

2 februari 2019

Studie over energie en immuniteit biedt nieuw bewijs van systemische problemen met energieproductie bij ME/cvs

Cort Johnson, Simmaron Research, 29 november 2018



Simmaron Research
Scientifically Redefining ME/CFS

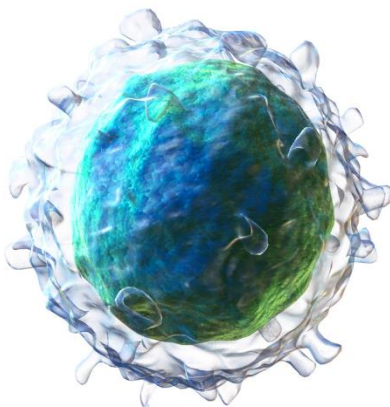
Verhoogde expressie van CD24... zou dus een weerspiegeling kunnen zijn van afwijkingen in het handhaven van adequate ATP-aanmaak (in ME/cvs). De auteurs.

Meerdere studies suggereren dat er problemen zijn met energieproductie in myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom (ME/cvs). De spieren en de hersenen moeten enorm veel energie leveren bij inspanning, dus als er ergens problemen met energieproductie opduiken, dan is het daar wel. Ook van immuuncellen wordt enorm veel energie gevraagd als ze in actie moeten komen om pathogenen te verslaan. Nu is er een nieuwe studie die suggereert dat problemen met energieproductie in een subgroep van B-cellen bij mensen met ME/cvs problemen kunnen veroorzaken met inflammatie en auto-immuniteit.

B-Cellen En ME/cvs

De eerste paar succesvolle Rituximabstudies wekten opnieuw interesse in B-cellen, de immuuncellen die het meest beïnvloed worden door dat medicijn. De laatste, grote Rituximabstudie was spijtig genoeg geen succes: het medicijn werkt niet voor ME/cvs. Maar het Rituximabverhaal zorgde wel voor vooruitgang op een andere manier.

Ten eerste bracht het twee creatieve en toegewijde onderzoekers naar het veld, Oystein Fluge en Olav Mella, én het blies ME/cvs-onderzoek in Noorwegen nieuw leven in.



Een B-cel die antilichamen produceert om pathogenen te bestrijden

© Blausen Medical Blausen Medical [[CC BY-SA 4.0](#)]
via [Wikimedia Commons](#)

Ten tweede werden B-cellen, die een enorm belangrijke rol spelen in immuniteit (en auto-immuniteit), eindelijk bestudeerd in ME/cvs. Zoals dat al jarenlang de gewoonte is bij ME/cvs, blijkt de ziekte telkens opnieuw een buitenbeentje: verschillende studies vonden geen aanwijzingen voor verhoogde niveaus van "klassieke B-celmarkers".

Maar in een uitgebreide analyse kwam er wel iets eigenaardigs naar boven, dat veel verder ging dan de klassieke markers die gewoonlijk worden onderzocht. [In 2015 was er een studie](#) die vond dat een molecule die CD24 heet, een hoge mate van expressie vertoonde in een groep B-cellen.

CD24 is een adhesiemolecule die verschillende signaliseringsnetwerken inschakelt. In feite zegt het tegen cellen wat ze moeten doen. Ze wordt vooral tot expressie gebracht in B-cellen in een vroeg of overgangsstadium, wanneer ze vrijkomen uit het beenmerg.

Tijdens de [normale overgang van onrijpe tot rijpe, metabolisch actieve B-cellen](#), worden vroege B-cellen telkens opnieuw getest op bewijs dat ze mogelijk aan het veranderen zijn in cellen die autoantistoffen produceren, en velen worden verwijderd. Terwijl deze cellen zichzelf transformeren in rijpe B-cellen, verdwijnt de CD24 gaandeweg van hun oppervlakte. Hoge niveaus van deze moleculen bij mensen met ME/cvs wijzen erop dat er mogelijk een probleem is met B-celrijping.

Aangezien antistofproducerende B-cellen een belangrijke rol spelen in het bestrijden van infecties, zou het voor problemen kunnen zorgen als er een hele hoop onrijpe B-cellen rondhangen in het immuunsysteem van ME/cvs-patiënten.

Bovendien is er bewijs dat de CD24-molecule een rol speelt in verschillende ziektes. CD24-polymorfismen (genetische variant van CD24) zijn in verband gebracht met een verhoogd risico op en een versnelde progressie van auto-immuunziektes zoals multiple sclerose, reumatoïde artritis en systemische lupus erythematosus. CD24 kan ook te veel tot expressie worden gebracht in vele kankers, waaronder B-cel-lymfomen.

Kortom: het is een molecule die wel wat aandacht verdient.

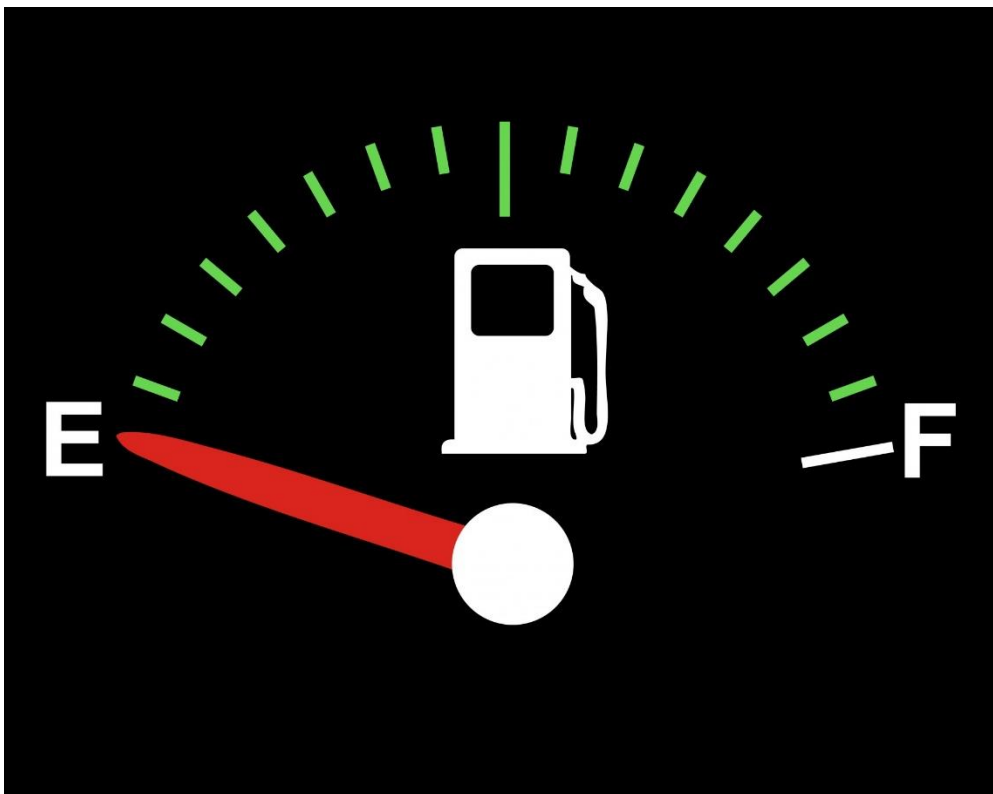
Problemen Met Energieproductie In Het Immuunsysteem

Front Immunol. 2018 Oct 22;9:2421. doi: 10.3389/fimmu.2018.02421. eCollection 2018. CD24 [Expression and B Cell Maturation Shows a Novel Link With Energy Metabolism: Potential Implications for Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome](#). [*Uit CD24-expressie en B-celrijping blijkt een nieuwe link met energiemetabolisme: mogelijke gevolgen voor patiënten met myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom.*] Mensah FFK, Armstrong CW, Reddy V, Bansal AS, Berkovitz S, Leandro MJ, Cambridge G.

In een studie uit 2018 nam een Brits-Australische groep B-cellen af bij ME/cvs-patiënten en gezonde controles, stimuleerde ze en monitorde vervolgens wat er gebeurde. Net als voorheen, vonden ze bij ME/cvs-patiënten een verhoogde frequentie van CD24 op B-cellen.

Wat de verhoogde frequentie van deze naïeve B-cellen vol CD24 bij ME/cvs-patiënten echter zo interessant maakte, was de manier waarop ze energie produceerden.

Toen ze het metabolisme in de cellen van de ME/cvs-patiënten onderzochten, vonden de onderzoekers een "sterk positieve" associatie tussen de mate van [glycolyse](#) en de hoeveelheid lactaat die geproduceerd werd, en de expressie van CD24-moleculen op de B-cellen van ME/cvs-patiënten. Anders gezegd: hoe meer glycolyse gebruikt werd voor energieproductie en hoe hoger de aanmaak van lactaat (een bijproduct van glycolyse), hoe meer CD24-moleculen men aantrof op de B-cellen van ME/cvs-patiënten.



Bevindingen wijzen steeds duidelijker in de richting van een systemisch probleem met de energieproductie van ME/cvs-patiënten.

Lagere niveaus van mitochondriën in deze cellen wezen op één mogelijke reden waarom de B-cellen van ME/cvs-patiënten in deze modus blijven steken. Het is niet verwonderlijk dat de auteurs ontdekten dat deze prominentere B-celsubgroep in ME/cvs ook amper reageerde op stimulering.

Dat deed vermoeden dat de energieproblemen bij ME/cvs niet enkel de immuuncellen beïnvloeden, maar dat ze wellicht ook invloed uitoefenen op de met de ziekte geassocieerde immunofunctie, nl. het in naïeve toestand houden van B-cellen van ME/cvs-patiënten.

Bovendien is er een verband tussen verhoogde waarden van de CD24-molecule en een toestand die "senescentie" wordt genoemd. In plaats van [autofagie](#) door te maken, nl. een proces waarbij de inhoud van een cel veilig wordt gerecycled, zorgen

beschadigde mitochondriën er tijdens senescentie voor dat cellen langzaam aftakelen, terwijl ze massa's pro-inflammatoire factoren afscheiden.

Graham Salmun, een sportfysioloog, rapporteerde niet lang geleden dat de resultaten van zijn studie over lichaamsbeweging erop wijzen dat er bij ME/cvs inderdaad sprake is van senescentie. Hij gelooft dat problemen met aerobische energieproductie enerzijds het energieproducerend vermogen van ME/cvs-patiënten aantast, en anderzijds een toestand van senescentie teweegbrengt die chronische inflammatie veroorzaakt.

Conclusie

Deze studie toont ons een intrigerende metabolische momentopname van het immuunsysteem. Het feit dat verhoogde expressie van de CD24-molecule in verband is gebracht met auto-immuunaandoeningen en kanker maakt de bevinding over CD24 in ME/cvs interessant, maar de metabolische link die de onderzoekers vonden, is misschien nóg belangrijker.

Hun bevindingen suggereren dat het zou kunnen dat dezelfde problemen met energieproductie die elders gevonden worden bij ME/cvs, ook plaatsvinden in de immuuncellen. Bovendien wijzen de bevindingen op de mogelijke aanwezigheid van een toestand van senescentie, chronische inflammatie en een gebrek aan cellulaire reactiviteit. De mogelijke consequenties van een immuunsysteem met een defect aerobisch energieproductiesysteem gaan wellicht verder dan vermoeidheid en pijn, en kunnen een uitloop hebben in problemen als auto-immuniteit, en misschien in zeldzame gevallen kanker.

Studies die een verhoogde afhankelijkheid van anaerobisch geproduceerde energie ontdekken [in de spieren](#), [de hersenen](#), [in neutrofielen](#) en nu ook in sommige van de B-cellen, wijzen wellicht allemaal in de richting van een systemische verstoring van de energieproductie bij ME/cvs.

© Simmaron Research. Vertaling Abby, redactie Zuiderzon, ME-gids.

[Front Immunol.](#) 2018 Oct 22;9:2421. doi: 10.3389/fimmu.2018.02421. eCollection 2018.

CD24 Expression and B Cell Maturation Shows a Novel Link With Energy Metabolism: Potential Implications for Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome.

[Mensah FFK](#), [Armstrong CW](#), [Reddy V](#), [Bansal AS](#), [Berkovitz S](#), [Leandro MJ](#), [Cambridge G](#).

Abstract

CD24 expression on pro-B cells plays a role in B cell selection and development in the bone marrow. We previously detected higher CD24 expression and frequency within IgD+ naïve and memory B cells in patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) compared with age-matched healthy controls (HC).

Here, we investigated the relationship between CD24 expression and B cell maturation. *In vitro* stimulation of isolated B cells in response to conventional agonists were used to follow the dynamics of CD24 positivity during proliferation and differentiation (or maturation). The relationship between CD24 expression to cycles of proliferation and metabolism in purified B cells from HC was also investigated using phospho-flow (phosphorylation of AMPK-pAMPK), 1proton nuclear magnetic resonance and Mitotracker Far-red (Mitochondrial mass-MM).

In vitro, in the absence of stimulation, there was an increased percentage of CD24+ viable B cells in ME/CFS patients compared to HC ($p < 0.05$) following 5 days culture. Following stimulation with B cell agonists, percentage of CD24+B cells in both naïve and memory B cell populations decreased. ($P < 0.01$). There was a negative relationship between percentage of CD24+B cells with MM ($R^2 = 0.76$; $p < 0.01$), which was subsequently lost over sequential cycles of proliferation. There was a significant correlation between CD24 expression on B cells and the usage of glucose and secretion of lactate *in vitro*. Short term ligation of the B cell receptor with anti-IgM antibody significantly reduced the viability of CD24+ memory B cells compared to those cross-linked by anti-IgD or anti-IgG antibody. A clear difference was found between naïve and memory B cells with respect to CD24 expression and pAMPK, most notably a strong positive association in IgD+IgM+ memory B cells.

In vitro findings confirmed dysregulation of CD24-expressing B cells from ME/CFS patients previously suggested by immunophenotype studies of B cells from peripheral blood. CD24-negative B cells underwent productive proliferation whereas CD24+ B cells were either unresponsive or susceptible to cell death upon BCR-engagement alone. We suggest that CD24 expression may reflect variations in energy metabolism on different B cell subsets.

KEYWORDS:

B cells; CD24; ME/CFS; memory B cells; metabolism; pAMPK

© Mensah et al., 2018