

7 september 2021

Studie uit Montreal legt verband tussen inflammatie en PEM bij ernstig zieke ME/cvs-patiënten

MicroRNA's (miRNA's) zijn een fascinerende potentiële factor voor ME/cvs omdat ze kneedbaar zijn, d.w.z. dat ze in de loop van de tijd kunnen veranderen en dat ze de genexpressie beïnvloeden. Dat geeft ze de capaciteit om biologisch te herschrijven wie we zijn.

Zij kunnen weliswaar ons onderliggend DNA-sjabloon niet veranderen, maar wel de manier waarop het tot expressie komt. Volgens sommigen kunnen ze de expressie van de [helft van onze genen](#) in- of uitschakelen.



miRNA's kunnen de expressie van de helft van onze genen beïnvloeden.

Ze zijn een van de slimste antwoorden van de natuur op de noodzaak om biologisch wendbaar te zijn. Maar net als neuroplasticiteit kan het een tweesnijdend zwaard zijn. Hetzelfde proces dat ons in staat stelt ons biologisch aan veranderingen aan te passen, kan ons ook in een suboptimale ziekte-toestand doen belanden waaraan moeilijk te ontsnappen valt. Zoals bij elk complex programma bestaat de kans dat er iets fout gaat.

Een verandering in de microRNA's die we allemaal in ons dragen, zou dus een verschuiving in de genexpressie veroorzaken kunnen hebben die ME/cvs in gang heeft gezet of ertoe heeft bijgedragen en het in stand heeft helpen houden. Omdat het mogelijk is om de expressie van

miRNA's te veranderen, bieden ze ook de aantrekkelijke mogelijkheid om ons systeem te resetten door onze miRNA-expressie terug te brengen naar een gezonde toestand.

We weten niet of een miRNA-verschuiving bijgedragen heeft tot, of zelfs de oorzaak is van, het ontstaan van ME/cvs, maar het is zeker een piste die de moeite waard is om te onderzoeken en een aantal studies in het verleden hebben enig succes gehad.

Deze door de Open Medicine Foundation en de Sibylla Hesse Foundation gefinancierde studie uit Montreal, "[Profile of circulating microRNAs in myalgic encephalomyelitis and their relation to symptom severity, and disease pathophysiology](#)" [Profiel van circulerende microRNA's bij myalgische encephalomyelitis en hun relatie tot de ernst van de symptomen en de pathofysiologie van de ziekte], geleid door Alain Moreau, pakte het anders aan. De ploeg uit Montreal gelooft dat ze een manier hebben gevonden om PEM veilig te induceren bij ernstig zieke mensen.

PEM veroorzaken met een massageapparaat

Zij gebruikten iets dat een ABR-therapeutisch massageapparaat wordt genoemd, dat "gedurende 90 minuten pulserende drukmassages uitoefent op de arm" om postexertionele malaise (PEM) te veroorzaken. Deze benadering is niet gevalideerd door studies, maar de ME/cvs-patiënten gaven aan dat het PEM veroorzaakte (vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, slaapstoornissen, griepachtige symptomen), terwijl gezonde controles geen symptomen vertoonden.

Als het toestel succesvol blijkt, biedt het ernstig zieke mensen, die de belasting van lichamelijke inspanning niet aankunnen, de mogelijkheid tot een inspanningstest.

Daarnaast heeft het massagetoestel het onmiskenbare voordeel dat het draagbaar is: het kan dus gemakkelijk tot bij de patiënt thuis worden gebracht. Het voorziet in de mogelijkheid om ernstig zieken – bij wie, met de woorden van Ron Davis, "de ziekte het helderst oplaait" – op een veilige manier een inspanningstest te bieden. Of een armmassageapparaat al dan niet een geschikt equivalent is voor een inspanningsproef – en of dat nodig is – zijn vragen die in toekomstige studies moeten worden beantwoord.

Inspanning- of belastingsproeven zijn standaard geworden bij ME/cvs-studies omdat het onder druk zetten van het systeem van ME/cvs-patiënten veel meer informatie oplevert. Dat is niet verwonderlijk bij een ziekte die in de praktijk gedefinieerd wordt door moeilijkheden met inspanning.

Naarmate de tijd verstrijkt, zijn er meer en meer interessante manieren ontwikkeld om iemands systeem te belasten. Peter Rowe heeft bijvoorbeeld ontdekt dat het simpelweg bewegen van de ledematen van adolescenten met ME/cvs op bepaalde manieren symptomen kan veroorzaken. Cognitieve tests, kanteltafeltests, plus een veelheid aan inspanningsproeven (maximale inspanning, één- en tweedaagse CPET, invasieve CPET en niet-maximale CPET) zijn algemeen in gebruik. Op moleculair niveau hebben verschillende onderzoekers de Seahorsemachine gebruikt om de mitochondriën onder druk te testen.

Er werd voor en na het gebruik van het massagetoestel bloed afgenomen. De deelnemers kregen ook tal van vragenlijsten te beantwoorden.

Resultaten

Het was een goed idee om een inspanningstest in te lassen, aangezien het leidde tot een uitstekende [sensitiviteitsscore](#) (het identificeerde 100% van de ME/cvs-patiënten), een goede specificiteitsscore (75% – het identificeerde slechts een paar gezonde controles verkeerd als patiënten), een uitstekende algemene nauwkeurigheid (90%) en een uitstekende [ROC-score](#) (receiver operating characteristic) voor het gebied onder de curve (AUC = 1).



De miRNA-analyse voorspelde het merendeel van de ME/cvs-patiënten en gezonde controles.

De miRNA-expressie bij ME/cvs-patiënten was – vooral na de inspanningstest – totaal verschillend. Elf microRNA's onderscheidde de ME/cvs-patiënten van de gezonde controles na inspanning. Het was niet alleen zo dat de miRNA's in de twee groepen verschillend waren – het was duidelijk dat inspanning de miRNA's meer beïnvloedde bij de ME/cvs-patiënten. Zeven miRNA's waren veranderd na inspanning bij de ME/cvs-groep tegenover slechts twee bij de gezonde controles: inspanning bleek een grotere impact te hebben op de genexpressie van de ME/cvs-groep.

Vervolgens zette de groep een stap die, althans in mijn ogen, nogal gewaagd leek – ze gebruikten een kwantitatieve omgekeerde transcriptie-PCR om vast te stellen of de veranderingen in de miRNA's die ze hadden gevonden ook werkelijk hadden geleid tot een verhoogde of verlaagde genexpressie. Ze konden veranderingen in de genexpressie reproduceren bij 11 van de 17 genen die ze hadden geïdentificeerd.

Vervolgens gebruikten ze een zogenaamde “[K-means](#)“-methode, die de ME/cvs patiënten in vier verschillende groepen onderverdeelde. Het classificatiesysteem identificeerde één groep in het bijzonder, wat erop wees dat de miRNA-veranderingen die de studie had ontdekt, inderdaad een impact hadden. Deze ernstiger zieke groep had alle problemen: ze hadden meer last van vermoeidheid, PEM, slaapproblemen, meer comorbiditeiten en een veel lager functioneren dan de andere groepen.

Een andere groep, die opmerkelijk genoeg de slechtste cognitieve scores van alle groepen had, suggereerde dat meer vermoeidheid, PEM, en slaapproblemen niet noodzakelijk geassocieerd zijn met een verergering van de cognitieve problemen. Ook leeftijd, geslacht, Body Mass Index en ziekteduur hadden geen invloed op de groep waarin men terechtkwam.

De miRNA's uit Montreal

Welnu, wat deden de op- en neerwaarts gereguleerde miRNA's die bij ME/cvs werden vastgesteld? De auteurs rapporteerden dat de meeste (7 van de 11) een rol spelen in immuunreacties of inflammatie en dat één in verband werd gebracht met de spieren.

De meeste werden nog niet eerder in verband gebracht met ME/cvs – maar drie ervan wel – en dat was goed nieuws.

Het [hsa-mir-127-3p](#)-miRNA is al eerder bij ME/cvs gevonden. Griepvirussen zouden de expressie van dit miRNA neerwaarts reguleren om te ontsnappen aan een immuunrespons.

Dit miRNA reguleert de expressie van een gen dat gekoppeld is aan [IL-10](#) – een cytokine die al verschillende keren is opgedoken bij ME/cvs. Ze is al eerder in verband gebracht met vermoeidheid, de expressie ervan [nam toe na inspanning](#) en ze was verhoogd in het [cerebrale ruggenmergsvocht](#).

Een ander intrigerend miRNA (hsa-miR-150-5p) dat verband houdt met inflammatie bleek onlangs ook verhoogd te zijn na inspanning bij ME/cvs. Het verband met inflammatie was interessant, omdat de grondig gecontroleerde inspanningsstudies van Nancy Klimas aantonen dat inflammatoire reactiepaden explosief in actie treden bij ME/cvs-patiënten tijdens inspanning.

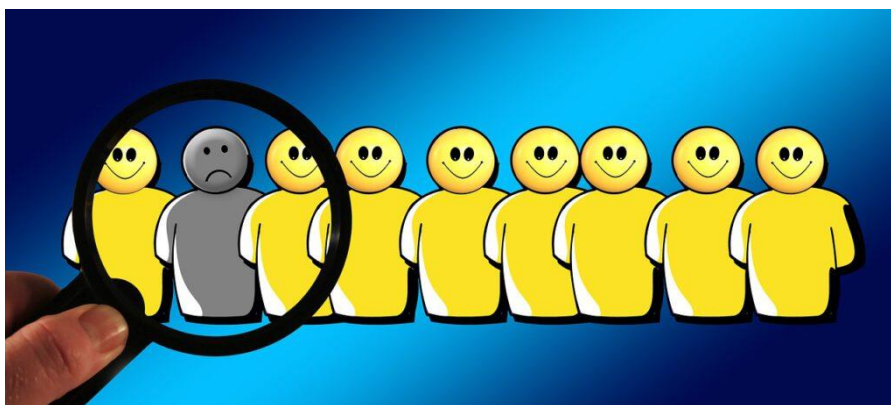
Andere miRNA's die zijn gevonden, hebben mogelijk invloed op naturalkillercellen, T-cellen, bescherming tegen virussen, enz. Misschien wel de meest interessante is er één (hsa-miR-181b-5p) die opdook in verschillende bewegingsstudies die losstaan van ME/cvs. Er wordt gesteld dat het een rol speelt bij inflammatie van de bloedvaten en als een “regulator van het uithoudingsvermogen”.

Deze studie was klein, maar het feit dat er geen verschil in ziekteduur was tussen de ernstigere en de minder ernstige groep wijst op een mogelijk belangrijke bevinding: dat de ernst van de ziekte geen functie is van de duur. Het zou logisch kunnen lijken dat hoe langer men ziek is, hoe groter de kans is dat men ernstig ziek wordt, maar de resultaten van deze studie wijzen daar niet op. De studie suggereerde dat mensen ofwel ernstig ziek worden van ME/cvs, ofwel niet.

Creatieve gemeenschap

Van Youngers [thermische beelden van de hersenen](#) tot de [nanoneedle](#) van Rahim Esfandyarpour, van Vissers extracranieële dopplertechniek tot de nieuwe [sensor voor 'Uptime Feet on the Floor'](#) (tijd recht op met de voeten op de grond) en Moreaus massageapparaat: het onderzoeksveld is duidelijk gezegend met creatieve onderzoekers. Elke nieuwe techniek biedt nieuwe mogelijkheden maar ook uitdagingen – elke techniek moet immers worden gevalideerd voordat hij zowel binnen als buiten het vakgebied wordt aanvaard en dat kan behoorlijk wat tijd in beslag nemen.

Conclusies



Het feit dat de gevonden miRNA's een onderscheid konden maken tussen de ME/cvs-patiënten en de gezonde controles was veelbelovend.

Moreaus zoektocht naar een manier om zowel de ernstig zieken als postexertionele malaise in dezelfde studie te bekijken, bleek te werken. Niet alleen had “inspanning” een grotere invloed op de miRNA's van de ME/cvs-patiënten dan op die van de gezonde controles, maar het beïnvloedde ook miRNA's die verband houden met het immuunsysteem en met inspanning. Meerdere miRNA's bleken te rijmen met de inflammatie die volgens Nancy Klimas' grondig gecontroleerde inspanningsstudies optreedt tijdens inspanning bij ME/cvs.

De bevindingen klopten en dat was goed nieuws. Meerdere zijn ook opgedoken in eerdere miRNA-studies – nog meer goed nieuws.

In het algemeen lijken de omica-studies goed te gaan. Ze leveren bevindingen op die logisch zijn, gezien wat we weten over ME/cvs.

De auteurs verklaren dat deze studie “**de basis kan** leggen voor de ontwikkeling van een nieuwe niet-invasieve test om ME/cvs-patiënten te diagnosticeren”. Deze studie levert dus geen nieuwe test op, maar wel bevindingen die, indien gevalideerd, zouden kunnen leiden tot een diagnostische test in de toekomst. In de tussentijd draagt de studie bij aan de groeiende hoeveelheid kennis over ME/cvs, en hopelijk helpt ze het pad te effenen voor de doorbraken in diagnostiek en behandeling waarop we allemaal hopen.

Daar zijn echter veel grotere en duurdere studies voor nodig. Dat betekent **aanzienlijk** meer financiering, die onze kant op zou kunnen komen in de vorm van studies naar langdurige COVID/ME/cvs.

Hoofdpunten

- MicroRNA's (miRNA's) zijn kleine stukjes RNA die de expressie van genen aan- of uitzetten. Na verloop van tijd worden ze talrijker en ze kunnen in de loop van ons leven de helft van onze genen beïnvloeden.
- De vraag met betrekking tot miRNA's is of een verandering in miRNA-expressie tijdens bijvoorbeeld een infectie een soort biologische reset teweegbracht.
- Deze studie uit Montreal gebruikte een soort massageapparaat om PEM op te wekken bij ME/cvs-patiënten die te ziek zijn om deel te nemen aan de inspanningsproeven die gewoonlijk in studies worden gebruikt.
- Het massageapparaat bleek te werken. Niet alleen rapporteerden de ME/cvs-patiënten achteraf een toename van hun symptomen (terwijl de gezonde controles dat niet deden), de studie slaagde er ook in om op basis van de gevonden verschillen in miRNA's daadwerkelijk te voorspellen wie ME/cvs had en wie gezond was.
- De bevinding suggereerde dat de inspanningstest het miRNA bij ME/cvs-patiënten veel sterker veranderde dan bij de gezonde controles (wat intuïtief voor de hand ligt), en dat inspanning bij ME/cvs vooral invloed zou kunnen hebben op inflammatie en het immuunsysteem. Er werd een mogelijk intrigerend verband met inflammatie van de bloedvaten gevonden.
- De studie kon ook op basis van de miRNA-bevindingen vier types ME/cvs onderscheiden, waaronder een ernstiger zieke, een ernstig zieke groep met meer vermoeidheid, PEM, slechtere slaap en slechter functioneren.
- De bevindingen van de studie sluiten aan bij wat we al weten en kunnen uiteindelijk leiden tot een diagnostische test.
- Daar is veel meer onderzoek voor nodig en daarvoor hebben we GROTE, goed gefinancierde studies nodig. Toekomstige studies naar langdurige COVID/ME/cvs zouden daarbij kunnen helpen.