

## Wetenschap voor Patiënten College 58: Uitputting

Alle teksten in het kader van het project Wetenschap voor Patiënten mogen worden verspreid, doch alleen onder de uitdrukkelijke bronvermelding: ME/cvs Vereniging, [www.me-cvsvereniging.nl](http://www.me-cvsvereniging.nl)

### **Webcollege van Prof. Alan Light, uitgezonden op 24 maart 2015**

Op het ogenblik ben ik hoogleraar anesthesiologie. Daarvoor leidde ik studenten in de neuro-wetenschap op. De laatste veertig jaar heb ik onderzoek naar pijn gedaan. Momenteel ben ik enigszins overstapt van pijn naar chronische uitputting en daar hoop ik later op in te gaan. Het is vrij complex hoe uitputting en pijn in elkaar grijpen.

### **Wat is uitputting en hoe valt die te meten?**

Uitputting is eigenlijk een heel complex systeem. Het is iets waarvan we graag willen dat mensen er meer van begrijpen. Uitputting werd traditioneel alleen gezien als signaal dat je je spieren niet meer kon samentrekken.

We denken nu dat het veel meer is. Dat het een complex systeem is net als bij pijn, al is het misschien nog wel belangrijker. Pijn behoedt je voor verwonding omdat zodra je je verwondt, je gelijk bij de bron weg gaat. Van uitputting denken we dat het een systeem is dat je belet je energiereserves te verbruiken. Dat houdt in dat er veel verschillende lichaamsstelsels bij betrokken moeten raken, inclusief het sensorisch stelsel dat je laat weten: 'Ik ben moe, ik moet stoppen met wat ik doe'. Ook moet, en dat gebeurt eigenlijk al, het autonome stelsel worden aangezet bloed te laten stromen naar organen die het op dat moment niet krijgen. En bloed te laten verminderen op plaatsen waar het niet meer heen hoeft. Het gevolg is dat er andere lichaamsstelsels bij betrokken raken. Niet alleen het hart- en vaatstelsel maar bijvoorbeeld ook dorst en honger en zulke factoren. Als mensen zouden begrijpen dat uitputting zo'n complex, beschermend systeem is, zouden we al veel verder zijn in ons begrip van uitputting in het algemeen en ook van chronische uitputting.

### **Wat is het verschil tussen uitputting bij ME/cvs en bij andere ziektes?**

Het uitputtingsstelsel is zoals ik net beschreef behoorlijk complex. Normale uitputting werkt beschermend en belet je je energievoorraden op te gebruiken. Bij ME/cvs is de situatie rond uitputting totaal anders. Daarbij werkt het systeem niet normaal, waardoor patiënten zich vaak uitgeput voelen terwijl het niet zou moeten en zich niet voldoende uitgeput voelen wanneer het juist wel zou moeten. Ook lijders aan andere ziekten voelen zich vaak uitgeput. Maar in die gevallen zal in het algemeen wanneer zij opstaan en rondlopen, of zich wat inspannen hun uitputting juist verminderen. Terwijl ME/cvs-patiënten zich juist slechter voelen na zich in te hebben gespannen. Dat is een heel constant verschijnsel. Zeker 48 uur of wel dagen of weken lang, zelfs na een gematigd aanhoudende inspanning, voelen ME/cvs patiënten zich slechter in plaats van beter.

## **Hoe kun je het beste omgaan met uitputting bij ME/cvs?**

Op het ogenblik denken we dat de enige manier om met die uitputting om te gaan helemaal op de persoon moet worden afgestemd, op wat hem in feite overkomt. Veel patiënten zullen baat hebben bij een heel lichte inspanning. Het probleem is dat zij net zo min als de arts echt weten in welke mate ze zich precies kunnen inspannen zonder voor langere tijd te vervallen tot zeer ernstige uitputting. Het is heel belangrijk dat de patiënten beseffen dat als zij zich inspannen, zij dat in beperkte mate moeten doen en dat uiterst langzaam moeten proberen op te voeren.

### **Te veel en te lang oefenen.**

Hoe kunnen patiënten het juiste inspanningsniveau vinden dat ze aankunnen? Het antwoord daarop is echt heel lastig. Door bijvoorbeeld een horloge gebruiken om precies te meten hoelang ze wat hebben gedaan en door notities te maken van hoe, wanneer en of zij zich slechter of beter voelden door die inspanning. Dat is heel belangrijk.

Kan er verbetering optreden bij patiënten die zich inspannen? Dat is een van de problemen. Het blijkt dat ME/cvs patiënten niet echt hetzelfde profijt hebben van een inspanning als gezonde mensen. De hoeveelheid werk die zij verrichten maakt hen dus niet zo fit als een gezond iemand. Misschien worden ze iets fitter. Maar zij hebben er niet zoveel baat bij als gezonden die dezelfde inspanning leveren.

## Wetenschap voor Patiënten

### Chat: Vraag en antwoord

**Op vrijdag 27 maart 2015 konden er via ons chatkanaal vragen aan Prof. Alan Light worden gesteld. De vragen en antwoorden vindt u hieronder.**

**V:** Hoe ziet u uw bevindingen in de context van erfelijkheid? Ik vraag dit omdat meerdere familieleden van mij ook ME hebben.

**A:** Wij hebben geprobeerd om naar dit probleem te kijken. We hebben met een expert op dit gebied gewerkt, dr.Cannon-Albright die het borstkanker-gen heeft ontdekt. Zij heeft de Utah-bevolkingsdatabank voor dit onderzoek gebruikt en heeft ontdekt dat er een familieverband is bij ME/cvs en dat het bij een klein deel van de patiënten erfelijk is. We probeerden om subsidie te krijgen om dit op te volgen, maar dat is ons helaas tot nu toe niet gelukt.

**V:** Zijn er onderzoekers die hetzelfde hebben ontdekt? Zoals Buchwald?

**A:** Ik kan mij de bron niet herinneren, maar herinner mij dat er minstens een onderzoeker iets soortgelijks heeft gevonden.

**V:** Maakt u verschil tussen uitgeput en vermoeid?

**A:** Moe zijn is maar een aspect van uitputting. Moe zijn is niet onbelangrijk en is een scherp omlijn de sensorische ervaring die belangrijk is om te begrijpen. Moeheid zegt je dat je moet stoppen met waar je op dat moment mee bezig bent, omdat het al je energiereserves verbruikt. Maar uitputting zorgt ook voor veel andere belangrijke complicaties en dat maakt het veel groter dan alleen moe zijn.

**V:** Bedankt voor uw uitleg. De Nederlandse taal gebruikt moe ook voor fatigue. Dat is verwarrend.

**A:** De moeheid in uitputting is alle culturen eigen. Dat is een duidelijk gevoel, vergelijkbaar met pijn. Meestal voelt het niet prettig en zorgt het ervoor dat je ophoudt met datgene, wat de moeheid veroorzaakt.

**V:** Kunt u een definitie geven van uitputting?

**A:** Mijn definitie van uitputting is een homeostatisch systeem dat ons beschermt tegen het verbruiken van al onze energievoorraden. Inclusief de sensorische component die je te kennen geeft dat je moe bent, maar ook een autonome component die de bloedstroom naar de delen van je lichaam vergroot die dat nodig hebben. En er hoort ook een onbewust hersenstelsel bij dat de motorische functies uit kan schakelen en voorkomt dat je teveel doet als je je energiereserves te snel verbruikt.

**V:** Maar je kunt door vermoeidheid heengaan, en die vorm van uitputting zorgt ervoor dat je in elkaar stort als je te ver gaat.

**A:** Je kunt tot een bepaald punt door de vermoeidheid heengaan. Motivatie en context kunnen dat tot een bepaald punt mogelijk maken—net zoals je pijn tot op een bepaald punt kunt negeren. Maar het onbewuste deel van het vermoeidheidssignaal kan en zal de schakelaar uitzetten als je door blijft gaan met waar je mee bezig bent. Dit is belangrijk, want het compleet verbruiken van al je energiereserves kan fataal zijn.

**V:** Fataal voelt het ja. Ik wou dat meer artsen dat begrepen.

**A:** Je hebt gelijk dat chronische vermoeidheid in niets lijkt op gewone vermoeidheid. Normale vermoeidheid gaat over als je stopt dingen te doen, ME/cvs niet. Normale vermoeidheid is ook nooit van dezelfde omvang als ME/cvs.

**V:** Wat is uw standpunt over Epstein Barr?

**A:** Epstein Barr en vele andere virale infecties kunnen acute vermoeidheid veroorzaken. Het kan ook ME/cvs veroorzaken bij 2-8% van de mensen die acute vermoeidheid krijgen. Het virus moet en wordt momenteel verder onderzocht omdat het ons aanwijzingen geeft hoe virussen ME/cvs kunnen veroorzaken.

**V:** Dat brengt ook de vraag over Lyme naar voren. Heeft u studie gedaan naar genetische componenten en de invloed van Borrelia?

**A:** De ziekte van Lyme en andere spirocheten en parasieten kunnen ook langdurige vermoeidheid veroorzaken die enorm lijkt op die bij ME/cvs. Nogmaals, dit is een aanwijzing voor een potentiële oorzaak van ME/cvs. Ik heb de betrokkenheid van spirocheten bij ME niet bestudeerd. Geen van onze patiënten had deze ziektes. Ze waren er op gescreend ze niet te hebben.

**V:** Lyme uitsluiten? Volgens De Meirleir zou er dan niemand in uw onderzoek overblijven.

**A:** We zien niet zoveel patiënten met titers voor Lyme. We zien wel veel patiënten van wie de ME/cvs samenhangt met het krijgen van een griepachtige ziekte.

**V:** De natural killer cells zijn vaak laag bij ME-patiënten. Hoe komt dat en hoe kunnen ze worden verhoogd?

**A:** Dat is een heel goede vraag. Volgens ons geven de NK cellen belangrijke aanwijzingen over de oorzaak van ME bij in elk geval sommige patiënten. We geloven dat het immuunsysteem heel waarschijnlijk de veroorzaker is bij in elk geval sommigen van hen, vermoedelijk omdat de eigen antilichamen die de vermoeidheidskanalen aanvallen er verantwoordelijk voor zijn.

**V:** Kent u een manier om de NK cellen te vermeerderen?

**A:** Het aantal NK cellen verhogen is makkelijk. Virussen doen dat heel aardig in gezonde mensen. Het probleem is om het te doen bij patiënten die het nodig hebben. Niet alle ME/cvs patiënten zijn daarbij gebaat. Sommigen van hen zouden beter af zijn zonder de T cellen die autoantilichamen maken die hun vermoeidheidssysteem aanvallen, als dat de oorzaak van hun aandoening is.

**V:** U bent geen clinicus, maar bent u bekend met de inname van vitamine B12?

**A:** Ik weet dat B12 vaak helpt bij patiënten. Ik weet alleen niet wat de exacte reden is maar deze patiënten hebben hier vaak een tekort aan.

**V:** In het college heeft u het over pijn en vermoeidheid. Ze zijn met elkaar verbonden, maar hoe?

**A:** Pijn en vermoeidheid hebben enige overeenkomsten. Beide kunnen je vermogen om te bewegen uitschakelen en beide beschermen je. Het signaal voor vermoeidheid van je spieren wordt veroorzaakt door dezelfde combinatie metaboliëten voor pijn als voor vermoeidheid, al wordt pijn uitgelokt door wat grotere hoeveelheden. Het is dus niet vreemd dat spiermoeheid vaak wordt geassocieerd met spierpijn. Hoewel ze niet per se met elkaar verbonden hoeven te zijn, omdat vermoeidheid een eigen systeem is.

**V:** In het college heeft u het over patiënten die vermoeidheid voelen wanneer het niet zou moeten en geen vermoeidheid wanneer ze het wel zouden moeten voelen. Wat bedoelt u met die opmerking?

**A:** Veel van onze ME/CVS patiënten voelen altijd vermoeidheid, zelfs wanneer ze rusten en niets doen. Als ze iets inspannends gaan doen, voelen ze zich vaak niet veel slechter en gaan er veel langer mee door dan ze zouden moeten doen, met het gevolg dat ze er heel ziek hiervan worden, soms weken lang. Ze zouden eigenlijk steeds vermoeider moeten raken zodat ze een aanwijzing zouden krijgen om te stoppen. Omdat dit is omdat hun gevoel van vermoeidheid al hoog is, of simpel omdat hun vermoeidheidssysteem eenvoudig helemaal niet werkt zoals het hoort, weten we niet.

**V:** Veroorzaken neurotoxinen vermoeidheid of alleen veel schade?

**A:** Daar hebben we geen duidelijke antwoorden op. Momenteel is onze hypothese dat mensen dezelfde soort metabolieten in delen van de hersenen opbouwen die ze intensiever gebruiken wanneer ze zich concentreren op die specifieke mentale taak. Als je bijvoorbeeld je hersenen gebruikt om te typen, bouw je de hoeveelheid ATP, lactaat en zuur op in het motorisch deel van de hersenen die gebruikt wordt om te typen, en in het visuele deel van de hersenen dat wat gebruikt wordt om te kijken en taal te genereren. Deze metabolieten activeren neuronen in de hersenen die gespecialiseerd zijn om deze metabolieten te op te sporen en een signaal sturen naar de centra die het signaal voor vermoeidheid opwekken (vermoedelijk de insula van de hersenen) en een gevoel van mentale vermoeidheid genereren die je willen zorgen dat je stopt met typen. Dat beschermt je tegen een te lang gebruik van één bepaald deel van je hersenen. En dat is erg belangrijk, omdat in tegenstelling tot je skeletspieren waarheen je de bloedtoevoer wel honderd keer kunt verhogen bij een inspanning, je hersenen altijd al het bloed zullen gebruiken dat ze al kunnen krijgen. Je verplaatst alleen het bloed naar de verschillende gedeeltes van de hersenen die je op een gegeven moment gebruikt en haalt je bloed van de andere delen van je hersenen. Zou je dat altijd doen, dan sterft het deel vanwaar je het bloed weghaalt af.

Neurotoxinen kunnen vermoeidheid veroorzaken als ze het vermogen om je aandacht te verplaatsen onderbreken of als ze de bloedtoevoer naar je hersenen onderbreken. In beide gevallen kan dat grote schade toebrengen aan je hersenen doordat er direct cellen sterven en indirect doordat ze verhinderen dat je hersengedeeltes rust schenkt. Zo sterven er cellen in die delen van de hersengedeeltes vanwaar je het bloed weghaalt.

**V:** Welke rol speelt koorts bij ME/cvs? Ik hoor daar nooit iets over.

**A:** Normale vermoeidheid kan erger worden door de vaste lichaamstemperatuur te verhogen. Koorts bij een virus hebt of een andere infectie kan een gevoel van vermoeidheid geven. Je kunt hitte zien als een van de metabolieten die de hersenen het signaal van vermoeidheid geeft.

ME/cvs patiënten voelen zich vaak te koud en dan weer te warm en vertonen abnormale fluctuaties in hun lichaamstemperatuur. We hebben fluctuaties waargenomen bij ME/cvs patiënten in de hoeveelheid TRPV1, een van de receptoren die warmte detecteren.

**V:** Kunt u inschatten of de IOM-definitie een stap voorwaarts is naar bredere kennis over ME/cvs en of hij het in zich heeft om te leiden naar ontdekkingen van de wortels van deze verschrikkelijke ziekte?

**A:** De IOM-definitie voegde eigenlijk weinig toe aan de kennis die degenen onder ons op dit gebied al hadden. Maar we hopen dat hij de aandacht trekt van degenen van buiten dit gebied – met name artsen van verschillende disciplines – huisartsen, specialisten op het gebied van artritis, algemene artsen, cardiovasculaire specialisten enz. die deze slopende ziekte hebben genegeerd en afgedankt als een psychische ziekte waar ze niets aan kunnen doen.

**V:** Is een verstoord of slecht immuunsysteem ook erfelijk? Want heel mijn familie heeft een auto-immuunziekte of kanker. Is er een link?

**A:** Ja, een slecht immuunsysteem is erfelijk. Al kunnen omgevingsfactoren zoals voeding, verontreiniging, gifstoffen en dergelijke je immuunsysteem ook verwoesten.

**V:** Als gebrek aan een neurotransmitter verantwoordelijk zou zijn voor zowel vermoeidheid als pijn, welke zou dat dan zijn? Of zijn het er meerdere?

**A:** Epinefrine en norepinefrine (zouden invloed hebben op zowel je vermoeidheidsneuronen als op de autonome controle van de bloedstroom) en serotonine. (*noot vertaler: epinefrine=adrenaline*)

**V:** En kan dat veroorzaakt worden door een virus, misschien van de herpesfamilie, dat zich verschuilt in zenuwcellen?

**A:** In directe zin – ja. Als deze virussen de vermoeidheid en pijn detecterende neuronen beschadigen, kunnen ze pijn en vermoeidheid veroorzaken (de reden is gecompliceerd, maar het heeft te maken met een verhoogde regulering van de centrale routes door de perifere schade. Die heeft als doel de verloren neuron te compenseren, maar slaat in feite door en veroorzaakt meer pijn en vermoeidheid dan het zou moeten).

Indirect - ja, en dat kan ook veroorzaakt worden door andere virussen die je niet per se hoeft te herbergen. Als deze virussen een eiwitsequentie hebben die lijkt op sommige proteïnen van het vermoeidheidsstelsel, dan kunnen er door deze virussen autoantilichamen worden opgewekt die de functie verhogen (wat meer pijn, meer vermoeidheid betekent). Zo kan een virus al lang verdwenen zijn, maar kunnen de autoantilichamen nog doorgaan met het veroorzaken van pijn en vermoeidheid.

## Wetenschap voor Patiënten

### College 59: Genen en gen-expressie

Alle teksten in het kader van het project Wetenschap voor Patiënten mogen worden verspreid, doch alleen onder de uitdrukkelijke bronvermelding: ME/cvs Vereniging, [www.me-cvsvereniging.nl](http://www.me-cvsvereniging.nl)

**Webcollege van Prof. Alan Light, uitgezonden op 7 april 2015**

#### **Wat wordt er precies met gen-expressie bedoeld?**

Gen-expressie is iets anders dan wat men doorgaans verstaat onder genetica en genomics. Je hebt DNA, de ruggengraat voor alle eiwitten die in je lichaam aangemaakt worden. Maar dat DNA moet eerst worden overgezet of omgezet naar RNA. Het is de RNA die daarna direct de eiwitten in de cellen aanmaakt. De hoeveelheid RNA die wordt aangemaakt, is de gen-expressie waar we naar kijken. Normaal ligt het DNA vast, het verandert niet tijdens je leven. Het RNA kan echter enorm veranderen. De RNA-niveaus kunnen wel verduizendvoudigen. De hoeveelheid eiwitten die gemaakt wordt van een enkel gen dat deel uitmaakt van je DNA kan enorm variëren, afhankelijk van veel verschillende factoren. Bij sommige genen kan de gen-expressie bijvoorbeeld veranderen doordat het buiten warm is, of bij een ander gen omdat je een zware maaltijd hebt gegeten. Sommige genen veranderen helemaal niet veel. Dus bij onze experimenten keken we naar gen-expressie die maar een momentopname was van het exacte aantal soorten eiwitten van een bepaald type die je aanmaakt op dat moment.

#### **Wat is een gen?**

De vraag wat nu precies een gen is, wordt momenteel steeds ingewikkelder. We dachten altijd dat DNA een specifiek eiwit aanmaakte dat een specifiek fenotype veroorzaakte, dus iets wat we konden zien. Bijvoorbeeld dat je huid blank of donker is. Dat was de definitie van een gen. Maar nu weten we dat er vele eiwitten zijn die alleen bestaan om de mate van gen-expressie te beheersen die een gen heeft. Nog erger, sommige ervan hoeven niet eens eiwitten te zijn. Sommige kunnen alleen RNA zijn. De exacte definitie van een gen wordt dus voor mij en voor vele anderen eigenlijk steeds meer een vraag. Een gen is niet meer wat wij dachten dat het was.

#### **Welke genen spelen een rol bij ME/cvs en hoe?**

We gingen dit gebied van ME/cvs onderzoeken omdat we echt meer wilden weten over vermoeidheid. Het geval wilde dat we acht jaar geleden ontdekten hoe wij eigenlijk tegen vermoeidheid aan moesten kijken. Ik wilde dit al dertig jaar bestuderen, maar dat was niet mogelijk omdat we niet wisten hoe we de neuronen konden activeren die het signaal voor vermoeidheid doorgaven. Toen ontdekten we precies welke genen belangrijk waren voor de aanmaak van de receptoren die de signalen voor vermoeidheid detecteren en naar de hersenen sturen. Zodoende konden we plotseling op een heel andere manier tegen vermoeidheid aankijken. We konden exact kijken naar de genen die daadwerkelijk betrokken waren bij vermoeidheid. Dit leidde er een aantal jaren later toe naar ME/cvs te kijken, omdat we dachten dat we daar wellicht een aanwijzing konden vinden hoe het vermoeidheidssysteem bij mensen precies werkt. En we wisten dat er ergens iets niet goed afgestemd was, dat er iets mis was maar we wisten niet wat. De genen waar we eerst naar keken bij ME/cvs waren de genen waarvan we hadden geleerd dat ze bij experimenten met muizen nauw verbonden waren met het detecteren van vermoeidheid en het signaleren naar het brein dat

er vermoeidheid optrad. Zoals ik u kan laten zien op een aantal sheets bevatten sommige van deze genen bijvoorbeeld de zogenaamde ASIC's. Dat zijn zuur detecterende ionenkanalen.

We wisten dat zuren belangrijk zijn om de spier een signaal af te laten geven aan de neuronen in de spier zodat die een signaal naar de hersenen kunnen sturen dat je spieren werken. Andere genen staan in verband met de adrenerge receptoren. De adrenerge receptoren zijn erg belangrijk voor het controleren van de bloedstroom. Als je je inspant, bouw je in je spieren een reeks metabolieten op. Een verhoogde bloedstroom spoelt de metabolieten weg. Metabolieten signaleren normaal gesproken vermoeidheid. De activatie van de adrenerge receptoren zorgt ervoor dat ze bij normale personen worden weggespoeld. We zagen dat dit bij ME/cvs niet gebeurt maar dat is een ander verhaal. We keken daarom naar andere genen, omdat we bij mensen niet direct naar de neuronen konden kijken. Niemand vindt het leuk als zijn neuronen worden verwijderd want die groeien namelijk niet meer aan. Dus besloten we om naar het immuunsysteem te kijken.

Het immuunsysteem zoals we dat kennen, registreert hoe erg vermoeid je bent. We hielden er daarom rekening mee dat deze receptoren dezelfde waren en dat waren ze. Omdat we naar immuuncellen keken, wilden we ook weten wat ze bij ME/cvs patiënten deden. Daar was al eerder naar gekeken, dus we hadden al een vermoeden dat sommige van deze immuungenen betrokken waren bij ME/cvs. Want al bij een aantal studies bleken die te zijn veranderd. In elk geval in enkele studies die wij deden.

### **Is ME/cvs een erfelijke aandoening?**

In eerste instantie keken we of ME/cvs een erfelijke aandoening kon zijn. We hebben veel geluk hier bij de Universiteit van Utah dat we de Utah bevolkingsdatabase hebben, die ons in staat stelt om naar een aantal families te kijken en om te proberen te achterhalen of een aandoening erfelijk is of niet. Een van de onderzoekers hier heeft het borstkanker-gen ontdekt: Lisa Cannon-Albright, samen met haar echtgenoot Derick Albright. We keken naar ME/cvs patiënten en probeerden te achterhalen of het in deze families veelvuldig voorkwam, zodanig dat het een indicatie zou zijn voor een erfelijke component bij ME/cvs. In de Utah bevolkingsdatabase vonden we inderdaad op zijn minst drie families met een grotere frequentie, wat aangaf dat in ieder geval in sommige gevallen, waarschijnlijk bij een minderheid, ME/cvs direct erfelijk is. Wij geloven daarom zeker dat aanleg of een verhoogde risicofactor erfelijk is.

### **Worden er nog steeds nieuwe belangrijke genen ontdekt?**

De vraag is of we eigenlijk al begonnen zijn met het bepalen van de genen die echt een rol spelen bij ME/cvs. Tot nu toe hebben we er genen uit gepikt waarvan we wisten dat ze heel specifiek verband hielden met de symptomen van ME/cvs en ook fibromyalgie. We hebben die genen eruit gepikt omdat ze een eenvoudig doelwit waren en we ze kenden. We wilden ook kijken naar de genen die niet alleen bij de symptomen betrokken waren, maar ook bij het ontstaan en de oorzaak van ME/cvs. Recentelijk hebben we een studie afgerond waarbij we keken naar 46 genen, waarvan we denken dat sommige de oorzaak zijn van het syndroom, maar we willen naar nog veel meer ervan kijken. Momenteel doen we experimenten waarbij gekeken wordt naar eigenlijk alle genen met expressie in de immuuncellen maar ook in andere weefsels, om te kijken of we vast kunnen stellen of er andere specifieke genen zijn die ME/cvs kunnen veroorzaken, of tenminste enkele van de symptomen of comorbiditeiten die we zien bij deze aandoeningen. Die studies zijn nog bezig, dus er valt nog veel te leren.



#### **Webcollege van Prof. Alan Light, uitgezonden op 21 april 2015**

#### **Ontdekkingen van gen-expressie markers bij ME/cvs**

In ME/cvs zijn een aantal specifieke receptoren en andere eiwitten met de genexpressie-methode ontdekt die betrokken zijn bij ME/cvs. Een die wij ontdekten was in feite de sleutelreceptor die naar onze mening werkelijk belangrijk is voor normale vermoeidheid: de ASIC3 receptor ofwel de Acid-Sensing-Ion-Channel receptor. Wij hebben steeds weer bij bijna alle patiënten gezien, in feite bij alle patiënten die we tot dusver zagen, dat de ASIC3 receptor in heel negatieve zin is veranderd bij patiënten met ME/cvs.

Een ander gen dat veranderd blijkt bij patiënten met ME/cvs, misschien nog wel meer dan de ASIC3-receptor, is de P2X4 receptor. De P2X4-receptor detecteert ATP, de energievoorzienaar. Het lijkt voor de hand te liggen dat de P2X4 receptor daar ook bij betrokken is. Maar bij normale vermoeidheid blijkt de P2X4 receptor een heel andere functie te hebben dan gedacht. Hij verandert de ASIC3-receptor. Beide receptoren werken dus samen.

Een andere groep genen waarvan we ontdekten dat hij heel belangrijk is en die ons veel zegt over ME/cvs bij veel patiënten, zijn de adrenerge receptoren. De expressie van adrenerge receptoren is ook dramatisch veranderd in een aantal ME/cvs patiënten. Niet in alle patiënten, maar in veel van hen. De immuun-genen die we vonden, waren ook veranderd. Er zijn 2 belangrijke. IL-10 is normaliter een anti-ontstekingsreceptor, betrokken bij het inperken van ontstekingen. Hij is vaak dramatisch toegenomen bij ME/cvs patiënten. Het andere is de TLR4-receptor, een Toll-like receptor. Die is normaliter betrokken bij het detecteren van ziekteverwekkers zoals bacteriën. Die receptor is ook veranderd bij ME/cvs-patiënten, op een manier die vaak heel haaks staat op de bescherming die hij geacht wordt je te geven.

#### **Relatie gen-expressie met ME/cvs symptomen**

Van de genen die een rol spelen die ik eerder genoemd heb, weten we dat ze markers zijn voor ME/cvs en vrijwel direct betrokken bij de symptomen van de patiënten. Zo is de ASIC3 receptor betrokken bij het signaleren van vermoeidheid. Het is dus niet zo verrassend dat die veranderd is. Dat de vermoeidheid die deze mensen voelen en de gevolgen van de signalering daarvan naar de hersenen veranderd kunnen zijn. Zodanig dat er een aanzienlijke grotere vermoeidheid teweeg wordt gebracht dan je normaal zou voelen. Zo ontdekten we dat tenminste één van de adrenerge receptoren direct een rol kan spelen bij ME/cvs patiënten. Vooral bij hen die lijden aan een aandoening die bekend staat als POTS, het Posturale Orthostatische Tachycardie Syndroom. Het gen dat daarbij specifiek veranderd is, is de bèta2-adrenerge receptor. Die is dramatisch sterker geactiveerd in sommige patiënten en kan daarom goed een directe rol spelen bij het POTS-symptoom van deze patiënten.

Andere genen die veranderd zijn, zijn de immuun-genen. Patiënten met ME/cvs lijken vaak elke ziekte te krijgen die de ronde doet. Ze zijn dus constant ziek. Ze krijgen veel vaker herpes-infecties dan gezonde mensen. Dat kan heel direct verband houden met de toename in IL-10 die we in een aantal patiënten hebben gezien. Naast de symptomen, aandoeningen en lichaamsfuncties die ik eerder genoemd heb, zijn er nog een aantal genen ontregeld en veranderd in ME/cvs.

Eén van de daarbij betrokken receptoren betreft TRPV1. De TRPV1 receptor stelt je in staat de hitte van hete pepers te voelen. Het is ook het gen dat je in staat stelt te voelen hoe warm je het hebt. We hebben bij een aantal patiënten gezien dat dit gen is veranderd. Het kan zo veranderd zijn dat het alleen de signalering van vermoeidheid beïnvloedt. Als direct betrokkene wordt het ook gevonden in sommige centrale neuronen (in de hersenen). Dan kan het direct betrokken zijn bij het regelen van de temperatuur. Wat we bij een aantal patiënten ook zien is dat het vermogen om hun temperatuur te regelen niet normaal is. Hun temperatuur schommelt van hoog naar laag, en ze hebben het vaak warm of koud. Wat we zien in ME/cvs patiënten met dit soort klachten, en dat zijn er veel, is dat de TRPV1 receptoren vaak zeer ontregeld zijn.

### **Wat is het genoom?**

We spreken vaak over genetica en genomics. De vraag is: wat is het genoom. Gewoonlijk denken mensen dat het genoom alle DNA is dat je hebt en dat wordt omgezet in eiwitten. Maar het concept van het genoom is nu aan het veranderen. In feite is er nu iets wat we niet slechts genexpressie noemen, maar transcriptomics. De transcriptomics zijn alle genen in een bepaald weefsel die ook echt worden omgezet. Dat verandert dus enigszins de definitie van het genoom. Omdat je de transcriptomics kunt zien als deel van het genoom. En de transcriptomics is in feite wat we meten wanneer we gebruik maken van genexpressie.

### **Wat is transcriptie?**

Genetica en genomics zijn complexe vraagstukken. Het algemene idee is dat DNA op zichzelf kan functioneren, maar dat kan het niet. Het DNA moet dus om een eiwit aan te maken, worden veranderd. Het DNA moet eigenlijk zelf een ander molecuul aanmaken. En het molecuul dat het aanmaakt is het RNA. Het proces van het aanmaken van RNA door DNA heet transcriptie.

*Opmerking: In het Engels bleek bij controle door prof. Light zelf dat hij zich op twee momenten had versproken. (Op 3.56 min en 5.28 min). De juiste uitspraken hebben wij in de Nederlandse vertaling en ondertiteling meegenomen.*

## Wetenschap voor Patiënten

### Chat: Vraag en antwoord

**Op vrijdag 24 april 2015 konden er via ons chatkanaal vragen aan Prof. Alan Light worden gesteld. De vragen en antwoorden vindt u hieronder.**

**V:** Ik heb problemen bij het vinden van info over het symptoom 'rillingen'. Niet alleen in vinger of been, maar over het hele lichaam. Ze zijn heftig, komen in aanvallen maar zijn door een afdeling voor bewegingsstoornissen gediagnosticeerd als rillingen. Kunt u me verder helpen?

**A:** Rillingen zijn grotendeels een neurologische aandoening en kunnen veel oorzaken hebben, te veel om hier op te noemen. Met meer details zou ik uw vraag specifiekere kunnen beantwoorden.

**V:** De laatste sessie zei u dat in gezonde mensen de NK-cellen worden verhoogd door een virus, klopt dat? Die van mij zijn verlaagd van 45 twee jaar geleden naar 35 vorig jaar en 25 dit jaar. Terwijl ze tussen 160 en 1600 zouden moeten zijn. Dat klinkt behoorlijk eng en het lijkt erop dat het beter zou zijn om ze te verhogen, maar hoe?

**A:** Goede vraag. Verschillende mensen zijn bezig dit uit te zoeken en er zijn wat subsidieaanvragen om enkele behandelingen te proberen. Dit zou een goede vraag zijn voor Nancy Klimas, een andere ME/cvs onderzoeker, met immunologie als specialisme. Het spijt me dat ik u geen beter antwoord kan geven.

**V:** Kunt u iets vertellen over methylering? Bv. over de dysfunctie van het MTHFR-gen?

**A:** Methylering is een proces dat vrij permanente veranderingen veroorzaakt in genexpressie. Het wordt vaak epigenetica genoemd.

**V:** Denkt u dat het handig is dat ME/cvs patiënten hierop getest worden?

**A:** Mogelijk. Maar er zijn maar een paar plaatsen die dit voor een redelijke prijs doen. Momenteel is het grotendeels een experimenteel hulpmiddel.

**V:** In college 59 vertelde u dat u onderzoek deed naar de genen die gerelateerd zijn aan de oorzaak van ME/cvs. Hebt u zulke genen gevonden? Zo ja, zijn ze specifiek voor ME/cvs? En wat vertellen ze ons over ME/cvs?

**A:** We hebben een paar van deze genen gevonden. Een ervan is de bèta 2 adrenerge receptor. We zijn op dit moment bezig te beginnen om dit op te volgen in samenwerking met Dr. Bateman en anderen.

**V:** U hebt het erover dat de ASIC3-receptor anders is in ME/cvs patiënten. Wat doet die receptor precies, behalve vermoeidheid signaleren?

**A:** ASIC receptoren zijn in veel weefsels in het lichaam te vinden, inclusief de hersenen. Hun functie is verschillend in verschillende weefsels. Die verschillen in functies komen door associaties met andere genen.

**V:** Hoeveel heeft u er gevonden?

**A:** Er zijn drie ASIC receptoren. Ze werken in paren. De paren kunnen veranderen per ziekte-toestand. Dat weten we zeker door een muismodel van hartfalen.

**V:** Zijn het eiwitten of zoiets?

**A:** De ASICs zijn eiwitten

**V:** Over college 60: de TRPV-1 receptor regelt de temperatuur van het lichaam. Bij ME/cvs patiënten is die receptor verstoord. Wat betekent dit voor koorts?

**A:** TRPV1 is betrokken bij veel ontstekingsziekten en kan bijdragen aan koorts.

**V:** Maar functioneert TRPV1 goed bij ME/cvs patiënten? Hebben ze een voldoende efficiënt systeem om ziekteverwekkers te overwinnen? En kunnen ze er helemaal van herstellen?

**A:** TRPV1 lijkt slecht te functioneren in een deel van de ME/cvs patiënten. Het lijkt in de tegenovergestelde richting gereguleerd te zijn als zou moeten. Het neemt toe waar het af zou moeten nemen en soms andersom. Omdat het ook betrokken is bij signalering van vermoeidheid en pijn naast van de temperatuur, zou dit de oorzaak van de symptomen kunnen zijn. Wat ziekteverwekkers betreft, is bij ME/cvs patiënten ook de regulering van de cytokines verkeerd, wat betekent dat ze vaak ziekten krijgen die anderen niet krijgen.

**V:** Zijn deze verstoringen in receptoren die u vond specifiek voor ME/cvs of laten andere ziekten dezelfde of vergelijkbare verstoringen zien?

**A:** We focusten op receptoren die anders zijn in ME/cvs, maar we vonden er veel die ook hetzelfde waren. We hebben tot nu toe alleen gekeken naar een paar verschillende ziekten: kanker, MS, depressie en griep.

**V:** Signaleert de ASIC3 receptor vermoeidheid in de hersenen?

**A:** We weten het niet zeker, maar we vermoeden dat de ASIC3 ook vermoeidheid signaleert in de hersenen. De andere receptoren die eraan binden kunnen anders zijn dan in spieren. Er is veel ASIC1 in de hersenen, maar minder ASIC3 dus de specifieke ASICs kunnen ook verschillend zijn.

**V:** Als de receptor voor vermoeidheid is verstoord, is het dan mogelijk dat ME/cvs patiënten dezelfde 'hoeveelheid' vermoeidheid hebben als anderen, maar ze door deze verstoring de vermoeidheid veel dieper ervaren?

**A:** Dit is een semantische kwestie. Als we vermoeidheid definiëren als wat de patiënten voelen, in tegenstelling tot wat ze kunnen doen, dan voelen ze zeker niet dezelfde 'hoeveelheid'.

**V:** Vervolgens had u het over de P2X4-receptor die verbonden is met de productie van energie in de cellen. Deze receptor lijkt de ASIC3-receptor te veranderen, zoals u zegt. Dus lijkt de P2X4-receptor een belangrijke rol te spelen bij ME/cvs. Kunt u ons meer vertellen over deze receptor; uit wat bestaat die? Waar is hij te vinden? Hoe beïnvloedt hij de productie van energie? Wat kunnen de oorzaken zijn dat hij is veranderd bij ME/cvs?

**A:** Het is gebleken dat P2X4 betrokken is in inflammatoire mechanismen van de glia. Het is noodzakelijk voor de juiste signalering van metaboliëten die vermoeidheid signaleren. Het detecteert ATP en signaleert meer wanneer er meer aanwezig is. Het is fysiek verbonden met ASIC3 in sensorische neuronen in de spieren. Het is in bijna alle weefsels in het lichaam aangetroffen en kan daarin verschillende functies hebben. Het kan veranderd worden als reactie op de toename van metaboliëten in het lichaam, en het kan ze ook veranderen. Dat is

een kringetje, ik weet het, maar dat lijkt het geval te zijn bij veel van de gen-veranderingen die we hebben gezien bij ME/cvs.

**V:** De IL-10 receptor bleek enorm verhoogd te zijn bij ME/cvs patiënten. Komt dat doordat ME/cvs patiënten meer ontstekingen hebben? Zo niet, wat betekent dit dan wel voor patiënten?

**A:** De verklaringen voor IL-10 verhogingen zijn niet duidelijk. Het is een anti-inflammatoir cytokine dat ontstekingen zou moeten remmen, maar de meeste patiënten hebben geen extreme ontstekingen (al hebben enkelen die wel). Het gevolg van overtollig IL-10 is dat deze patiënten vaak meer ziekten krijgen dan ze zouden moeten krijgen, want IL-10 vermindert de inflammatoire acties die hiertegen beschermen.

**V:** Als ik goed luister naar het eerdere college, vindt de aantasting van het DNA en RNA over het hele lichaam plaats. Er wordt gesproken over de verandering van immuun-genen. Dit betekent dat ook het ruggenmerg en de hersenen aangetast kunnen zijn. Maar als ik het goed begrijp is de aantasting van het ruggenmerg en de hersenen niet de specifieke oorzaak van alle symptomen en intoleranties. Wat is in het licht hiervan uw mening over de naam ME en over de naam SEID?

**A:** Je hebt gelijk. Hoewel de hersenen betrokken zijn, is dit niet het enige systeem dat beïnvloed is.

**V:** Dus ook de term ME zou slechts een deel van deze ziekte dekken?

**A:** Ja, het zit niet allemaal in de hersenen. Zelfs ME, wat specifiek is dan CVS, is waarschijnlijk een aantal ziekten, waarvan sommige meer verband houden met de hersenfunctie en andere met andere systemen.

**V:** Chronische vermoeidheid is een erg oppervlakkige naam voor zo een gecompliceerde ziekte. Orthostatische intolerantie is ook maar één symptoom. Is dit dan niet het vervangen van de ene oppervlakkige naam voor de andere?

**A:** SEID is een vreselijke naam. ME/cvs patiënten hebben dat duidelijk aangegeven dat zal ik ook doen.

**V:** Dus we zouden het dan beter MSED kunnen noemen ... Multiple System Effected Disease.

**A:** Ik denk dat het te vroeg is om dat wat we op dit moment ME noemen te hernoemen. De naam ME werkt vrij goed voor nu.

**V:** De Nederlandse regering heeft alle inwoners uitgenodigd om vragen te stellen voor wetenschappelijk onderzoek. Wat denkt u dat de belangrijkste vragen zijn om te stellen om een doorbraak te vinden in ME/cvs?

**A:** De beste vragen: wat is de echte oorzaak van ME/cvs en wat zijn de juiste behandelingen?

**V:** Kent u behalve het EBV andere virussen waartegen rituximab kan worden gebruikt?

**A:** Rituximab werkt eigenlijk niet op het virus. Het werkt omdat het de productie van auto-antilichamen blokkeert.

**V:** Dus het werkt voor elk virus, want ze hebben allemaal antilichamen.

**A:** Het is helemaal niet duidelijk dat auto-antilichamen eigenlijk ME/cvs veroorzaken. Auto-antilichamen worden gemaakt door je eigen lichaam. Soms kan een virale infectie je immuunsysteem aanzetten om ze te maken. En dan vallen ze je eigen lichaam (je vermoeidheidssysteem) aan terwijl je dan het virus niet eens meer hoeft te hebben.

## Wetenschap voor Patiënten

### College 61: Uitputting en pijn bij ME/cvs

Alle teksten in het kader van het project Wetenschap voor Patiënten mogen worden verspreid, doch alleen onder de uitdrukkelijke bronvermelding: ME/cvs Vereniging, [www.me-cvsvereniging.nl](http://www.me-cvsvereniging.nl)

#### **Webcollege van Prof. Alan Light, uitgezonden op 5 mei 2015**

#### **Wat is uw definitie van 'uitputting'?**

Vermoeidheid is al vele jaren een verwarrend onderwerp, voor wetenschappers maar ook voor artsen en inspanningsfysiologen. Veel van hen, zoals inspanningsfysiologen, neigen vermoeidheid simpelweg te definiëren als het onvermogen om je spieren aan te spannen. Maar klinici vragen patiënten simpelweg hoe vermoeid ze zijn, en de vermoeidheid die de patiënt rapporteert, is gewoon hoe moe hij zich zegt te voelen. Hij heeft het gevoel niets te kunnen, terwijl hij toch zijn spieren kan aanspannen als hij daartoe wordt aangezet. Ik ben ervan overtuigd geraakt en hoop dat anderen dat ook raken, dat vermoeidheid al het bovenstaande is. Dat het een complex systeem is dat probeert je te beschermen om je energievoorraad niet op te gebruiken. Net zoals pijn je probeert te beschermen om je lichaam en weefsels niet verder te beschadigen, zo probeert vermoeidheid je te beletten dat je je energievoorraden op gebruikt. Al met al ben ik van mening dat moeheid in principe een gevoelstoestand is: je voelt je moe. Maar het kan ook een toestand zijn waarin je misschien helemaal niets voelt. Het vermoeidheidssignaal blokkeert de aansturing van je spieren zodat je geen beweging meer kunt maken, al zou bij elektrische stimulatie je je spieren wel kunnen bewegen. Vermoeidheid bestaat dus uit een gevoel van moeheid plus alle andere daarop volgende processen die je beschermen tegen het verbruik van je hele voorraad ATP. Dat samen is volgens mij het vermoeidheidssysteem.

#### **Waarom lijden ME/cvs patiënten aan pijn én uitputting?**

Veel ME/cvs-patiënten hebben te maken met pijn én vermoeidheid. Klinisch significante pijn en vermoeidheid. Dit is zeer begrijpelijk wanneer je kijkt naar waaruit de vermoeidheidssignalen bestaan in skeletspieren. We hebben vastgesteld dat de stofwisselingsproducten die het vermoeidheidssignaal veroorzaken, dezelfde zijn als die pijn veroorzaken. Voor hen die dit willen weten: het gaat om de stoffen lactaat, zuur en ATP. Deze stoffen zijn bij lage concentraties alle drie nodig om vermoeidheid te veroorzaken. Bij hogere concentraties voel je pijn. Bij skeletspieren is dat doorgaans zeurende pijn. Daarom kun je haast verwachten dat veel ME/cvs-patiënten chronische vermoeidheid én chronische pijn voelen.

#### **Waarom worden pijn en uitputting erger na een inspanning?**

De meeste mensen voelen bij voldoende zware inspanning eerst vermoeidheid en uiteindelijk ook pijn als ze hun spieren blijven samentrekken. Maar als ze stoppen met die inspanning verdwijnt dat vrij snel. ME/cvs- en fibromyalgie-patiënten ervaren aanvankelijk hetzelfde. Als zij zich inspannen, voelen zij mogelijk enige vermoeidheid, hoewel zij typisch genoeg ook vaak niet weten hoeveel. We denken dat dit deels komt doordat zij zich altijd moe voelen, zodat het weinig verschil maakt wanneer er een vermoeidheidssignaal bij komt. Verder zullen ook zij pijn gaan voelen als ze zich blijven inspannen. Typerend voor ME/cvs-patiënten is echter dat zij niet minder pijn gaan voelen na de inspanning, zoals gezonde personen. De pijn kan een

langere periode gelijk blijven of hij wordt zelfs erger in de uren tot dagen daarna. Hoe dat kan, is een goede vraag. Wij denken dat het komt door een toename van de eiwitten, waardoor bij deze patiënten de pijn- en vermoeidheidssignalen optreden. Bij tenminste een deel van de patiënten zien we aan het patroon van gen-expressie een toename van RNA, wat aan kan geven dat bij hen meer receptoren worden aangemaakt. Met het gevolg dat ze meer pijn en vermoeidheid blijven voelen na inspanning.

### **Houdt de pijn verband met ophoping van melkzuur in spieren?**

De vraag is of ME/cvs-patiënten een verhoogd niveau van lactaat en andere stofwisselingsproducten hebben. Zijn de zuurgraad, dus de pH en de hoeveelheid ATP de oorzaak van de langduriger pijn en vermoeidheid bij ME/cvs-patiënten? Hun systeem werkt zo, dat zij al sterkere pijn- en vermoeidheidssignalen hebben van de neuronen die de spieren aansturen. In principe zou het niveau van stofwisselingsproducten bij deze patiënten juist lager moeten zijn dan bij gezonde personen. Dit is precies wat verschillende laboratoria hebben aangetoond. De hoeveelheid stofwisselingsproducten, die normaal geproduceerd worden bij inspanning, is bij hen wanneer ze rusten en zich niet inspannen juist lager dan bij gezonde personen. Dit toont aan dat bij hen de pijn- en vermoeidheidssignalen juist sterk zijn, zodat zij eigenlijk altijd meer pijn en vermoeidheid voelen.

### **Waarom worden pijn en uitputting erger na stress?**

Patiënten met ME/cvs en fibromyalgie beginnen in een stressvolle situatie vaak pijn en vermoeidheid te voelen, zelfs zonder dat ze zich fysiek inspannen. Eén van de dingen die gebeuren wanneer mensen stress hebben, is dat hun autonome zenuwstelsel in behoorlijk sterke mate geactiveerd wordt. In een van de eerdere colleges zei ik al dat er een duidelijk verband is tussen pijnsignalen en de activering van het autonome zenuwstelsel. Het geactiveerde autonome zenuwstelsel is heel goed in staat signalen te genereren die bij de spierneuronen zelf terechtkomen. Deze activering van de spierneuronen door het autonome zenuwstelsel kan direct pijn en vermoeidheid veroorzaken. Bij gezonde personen werkt dit net zo, maar bij ME/cvs-patiënten in veel sterkere mate.

### **Waarom lijden sommige patiënten (haast) geen pijn?**

Sommige, relatief weinig ME/cvs- patiënten, waarvan gelukkig enkele van hen deelnamen aan onze experimenten, hebben maar weinig pijnklachten. Ook al hebben ze veel last van intense vermoeidheid. De vraag is hoe dit kan, waar pijn en vermoeidheid samengaan. Zoals ik eerder heb uitgelegd, bepaalt de concentratie aan stofwisselingsproducten of je echt pijn en/of vermoeidheid signaleert en voelt. We begrijpen nog niet precies hoe, maar we denken dat bij sommige patiënten alleen de neuronen veranderd zijn die vermoeidheid genereren, en niet de neuronen die normaal gesproken pijn genereren. Deze patiënten voelen dus in aanzienlijke mate vermoeidheid, maar weinig of geen pijn. De meeste van deze patiënten voelen wel enige, misschien niet klinisch hele erge pijn, maar sommige hebben echt helemaal geen pijn. Naar we denken om die reden.

### **Waarom zit er tijd tussen actief zijn en pijn/uitputting?**

Veel patiënten met ME/cvs voelen dat de pijn niet meteen optreedt, terwijl sommigen meteen al tijdens de inspanning pijn voelen, waarna die aanhoudt en steeds verergert. Sommigen voelen een tijd lang geen vermoeidheid, die later wel de kop opsteekt en vervolgens zeer lange tijd aanhoudt. Als gezonde mensen spieren oefenen die weinig gebruikt zijn, voelen ze

normaal gesproken op dat moment wat pijn, die de eerste 24 uur vermindert en na 24 uur weer terugkomt. We noemen dat verschijnsel DOMS of delayed onset muscle soreness. Dat treedt op bij gezonde personen wanneer ze niet fit zijn of die spier weinig gebruikt hebben. Dan vindt dat plaats. Waarom het 24 uur duurt voordat zij pijn krijgen, vraagt men zich al enige jaren af. We hebben dit onderzocht omdat we de bestaande hypothese niet geloofden, dat zij hun spieren beschadigden en die schade de oorzaak van de pijn zou zijn. Natuurlijk is dat onlogisch, want waarom treedt dan vertraging op? Als je je spieren beschadigt, zou je dat gelijk moeten voelen. Dat is deels de reden dat we die hypothese niet geloofden. We ontdekten dat zelfs bij gezonde personen die spieren inspanden die zij niet veel gebruikten en er DOMS optrad, de gen-expressie van dezelfde genen die ook bij ME/cvs-patiënten gewijzigd zijn, vergelijkbaar veranderd was. Ofwel, deze gen-expressie nam toe. We ontdekten dat wat er hoort te gebeuren en normaal ook gebeurt bij getrainde personen en geoefende atleten, is dat het aantal receptoren afneemt na inspanning. Het kost tijd voordat de gewijzigde genen meer eiwitten gaan aanmaken, al vindt de gen-expressie vrijwel direct plaats. Het duurt 8 tot 24 uur voordat die genen volledig zijn uitgedrukt en opgenomen zijn in de neuronen in je spieren die pijn en vermoeidheid detecteren. We denken dat deze tijd nodig is voor de receptoren om extra eiwitten aan te maken in de gevoelsneuronen van de spieren. Dat heeft zo lang nodig. We denken dat hetzelfde plaatsvindt bij ME/cvs- en fibromyalgie-patiënten. Anders dan bij gezonde personen bij wie dit proces binnen 48 uur stopt, kan het bij ME/cvs patiënten nog dagen en soms zelfs weken door gaan.

### **Speelt een ontstekingsfactor een rol bij pijn/uitputting?**

Onderzoek laat zien dat bij veel ME/cvs-patiënten er veranderingen in het immuunsysteem zijn die bepaald onverwacht en ook niet consistent zijn. Ook wij zijn van mening dat die er zijn. Dan vragen mensen zich af welke rol het immuunsysteem speelt terwijl je eigenlijk niet veel verandering ziet in de expressie van genen. Wij denken dat dit vergelijkbaar is met het pijnsysteem. Bij pijn -die sommige patiënten wel degelijk voelen- scheiden pijnneuronen chemische stoffen af door de pijn die zij detecteren op de plek van de schade, waarna deze stoffen het immuunsysteem activeren. Ze activeren een immuunwaterval die daar een aanzienlijke mate van ontsteking veroorzaakt. We weten dat die ontsteking zorgt dat er meer cytokinen vrijkomen, die vervolgens de gevoelsneuronen nog meer activeren waardoor nog meer pijn ontstaat. Het versterkt dus de pijn. We denken dat bij veel ME/cvs-patiënten hetzelfde gebeurt. Dat de sensorische signalering van vermoeidheid en van pijn het immuunsysteem in de betrokken spier activeren, waardoor meer cytokinen op die plek vrijkomen. Hier is betrouwbaar bewijs voor. De vrijgekomen cytokinen versterken vervolgens de pijn meer dan alleen de pijn van de sensorische signalering.



# Wetenschap voor Patiënten

## College 62: ME/cvs en uitsluitingsfactoren

Alle teksten in het kader van het project Wetenschap voor Patiënten mogen worden verspreid, doch alleen onder de uitdrukkelijke bronvermelding: ME/cvs Vereniging, [www.me-cvsvereniging.nl](http://www.me-cvsvereniging.nl)

### Webcollege van Prof. Alan Light, uitgezonden op 19 mei 2015

#### Wat zijn de verschillen tussen ME/cvs en fibromyalgie?

Het is opgevallen dat er overeenkomsten zijn tussen verschillende ziekten die met vermoeidheid gepaard gaan. Het is bijvoorbeeld opgevallen dat de bij ME/cvs optredende chronische vermoeidheid enigszins lijkt op de vermoeidheid die patiënten met een depressie ervaren. Ook hebben patiënten met ME/cvs vaak fibromyalgie, maar sommige patiënten met fibromyalgie hebben geen ME/cvs. De vraag is nu hoe deze verschillende ziekten of syndromen van elkaar verschillen. Ik zal een aantal figuren laten zien die dit verduidelijken gezien vanuit de patiënt, en daarna zal ik laten zien hoe enkele verschillen in gen-expressie deze drie aandoeningen van elkaar kunnen onderscheiden.

De eerste figuur die ik laat zien, geeft na een inspanning de mate van vermoeidheid, pijn en mentale vermoeidheid weer van gezonde proefpersonen. Wanneer je nu kijkt naar patiënten met ME/cvs of fibromyalgie, dan zie je een heel ander patroon. Het eerste wat opvalt, is dat ME/cvs-patiënten veel meer pijn hebben dan gezonde personen, zelfs in rust. Ook na inspanning neemt het pijnniveau bij ME/cvs-patiënten enorm toe en blijft heel lang hoog. Ook neemt de mentale vermoeidheid bij hen toe, en de fysieke vermoeidheid zelfs nog erger. Het valt op dat anders dan bij de controles de vermoeidheid en pijn bij ME/cvs-patiënten toenemen door inspanning. Ze nemen verder toe tot 48 uur na de inspanning en ze zijn in die tijd steeds hoger dan op het basisniveau. De gezonde controlepersonen doen het zelfs wat beter tussen 24 en 48 uur na de inspanning. Zij voelen zich zelfs wat beter dan voor de inspanning.

Wanneer we kijken naar patiënten met een depressie zien we een heel ander patroon. Bij deze patiënten zien we een kleine toename van pijn en vermoeidheid tijdens de inspanning, maar hun pijn, vermoeidheid en mentale vermoeidheid zijn verminderd tussen 24 en 48 uur na de inspanning. De inspanning zorgt er bij hen dus voor dat zij zich beter voelen in plaats van slechter. Je ziet dat de ME/cvs-patiënten zich juist slechter voelen in plaats van beter. Bij fibromyalgie-patiënten zie je een reactie die wat meer lijkt op die bij ME/cvs. Alhoewel deze patiënten geen ME/cvs hebben, is na inspanning bij hen het pijnniveau veel hoger, zoals je in de figuur kunt zien, dan je zou verwachten. Ofschoon niet zo hoog als bij ME/cvs patiënten mét fibromyalgie. Je ziet hun pijn ook toenemen en hoog blijven tot 48 uur na de inspanning. Dit zien we nooit bij patiënten met een depressie of bij gezonde proefpersonen, behalve als zij vertraagde spierpijn hebben. Het gaat hier dus om heel andere aandoeningen.

#### Waarin verschilt de uitputting bij ME/cvs van die bij kanker of MS?

Er zijn vele andere aandoeningen met vermoeidheid. Bijna elke ernstige ziekte kan vermoeidheid veroorzaken. De vraag is: hoe weten we of een patiënt ME/cvs heeft in plaats

van een andere ziekte en dus voor deze ziekte zou moeten worden behandeld om van de chronische vermoeidheid af te komen.

Tot nu toe hebben we naar een aantal ziekten gekeken waarbij vermoeidheid een rol speelt. We hebben die vergeleken met patiënten die ME/cvs hebben. Wat we zagen, is dat bijvoorbeeld van patiënten met kanker er veel ernstig vermoeid zijn. Bij deze patiënten zien we, evenals bij patiënten met een depressie, dat de patiënten met in dit geval prostaatkanker, zich beter voelen na inspanning. Door inspanning vermindert bij hen de pijn en vermoeidheid in tegenstelling tot wat we bij ME/cvs-patiënten zien. Kijken we naar patiënten met Multiple Sclerose, waarvan velen ook te maken hebben met aanzienlijke vermoeidheid, dan zien we dat ook bij hen inspanning hun functies vaak verbetert.

We keken bij deze groepen patiënten ook naar de gen-expressie. We zagen dat van alle groepen die we tot nu toe beschreven hebben, depressie, kanker met vermoeidheid en MS, enkele ontregelde genen gemeenschappelijk zijn. Dat blijken er erg weinig te zijn en ze komen het meest voor in de adrenerge receptoren. Ze blijken slechts matig aangedaan bij al deze ziekten. Het grootste deel van de gen-veranderingen komt bij deze ziekten echter niet voor. Alleen bij ME/cvs zien we alle gen-veranderingen die ik eerder genoemd heb. Meestal zien we dat 1, 2 of in totaal 3 van de 46 genen waar we nu naar gekeken hebben, bij alle patiënten met vermoeidheidsklachten hetzelfde zijn. Dat geeft aan dat het in dat geval alleen om vermoeidheid gaat en niet om ME/cvs. Het gaat om de rest van deze 46 genen die veranderd zijn, plus nog dertien andere waaruit blijkt dat iemand ME/cvs heeft.

## Wetenschap voor Patiënten

### Chat: Vraag en antwoord

**Op vrijdag 22 mei 2015 konden er via ons chatkanaal vragen aan Prof. Alan Light worden gesteld. De vragen en antwoorden vindt u hieronder.**

**V:** Ik heb al een tijdje Myoclonie Epilepsie. Een tijdje terug had ik een ontsteking aan de kaaksgewrichten. Mijn huisarts schreef me ontstekingsremmers voor (Dyclofenac). Plots had ik geen epileptische aanvallen meer. We hebben al een andere ontstekingsremmer geprobeerd, maar zonder het gewenste effect en ongewenste neveneffecten. Is dit verklaarbaar?

**A:** Dit kan gerelateerd zijn aan een ander project waar we aan werken dat kijkt naar de mechanismen achter spierkrampen, geloof het of niet. Het kan gerelateerd zijn aan Pannexine1 activatie.

**V:** Hoe weet je of het de antilichamen zijn of het virus zelf dat geëlimineerd wordt wanneer bloedonderzoeken alleen zoeken naar antilichamen?

**A:** Gewoonlijk is het virus niet aanwezig (of tenminste alleen aanwezig in kleine hoeveelheden) als de auto-antilichamen het lichaam beschadigen. Dit is een van de redenen dat de oorzaak van de auto-antilichamen zo moeilijk te ontdekken is. Dus eigenlijk kunnen we dit niet weten

**V:** Zijn er veel adrenerge receptoren? Wat is hun algemene functie?

**A:** Er zijn zes adrenerge receptoren (waarvan er vijf bij mensen voorkomen). In het algemeen reguleren ze je bloedtoevoer en zorgen ervoor dat je hart blijft kloppen zoals het zou moeten. Ze helpen ook je darmen om het voedsel te verteren en hebben invloed op je humeur door acties in de hersenen.

**V:** In het webinar had u het over het verschil in pijn en vermoeidheid in gezonde mensen en ME/cvs/FM-patiënten. Weet u dit ook over mensen met EDS (Ehler-Dahlos syndroom)?

**A:** We hebben niet gekeken naar EDS.

**V:** Beta2 adrenerge receptor is veranderd bij mensen met POTS. Betekent dat dit POTS veroorzaakt?

**A:** Ja, het kan heel waarschijnlijk alle symptomen van POTS veroorzaken. We hebben enkele patiënten effectief behandeld met beta2 antagonisten. (Dr. Bateman heeft dat tenminste gedaan). Er kunnen ook andere receptoren zijn die dit ook kunnen veroorzaken, dus het hoeft niet te kloppen voor alle POTS patiënten.

**V:** Wat zijn toll-like receptoren?

**A:** Toll-like receptoren zitten op immuun cellen en zorgen ervoor dat die geactiveerd worden door specifieke pathogenen.

**V:** Waar worden de Toll-like receptoren gevonden?

**A:** Ze worden voornamelijk gevonden in circulerende en niet-circulerende witte bloedcellen, waarvan de meesten betrokken zijn bij immuunfunctie.

**V:** U zegt dat ze bescherming geven, op welke manier?

**A:** Ja, ze zijn gevoelig voor ziekte veroorzakende pathogenen zoals bacteriën, microben en virussen. Ze zorgen ervoor dat de cellen waar ze op zitten geactiveerd worden en stofjes aan gaan maken die deze organismen doden.

**V:** Il-10 (Interleukine-10) zijn eiwitten wat boodschapper deeltjes zijn. Welke boodschappen geven ze en welke boodschap geeft il-10 voornamelijk?

**A:** Il-10 veroorzaakt voornamelijk een vermindering in activatie van immuun cellen. Het helpt het immuunsysteem uit te schakelen na wat dan ook heeft veroorzaakt dat de inflammatie verdween. Dit is de normale functie. Het moet niet in grote hoeveelheden aangemaakt worden wanneer er geen pathogeen proces bezig is.

**V:** TRVP1 neemt niet alleen waar, maar lijkt ook de lichaamstemperatuur te reguleren. Of alleen het gevoel van warmte en kou?

**A:** De rol van TRVP1 in het controleren van de lichaamstemperatuur is controversieel. Het stelt je zeker in staat om warmte en kou te detecteren en kan dat signaal naar de hersenen sturen, maar of het eigenlijk het mechanisme is voor het handhaven van de temperatuur is de controverse. Ik denk dat het een van de spelers is, anderen denken dat niet.

**V:** Kunnen alle disfuncties en veranderingen die u noemde in het een na laatste webinar veroorzaakt worden door een gemeenschappelijke factor? Zoals een virus of een retrovirus?

**A:** Het antwoord kan 'ja' zijn. Het virus activeert het immuunsysteem om verschillende auto-antilichamen te maken, of als de factor andere lange termijn veranderingen veroorzaakt in de vermoeidheid pathway eiwitten, zoals ASIC receptoren, TRPV1, lactaat productie, enz. We denken dat het waarschijnlijker is dat een dubbele treffer nodig is dan maar één factor.

**V:** Kunnen alle auto-immuunziekten van elkaar onderscheiden worden door hun genexpressie? Is dat moeilijk of duur om te doen?

**A:** Helaas is het antwoord 'nee'. Het is heel moeilijk om te bepalen of een ziekte wordt veroorzaakt door auto-antilichamen omdat je dan moet weten wat het auto-antilichaam is voordat je het kunt detecteren, zelfs als je de gen disregulaties kunt zien.

**V:** Over PEM: kunnen de veranderingen in genexpressie bij ME/cvs zorgen voor de lagere opname van zuurstof die ME/cvs-patiënten ervaren?

**A:** Sommige veranderingen die we zijn kunnen eigenlijk de verminderde O<sub>2</sub> veroorzaken. Anderen lijken pogingen te doen om de normale functie te herstellen.

**V:** Kan de gewijzigde genexpressie bij ME/cvs-patiënten gerelateerd zijn aan veel of alle symptomen die beschreven zijn in de ICC? In andere woorden, zijn ze waardevolle diagnostische handvatten?

**A:** Ja, de gewijzigde genexpressie is gerelateerd aan bijna alle symptomen van ME/cvs. Ja ze kunnen diagnostische handvatten zijn. We probeerden een test hiervoor te maken, maar RNA is te onstabiel en het bewegingsprotocol is te duur om een verkoopbaar diagnostische tool te maken.

**V:** Weet u of er een goed onderzoek is gedaan over de rol van de thymus is bij ME/cvs? Ik lees veel over de belangrijke rol van de thymus voor het (opbouwen van het) immuunsysteem.

**A:** Ja, er was heel goed onderzoek naar de thymus bij ME/cvs. Het lijkt niet een primaire oorzaak bij de meeste patiënten zijn, maar kan bij sommigen een rol spelen.

**V:** In uw webinar van afgelopen week zei u: gewoonlijk zien we een of twee (drie in totaal) van de 46 waar we nu naar keken die hetzelfde zijn in alle vermoeide patiënten. Dit verteld ons

dat dit gewoon vermoeidheid is en geen ME/cvs. Het zijn alle andere van deze genen die gewijzigd zijn en dat omvat minstens dertien anderen die ons vertellen dat een persoon ME/cvs heeft. Is er een onderzoek of is dit ergens gepubliceerd?

**A:** We werken aan een publicatie hierover. We hebben tot nu toe alleen het manuscript hierover ingediend en het is nog onder review (nog niet afgewezen, zoals we meestal zeggen).

**V:** Is het na publicatie mogelijk om deze genen getest te krijgen?

**A:** We weten alleen dat de expressie van deze genen een marker is. Het kan zijn dat het DNA van deze genen niet verschillend is. Dit grijpt terug op het probleem bij het gebruik van RNA in plaats van DNA. We gebruiken een nieuwe methode die, op een dag, dit probleem kan oplossen. Het heet RNAseq. Als het goedkoop genoeg wordt, kan het gebruikt worden.

**V:** Vind Post Exertionele Malaise alleen plaats bij ME/cvs of ook in andere ziekten zoals MS, Lyme, enz.?

**A:** PEM is niet uniek voor ME/cvs. Hoewel het veel minder ernstig is bij MS. We hebben nog niet gekeken bij Lyme-patiënten, PEM kan plaatsvinden bij mononucleosis veroorzaakt door Epstein Bar en post EB ME/cvs is redelijk algemeen (wanneer het virus hoofdzakelijk niet actief is). Gezonde mensen kunnen wanneer ze niet fit zijn een relatief korte PEM periode ervaren als ze echt teveel bewegen tot in het extreme toe. Dit houdt niet meer dan drie dagen aan en de ziekte reactie is veel milder dan in de meeste gevallen van ME/cvs.

**V:** En hoe bij POTS/Orthostatische Intolerantie?

**A:** POTS en Orthostatische intolerantie vinden vaak plaats met relatief weinig PEM. Slechts sommige van de POTS-patiënten hebben ME/cvs.

**V:** Kunt u verklaren hoe het mogelijk is dat ik voordat ik ME/cvs kreeg heel vaak herpes blaasjes in mijn mond had en sinds ik ME/cvs heb ze nooit meer kreeg?

**A:** Je hebt geluk! Veel ME/cvs-patiënten krijgen heel vaak van deze blaasjes en krijgen ook bijna elke ziekte waar ze aan blootgesteld worden. Het kan zijn dat je immuunsysteem een hele goede aanval heeft gecreëerd tegen het herpes virus in je mondcellen (deze virussen zijn gevonden bij bijna iedereen, maar worden alleen in sommige mensen geactiveerd).

**V:** Als ik koorts heb, ervaar ik nooit transpiratie, geheugenproblemen of concentratiestoornissen. Het verschil is heel aanzienlijk. Ik ervaar dit zo al veel jaren en heel vaak nu. Heeft u hier een verklaring voor?

**A:** Het is heel waarschijnlijk dat ziek zijn de bloedtoevoer naar je hersenen verbeterd.

# Wetenschap voor Patiënten

## College 63: Gevolgen van ME/cvs op de hersenen

Alle teksten in het kader van het project Wetenschap voor Patiënten mogen worden verspreid, doch alleen onder de uitdrukkelijke bronvermelding: ME/cvs Vereniging, [www.me-cvsvereniging.nl](http://www.me-cvsvereniging.nl)

### **Webcollege van Prof. Alan Light, uitgezonden op 4 juni 2015**

#### **Hoe werkt het detectiesysteem van de hersenen voor uitputting?**

Patiënten met ME/cvs hebben vaak te maken met aanzienlijke mentale en ook fysieke vermoeidheid. Voor veel patiënten is de mentale vermoeidheid feitelijk een grotere belasting dan de fysieke vermoeidheid. De vraag is nu hoe de mentale vermoeidheid verschilt van de fysieke vermoeidheid. Het antwoord is dat het energieverbruik van de hersenen op een andere manier is geregeld. Je skeletspieren kunnen een bepaalde tijd zonder zuurstof, zonder dat ze daardoor afsterven of ernstige schade oplopen.

Bij de hersenen is dat heel anders. Als de bloedstroom naar de hersenen zelfs maar kort onderbroken wordt, gaan er erg snel dingen fout lopen. De energievoorziening van de hersenen moet dus goed worden beschermd. Meer nog dan de energie in je skeletspieren en andere weefsels. Vandaar dat het vermoeidheidssysteem van de hersenen verschilt van dat van de rest van het lichaam. Maar dit verschil is wetenschappelijk nooit grondig onderzocht. We weten hier dus nog weinig van en kunnen er op dit moment niet veel vragen over beantwoorden.

#### **Beheersing van de bloedstroom in de hersenen en in ander weefsel**

De bloedstroom wordt bij de skeletspieren heel anders geregeld dan bij de hersenen. De hersenen hebben meer bescherming nodig dan andere lichaamsweefsels. Omdat ze zoveel energie gebruiken is de bloedstroom in de hersenen heel anders geregeld. In vorige lezingen zei ik al dat skeletspieren de bloedstroom enorm kunnen verhogen bij inspanning. De hersenen gebruiken echter al de grootst mogelijke bloedstroom. De hersenen zijn zo beschermd dat het lichaam er altijd eerst voor zorgt dat de hersenen en het hart voldoende bloed toegevoerd krijgen, en dan pas de rest van het lichaam.

Daardoor verloopt de bloedstroom in de hersenen wanneer je een deel ervan gaat gebruiken anders dan bij skeletspieren die je gaat gebruiken. Wanneer je je gaat concentreren en je gaat een hersengebied meer gebruiken dan de andere, dan beginnen de neuronen in dat hersengebied signalen af te geven, en zorgen ze er voor dat de bloedstroom naar dit hersengebied vergroot wordt. Omdat de hersenen al het maximum aan bloed gebruiken, kan dit alleen door de bloedstroom van andere delen van de hersenen te verleggen naar het hersengebied dat je op dat moment gebruikt.

Wij zijn van mening dat het mechanisme dat zorgt voor het verleggen van de bloedstroom naar dat deel van de hersenen dezelfde signalen geeft als in een spier wanneer je die gaat gebruiken. Dat zijn dezelfde receptoren. De zuurgevoelige ion-kanalen die bepaalde stofwisselingsproducten detecteren, hebben die taak. In de spieren veroorzaken ze een toename van de bloedstroom. In de hersenen veroorzaken dezelfde receptoren volgens ons

een toename van de bloedstroom naar het hersengebied dat in gebruik is. Tegelijk denken we dat deze toegenomen signalen ook naar andere delen van de hersenen gaan. Dit zijn vrijwel dezelfde hersengebieden als die betrokken zijn bij de vermoeidheid die je voelt in je spieren. En dat signaal vertelt je: "He, ik ben mentaal moe. Ik moet dit deel van mijn hersenen nu niet meer gebruiken. Dus moet ik stoppen me te concentreren op waar ik mee bezig ben en het een ander deel van mijn hersenen over laten nemen".

Dit is heel belangrijk, omdat je op deze manier de bloedstroom verlegt, terwijl je hersenen altijd bloedtoevoer nodig hebben. De bloedstroom naar hersengebieden mag niet te lang verlegd worden, want dan ontstaan er serieuze problemen. We zijn van mening dat de hersenen nog gevoeliger zijn dan spieren voor dit soort vermoeidheidsprikkels. Daarom hebben de hersenen een sterk beschermend systeem, dat zorgt dat je je aandacht snel verplaatst naar andere hersengebieden zodra dat gevoel van mentale vermoeidheid opkomt.

### **Hoe beïnvloed ME/cvs de algehele en plaatselijke bloedstroom in de hersenen.**

Er zijn overeenkomsten tussen de controle van de bloedstroom in de hersenen en in andere weefsels, met name in de door ons meest bestudeerde skeletspieren. We weten dat zodra je je hersenen of je spieren gaat gebruiken, je vermoeidheidssignalen naar je hersenen stuurt, waarna die weer signalen naar het autonome zenuwstelsel sturen om de bloedstroom naar de skeletspieren te verhogen. Bij de hersenen werkt dat ook zo. Wij geloven dat je de bloedstroom anders kunt leiden en in plaats van naar de spieren naar de hersenen kunt laten gaan. Maar je kan de bloedstroom in de hersenen niet verder verhogen als die al verhoogd is. Daarom verplaatst je de bloedstroom van het ene hersengebied naar het andere en zet je hem niet aan en uit, zoals bij de spieren. Het is dezelfde methode en we denken dat je dezelfde receptoren gebruikt. Die detecteren dezelfde soort stofwisselingsproducten als in je skeletspieren. De overeenkomsten zijn dus vergaand, maar tegelijk is de totale bloedstroom van de hersenen veel beschermd dan bij de spieren, die hun bloedtoevoer tot een factor honderd kunnen variëren. De mate waarin de bloedstroom tussen verschillende delen van de hersenen veranderd kan worden, is veel en veel kleiner.

In een aantal onderzoeken is aangetoond dat er veranderingen zijn in de hersenen van ME/cvs-patiënten. De algehele bloedstroom is verminderd bij deze patiënten. De vraag is waarom dat gebeurt. Ik besprak al dat het autonome zenuwstelsel nauw betrokken is bij de vermoeidheid die een mens voelt. Wanneer dit autonome zenuwstelsel niet goed functioneert, kan de benodigde bloedstroom nergens in het lichaam goed geregeld worden. Daardoor is de bloedstroom abnormaal laag bij patiënten met ME/cvs en fibromyalgie, zelfs als er een prikkel is om hem te verhogen. Ik zei al dat de hersenen altijd hun maximale bloedtoevoer al gebruiken. Het is dus mogelijk dat de vermindering van de bloedstroom naar de hersenen veroorzaakt wordt doordat de totale bloedstroom in de rest van het lichaam ook ontregeld is.

# Wetenschap voor Patiënten

## College 64: ME/cvs, het immuunsysteem en de celfuncties

Alle teksten in het kader van het project Wetenschap voor Patiënten mogen worden verspreid, doch alleen onder de uitdrukkelijke bronvermelding: ME/cvs Vereniging, [www.me-cvsvereniging.nl](http://www.me-cvsvereniging.nl)

### **Webcollege van Prof. Alan Light, uitgezonden op 16 juni 2015**

#### **Welke afwijkingen vond u in het immuunsysteem?**

Andere onderzoekers hebben in het verleden bij ME/cvs-patiënten veranderingen in het immuunsysteem vastgesteld. Wij vonden minder van zulke veranderingen in onze gen-expressie onderzoeken dan de meeste andere onderzoeksgroepen. Maar de totale gemiddelde waarden van onze resultaten zijn een beetje misleidend. Bij een subgroep patiënten vonden we juist een behoorlijk extreme verandering van de immuunreactie na inspanning. We vonden op zijn minst bij sommige van de patiënten een toename van zowel de ontstekingbevorderende als de ontstekingremmende genen. Grote toenames. Het leek heel erg op het patroon dat we bijvoorbeeld zien bij patiënten met griep. Dit is één van de dingen die we waarnamen bij een subgroep van ongeveer 20% van de patiënten.

#### **Welke rol spelen de immuuncellen bij ME/cvs?**

Veel onderzoekers zijn hier mee bezig geweest en zijn overtuigd van het feit dat het immuunsysteem nauw betrokken is bij de ziekte ME/cvs. Wij denken niet dat het direct de symptomen veroorzaakt bij de meeste ME/cvs- en fibromyalgie-patiënten. Volgens ons is het indirect wel extreem belangrijk bij minstens een deel van de patiënten, zo niet alle. We denken dat de immuuncellen bij deze patiënten feitelijk auto-antilichamen aanmaken tegen specifieke delen van het vermoeidheidssysteem zoals ik dat eerder beschreven heb. Zo kunnen deze immuuncellen de mate van expressie verhogen of verlagen van de genen waar we over spraken.

Feitelijk voel je dus meer of minder vermoeidheid doordat de auto-antilichamen de functie van de adrenerge receptoren verhogen óf direct de functie van de ASIC receptoren verhogen. Ze kunnen die functie ook juist zover verlagen, dat ze het hele systeem in tegengestelde richting veranderen en je toch weer vermoeidheid voelt. Wij zijn dus van mening dat de auto-antilichamen een hoofdrol spelen bij minstens een deel van de ME/cvs-patiënten en mogelijk bij allemaal.

#### **Verschillen in het immuunsysteem van mannen en vrouwen**

Is er een verschil tussen het immuunsysteem van vrouwen en mannen en kan dat verklaren waarom vrouwen veel vaker ME/cvs hebben dan mannen? Het immuunsysteem bij vrouwen blijkt actiever te zijn dan bij mannen. Vrouwen reageren sterker dan mannen op bijna alle ziekteverwekkers, zo is keer op keer aangetoond. In een groot aantal onderzoeken bleek dat zo te zijn. Als ME/cvs in tenminste een deel van de gevallen veroorzaakt wordt door auto-antilichamen zou het heel begrijpelijk zijn dat de ziekte zoveel vaker voorkomt bij vrouwen dan bij mannen.



## **Welk huidig onderzoek is veelbelovend en waarom?**

Wat is naar mijn mening het belangrijkste huidige onderzoek naar ME/cvs? Er zijn een aantal ontwikkelingen gaande die naar mijn mening op termijn echt baanbrekend en sensationeel zullen zijn voor de patiënten. Eén ervan is dat we ons op dit moment naar we hopen concentreren op enkele auto-antilichamen die de directe oorzaak kunnen zijn van ME/cvs bij tenminste een deel van de patiënten. Wij zijn net als verschillende andere groepen bezig met een aantal onderzoeken hiernaar. Dat is één gebied.

Het andere veelbelovende onderzoeksgebied is de epigenetica. De hulpmiddelen die we nu hebben op het gebied van de genetica zijn ongelofelijk veel krachtiger dan in het verleden. In de afgelopen drie à vier jaar zijn er technieken ontwikkeld waarmee we precies kunnen zien wat genen die veel ziekten veroorzaken aan- en uitzet. Dat is vooral gaande bij onderzoek naar kanker, maar men begint hier nu ook mee te werken bij onderzoek naar ME/cvs. Dit zou ons niet alleen aan biomarkers voor ME/cvs te helpen, wat we heel graag zouden willen door het gebruik van deze nieuwe technieken. Het geeft ons ook de mogelijkheid genetische veranderingen aan te brengen bij patiënten.

Tot twee jaar geleden hadden we hier nog niet eens van gehoord en nu zijn er hiermee al veel onderzoeken gaande. Men is bezig met wat men gen-wijziging noemt, wat men toepast bij enkele ziekten bij mensen en bij veel onderzoek bij dieren. Dit geeft ons de mogelijkheid om ons te richten op de exacte veranderingen bij deze patiënten. We zullen dat terug kunnen veranderen naar een toestand die meer normaal is.