zal voorlopig een mysterie blijven, maar de auteurs suggereerden dat andere cytokines, of het NLRP3 inflammasoom, of zelfs de aanwezigheid van autoantilichamen, een sterke pro-inflammatoire toestand zou kunnen veroorzaken die het moeilijk maakt voor intracellulaire virussen om te floreren. (Onlangs publiceerde één van de co-auteurs van dit paper, Carmen Scheibenbogen, een aparte studie die aantoonde dat een aanzienlijke subgroep ME/cvs patiënten verhoogde niveaus van adrenerge autoantilichamen heeft).

Naviaux stelde dat een tweesnijdend zwaard de schuldige is van de symptomen bij ME/cvs. Aan de ene kant scheiden veel van hun cellen een signaal af dat andere cellen beschermt voor superinfectie met vele (RNA en DNA) virussen. Aan de andere kant gaat dit ten koste van het ontwrachten van normale mitochondriale vorm en functioneren, wat leidt tot uitgeputte energiereserves en vatbaarheid voor crashes bij fysieke of mentale inspanning. Doordat het meeste van de energie van de cel wordt gebruikt voor intracellulaire afweer, is er niet veel over voor het normale functioneren van de cellen - vandaar de vermoeidheid en wijdverspreide problemen bij ME/cvs.

## Conclusie

Zou een heel licht sluimerende HHV-6 of HHV-7 infectie het vermogen van de niet-geïnfecteerde cellen in ME/cvs om energie te produceren kunnen aantasten? En hen tegelijkertijd een enorm antiviraal vermogen geven?

De nieuwheid van die ideeën kan de reden zijn waarom het Schriener/Prusty paper uiteindelijk in een immunologie tijdschrift werd gepubliceerd in plaats van in een virologisch tijdschrift. Voorlopig lijkt de HHV-6 gemeenschap een afwachtende houding aan te nemen ten aanzien van het idee dat een herpesvirus, dat meestal rustig in een cel verblijft - en ook niet in heel veel cellen - zo'n effect zou kunnen hebben.

De bevindingen zijn in lijn met de "Cell Danger Response" (CDR) [hypothese](#) van Naviaux, die stelt dat mitochondriale verstoringen een proces in stand houden dat er voor zorgt dat de cel vertraagt en in een hypometabole toestand terechtkomt als een beschermende reactie op stress. Deze studie is ook de eerste die potentieel de waarnemingen verklaart van Ron Davis en [Oystein Fluge](#) van vier jaar geleden, dat iets in het serum van ME/cvs patiënten de gezonde cellen een toestand van ogenschijnlijke winterslaap in stuurt.



Gezien de kleine onderzoeksomvang moeten er veel grotere studies worden gedaan om deze resultaten te valideren en blijven er veel vragen. Als reactivatie van een slapende kopie van HHV-6 DNA in slechts een paar cellen genoeg is om een signaal af te scheiden dat andere cellen in slaap kan brengen, waarom gebeurt dat bij mensen met ME/cvs en niet bij anderen? Als HHV-6b vaak wordt opgelopen als kind, waarom komt ME/cvs dan met name

naar voren in de adolescentie en volwassenheid? Zou het moeilijk te diagnosticeren HHV-6a de schuldige zijn? Of zou deze vreemde immuun-metabole ontsporing kunnen plaatsvinden bij elk virus - zoals de auteurs suggereren? Naviaux suggereert dat een veranderde cellulaire of genetische factor ME/cvs patiënten zeer kwetsbaar kan maken voor het terechtkomen in een meer of minder permanente cell danger response (CDR).

Naviaux en Prusty vatten de hoogtepunten van hun paper samen in de twee belangrijkste boodschappen. Het document stelt dat er sprake is van:

1. een mogelijk universeel mechanisme dat ook kan worden gebruikt door HHV-6, HHV-7 en andere virussen.
2. de ontdekking van een gastcel signaal en factoren die er voor kunnen zorgen dat de CDR voortduurt bij ME/cvs patiënten maar normaal gesproken wordt uitgeschakeld nadat het gevaar is geweken bij de algemene populatie.

• Lees het [Naviaux-Prusty Pers bericht](#)

Naviaux en Prusty meldden dat zij de mysterieuze substantie "op de hielen zitten" die volgens hen een chronische cell danger response bij ME/cvs veroorzaakt. Zij testten ook suramine en verscheidene andere potentiële behandelingen in het laboratorium om te zien of zij het signaal uit kunnen schakelen of blokkeren. Als ze dat in het laboratorium lukt, kan dat de weg vrijmaken voor mogelijke klinische studies in de toekomst.

Onderzoek naar virussen is aan het veranderen. Prusty en Naviaux zijn niet de enigen die suggereren dat virussen het lichaam op verrassende manieren kunnen beschadigen. Marshall Williams aan de Ohio State universiteit heeft steeds een hypothese nagejaagd dat [sluimerende en niet-replicerende Epstein-Barr virusinfecties](#) ook eiwitten produceren die vermoeidheid en andere symptomen veroorzaken bij een subgroep ME/cvs patiënten.

Er moet worden opgemerkt dat de financiering voor deze nieuwe studie niet van de NIH kwam, maar van particuliere organisaties zoals Solve ME/CFS Initiative, HHV-6 Foundation, Khosla Foundation en anderen. Dat is niet verrassend voor dit werkveld.

Van de [nanonaald van Ron Davis](#) tot de [Metabolic Trap hypothese](#) van Robert Phair, tot het nieuwe medicijn van Cortene, tot de [tweedaagse inspanningsstudies van Workwell](#), tot Gordon Brodericks en Travis Traddocks inspanningen om tot een model te komen, naar het [EBV werk](#) van Marshall Williams en de cel danger hypothese van Naviaux, het HHV-6 werk van Bhupesh Prusty, het ME/cvs werkveld is gevuld met creatieve onderzoekers die tegen lang bestaande normen aanbeuken.

Dat kan het soms moeilijk maken om financiering te krijgen van instituten zoals de NIH. In feite heeft NINDS directeur Walter Koroshetz gesuggereerd dat het antwoord op ME/cvs *niet* vanuit de NIH zal komen. (Als het gebeurt zal de NIH het steunen, maar hij gelooft niet dat het antwoord van binnen de muren van de NIH zal komen). Dat maakt het nog belangrijker om deze creatieve en vitale onderzoeksinspanningen levend te houden.

\*\*\*

Bron: <https://www.healthrising.org/blog/2020/04/26/explaining-chronic-fatigue-syndrome-naviaux-prusty/>  
Vertaling ME/cvs Vereniging