

20 decemberi 2022

De Prusty Files: HHV-6 gevonden in de hersenen van ME/cvs-patiënten

Cort Johnson, 15 december 2022

Het doel van Bhupesh Prusty lijkt om datgene wat we weten over de herpesvirussen, in het bijzonder humaan herpesvirus-6 (HHV-6), en hun relatie tot het chronisch vermoeidheidssyndroom (ME/CFS) op zijn kop te zetten.

Zijn Twitter handle noemt hem "een gepassioneerde moleculaire viroloog die gelooft in patiëntgericht wetenschappelijk onderzoek... Wetenschap is voor de samenleving." Prusty ontving tot nu toe een Ramsay Award van het Solve ME/CFS Initiative en een Young Investigators award van de HHV-6 Foundation, en lijkt beide goed te hebben gebruikt.



Prusty (midden) won een Ramsay Award in 2019.

HHV-6 was het arme zusje van het Epstein-Barr virus in de wereld van het chronisch vermoeidheidssyndroom (ME/cvs). Het heeft er altijd bijgezet, maar EBV heeft het leeuwendeel van de aandacht gekregen. HHV-6 heeft de laatste tijd iets van een renaissance beleefd bij ME/cvs-patiënten, met verschillende recente studies die suggereren dat het een grote rol kan spelen bij tenminste een deel van de patiënten.

Een Lets/Israëliësch team ontdekte dat hoe ernstiger iemand ziek is, hoe meer kans er is op een [hoge HHV-6](#) belasting en bewijs van een actieve infectie. [Evenzo vond een studie uit 2021](#) dat HHV-6B/HHV-7 virale ladingen gecorreleerd waren met de ernst van de symptomen, cognitieve problemen en problemen met het autonome zenuwstelsel bij een subgroep van mensen met ME/cvs. Eerder dit jaar documenteerde een studie het bestaan van ongebruikelijke HHV-6 enzymen genaamd [dUTPases bij ME/cvs](#).

Een meta-analyse uit 2022 van [17 ME/cvs HHV-6 studies](#) concludeerde - zonder te stellen dat HHV-6 ME/cvs veroorzaakte - dat een "associatie tussen de HHV-6 infectie en CVS" bewezen was.

HHV-6 veroorzaakt, net als EBV en andere herpesvirussen, een latente infectie in het lichaam - en blijft daarna aanwezig. De grote vraag is of het meer doet dan rondhangen bij ME/cvs en andere ziekten. Nu er sterk bewijs is dat EBV de oorzakelijke factor is bij multiple sclerose, is het misschien tijd om ons af te vragen wat zijn zustervirus - HHV-6 - doet. Net als EBV richt HHV-6 zich bij voorkeur op neuronen in het centrale zenuwstelsel en wordt het in verband gebracht met verschillende ziekten van het centrale zenuwstelsel.

Mitochondriale fragmentatie

In een van de grote wetenschappelijke sprongen die ik me kan herinneren, trokken [Prusty en Bob Naviaux](#) in 2020 de wereld van HHV-6 en ME/cvs een nieuwe richting in, toen zij aantoonde dat HHV-6 niet alleen de mitochondriën bleek te fragmenteren, maar dat het de beschikbaarheid van de grondstoffen die de mitochondriën nodig hebben om goed te werken, verminderde.

Dat was slechts de warming-up. Vervolgens toonden zij aan dat het simpelweg toevoegen van serum van mensen met ME/cvs aan een celcultuur dezelfde vreemde toestand van mitochondriale discombobulatie veroorzaakte. Ze concludeerden dat:

"HHV-6 reactivatie in ME/cvs-patiënten activeert een multisysteem, pro-inflammatoir, celgevaarlijke reactie die beschermt tegen bepaalde RNA- en DNA-virusinfecties, maar gaat ten koste van mitochondriale fragmentatie en een ernstig gecompromitteerd energiemetabolisme."

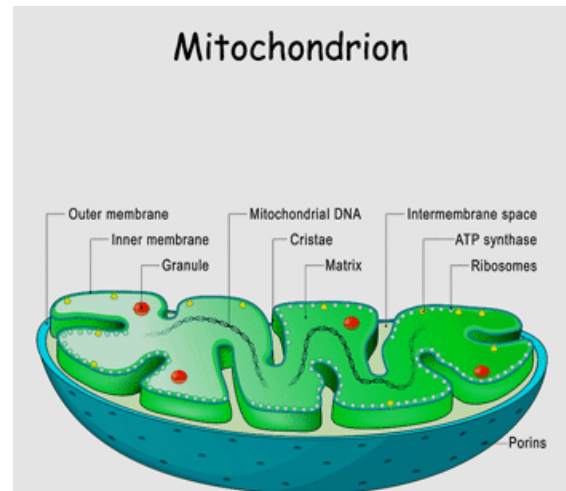
Mitochondriale fragmentatie uitgelegd

Prusty en zijn Duitse collega's waren in mei van dit jaar terug met een publicatie in Nature, "[Selective inhibition of miRNA processing by a herpesvirus-encoded miRNA](#)", die een nieuw licht wierp op hoe HHV-6 zich in het lichaam handhaaft en schade aanricht. HHV-6, zo blijkt, produceert microRNA's (miRNA) die een "diepgaande verstoring van de mitochondriale structuur" teweegbrengen.

Dat verstoort op zijn beurt de productie van de krachtige antivirale interferon-cytokines, waardoor het virus zich in het lichaam kan verspreiden en/of opnieuw geactiveerd kan worden.

Zij konden ook het miRNA (miR-aU14) identificeren dat het virus uit zijn latentie deed ontwaken en reactiveren. Nog bemoedigender is dat zij het miRNA dat verantwoordelijk is voor het ontwaken van het virus "goed behandelbaar met geneesmiddelen" noemen, wat erop wijst dat er geneesmiddelen kunnen worden ontwikkeld om het virus te stoppen. Zij concludeerden:

"Onze bevindingen onthullen een miRNA-gemedieerd mechanisme dat een veelvoorkomend humaan herpesvirus heeft gekaapt om de intrinsieke immuniteit te verstoren, de lytisch-latente omschakeling te regelen en de productieve infectie te vergroten. Het virale miR-aU14 zou echter gemakkelijk met behulp van antisense benaderingen (antagomiRs)⁴⁰ kunnen worden behandeld, waardoor een interessante therapeutische optie ontstaat om herpesvirusreactivering te voorkomen."



Prusty en Naviaux ontdekten dat HHV-6 infectie en serum van mensen met ME/cvs de mitochondriën

De Hersen Autopsie Studie

Voor zijn volgende kunststukje tilden Prusty en collega's van de HHV-6 Foundation, het Ohio State University herpesvirus onderzoeksteam (Maria Ariza) en anderen, het HHV-6 gesprek in ME/cvs naar een heel ander niveau.

In "[Tissue specific signature of HHV-6 infection in ME/CFS](#)" zochten zij naar bewijzen van het HHV-6 miRNA (miR-aU14) en HHV-6 eiwitten in hersenmonsters van autopsies van mensen met ME/cvs (n=3), mensen met andere diagnoses (n=3; anorexia, non-Hodgkin's lymfoom en borstkanker) en 21 andere controles zonder ME/cvs.

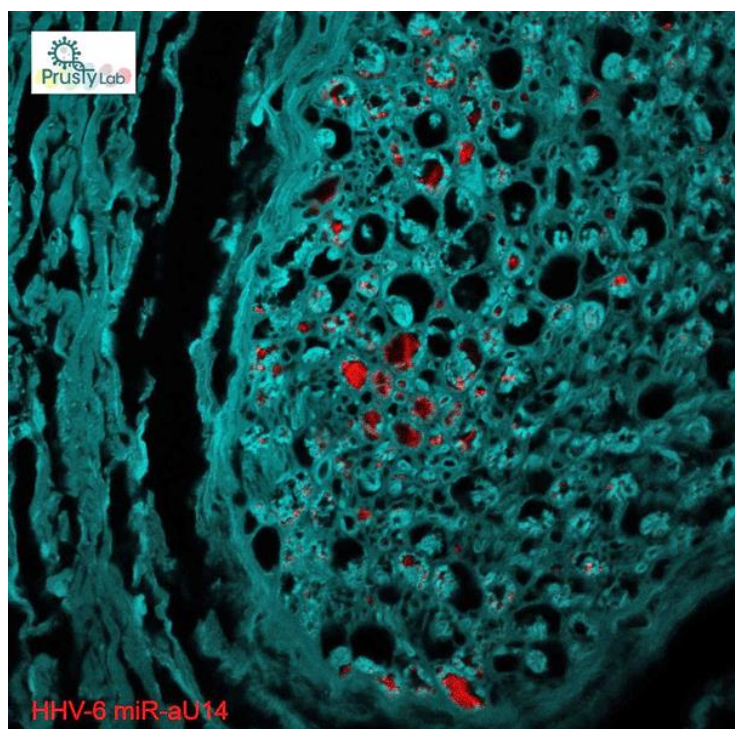
Zij beoordeelden ook de prevalentie van de volgende antilichamen: anti-HHV-6B U94, anti-HHV-6B OHV3, anti-HHV-6 gB, anti-HHV-6 p41 en anti-EBV dUTPase. EBV dUTPase is een enzym dat wordt geproduceerd door smeulende infecties van het Epstein-Barr virus en is een aandachtspunt bij onderzoek naar ME/cvs. Het vinden van antilichamen in de hersenen zou erop wijzen dat een immuunaanval heeft plaatsgevonden - hetzij tegen het virus, hetzij tegen een deel van de hersenen dat door het immuunsysteem voor het virus wordt aangezien.

Resultaten

HHV-6 eiwitten (wat aangeeft dat het virus aanwezig was), miR-aU14 (de mitochondriale fragmentor was aanwezig), en/of antigenen werden gevonden in de hersenen van 2 van de drie ME/cvs-patiënten in de choroid plexus, hippocampus, amygdala, dorsale wortel ganglia, en/of cervicale, lumbale en sacrale zenuwwortels. EBV dUTPase (smeulende EBV-infectie) werd gevonden in de hersenen van alle drie ME/cvs-patiënten, maar niet in gezonde controles.

Het feit dat een HHV-6 eiwit werd gevonden in het cerebellum van sommige van de gezonde controles suggereerde dat HHV-6 in zijn latente staat in de hersenen kan bestaan zonder problemen te veroorzaken.

De vele andere tekenen van HHV-6 en EBV die verspreid over de hersenen van de 3 ME/cvs-patiënten werden gevonden, suggereerden dat er iets van een andere aard aan de hand was. Dramatische foto's die Prusty op Twitter plaatste laten zien hoe overvloedig sommige tekenen waren.



De rode vlekken zijn tekenen van een HHV-6 infectie.



Bhupesh K Prusty · Dec 14, 2022



@BhupeshPrusty · **Follow**

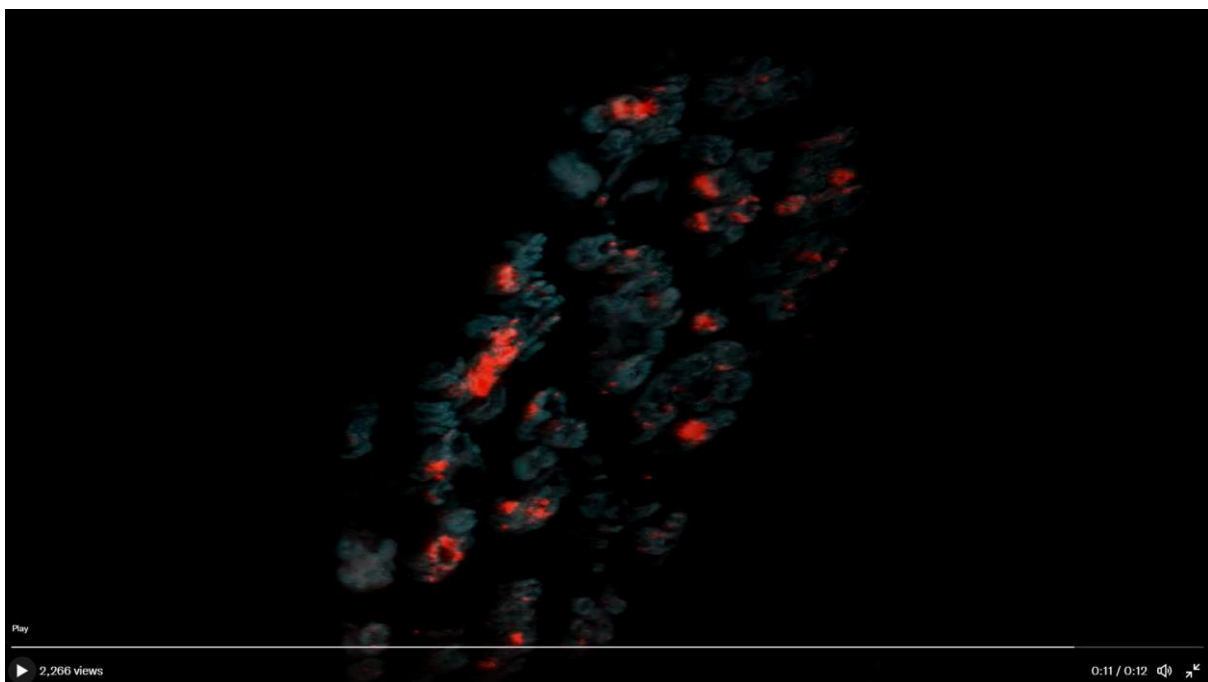
Tissue specific signature of HHV-6 infection in ME/CFS

Tissue studied	Results of HHV-6 and EBV analysis				
	HHV-6 IGH	HHV-6 LMP	HHV-6 LMP-2	EBV-NA	EBV-LMP
Cerebral plasma	Negative	Positive	Positive	Negative	Neg
Mid Brain	Negative	Negative	Negative	Negative	Neg
Ant. Hippocampus Left	Negative	Negative	Negative	Negative	Neg
Ant. Hippocampus Right	Negative	Negative	Negative	Negative	Neg
Ant. Hippocampus + Amygdala Left	Positive	Positive	Negative	Negative	Neg
Amygdala Right	Positive	Negative	Positive	Positive	Neg
Dorsal Root Ganglia	Positive	Negative	Negative	Negative	Neg
Dorsal Root Ganglia	Positive	Negative	Negative	Negative	Neg
Spinal Lobe/Hippocampus	Negative	Negative	Negative	Negative	Neg
Cervical nerve root	Positive	Negative	Negative	Negative	Pos
Lumbar nerve root	Positive	Negative	Negative	Negative	Pos
umbilical nerve root	Positive	Negative	Negative	Negative	Pos
Nerve	Positive	Negative	Negative	Negative	Neg
Kidney	Negative	Negative	Negative	Negative	Neg
Brain	Negative	Negative	Negative	Negative	Neg

frontiersin.org

Tissue specific signature of HHV-6 infection i...
First exposure to various human herpesviruses (HHVs) including HHV-6, HCMV and EBV do...

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2022.1044964/full>



Een Z-stack video toont de aanwezigheid van HHV-6 miRNA (miR-aU14) binnen de Lumbosacrale zenuwwortel van één van de ME/cvs-patiënten.

<https://twitter.com/BhupeshPrusty/status/1603350300668334080>

Ze werden ook gevonden op heel interessante plaatsen. De plexus choroideus scheidt hersenvocht (CSF) af, en intracranieële hypertensie (verhoogde CSF druk) blijkt een echt ding te zijn bij ME/cvs. De hippocampus en amygdala maken deel uit van het limbisch systeem en spelen een rol in het geheugen en angst/hypervigilantie. De dorsale wortel ganglia verwerken de sensorische signalen die het ruggenmerg binnenkomen en zijn onderwerp van grote belangstelling bij fibromyalgie. Allemaal lijken ze zinvol met wat we weten over ME/cvs.

Hoewel we niet weten of deze patiënten aan HHV-6 zijn overleden, is het uit andere ziekten duidelijk dat actieve HHV-6 in de hersenen niet iets is wat iemand ooit zou willen. HHV-6 is aangetroffen in de hersenen van mensen met verschillende neurologische ziekten, en de

auteurs wezen erop dat actieve HHV-6 in de hersenen - en de ontsteking die het veroorzaakt - in verband is gebracht met verschillende daarvan, waaronder mesiale temporale kwab epilepsie (MTLE), multiple sclerose (MS) en de ziekte van Alzheimer (AD).

Gezien de voorliefde van HHV-6 om zich te vestigen in zenuwen, en zijn vermogen om ontstekingen aan te wakkeren wanneer het actief is, zou een actieve infectie van het centrale zenuwstelsel mooi passen in hypothesen die stellen dat neuro-inflammatie een belangrijke rol speelt bij ME/cvs.

[The Neuroglial Hypothesis – A Brains-Eye View of ME/CFS](#)

De auteurs verwezen ook naar een reeks artikelen van Matsui et al. die stelden dat mensen met ME/cvs een nieuw syndroom hadden dat zij "cervicaal neuro-musculair syndroom" noemden en waar Health Rising later in zal duiken.

EBV dUTPase kwam ook veel voor in deze studie. EBV dUTPase is een enzym dat door EBV wordt geproduceerd wanneer het aanwezig is in een vreemd soort gebroken, smeulende staat. Studies naar EBV dUTPase in de afgelopen tien jaar bij ME/cvs hebben aangetoond dat het enzym een ontstekingsreactie kan uitlokken die neuro-inflammatie kan veroorzaken. Dit is echter de eerste keer dat het enzym is aangetroffen in de hersenen van ME/cvs-patiënten.

Al met al blijven de herpesvirusstudies suggereren dat actieve herpesvirusinfecties een belangrijke rol zouden kunnen spelen bij tenminste sommige mensen met ME/cvs. De studie van Prusty benadrukt de sterke behoefte aan meer autopsiestalen en biobanken die deze kunnen ontvangen.

Andere autopsieverslagen

Op dat punt zijn de resultaten van Prusty's autopsies echter niet de enige die zijn opgedoken bij ME/cvs. Een reeks van casusverslagen hebben gezocht naar bewijzen van schade in de hersenen bij meestal jonge vrouwen die stierven aan ME/cvs.

[Death in Chronic Fatigue Syndrome \(ME/CFS\) – What has it Told Us? The Autopsy Files](#)

Naast schade aan de frontale cortex en de basale ganglia, vertoonde een jonge vrouw aanwijzingen voor microvasculaire schade, en werden vreemde kluwen van eiwitten, waaronder amyloïde plaques, gevonden.

"Aanzienlijke" hoeveelheden *C. burnetii* DNA werden gevonden in het hart, de longen, de milt en de lever van Alison's Hunter. De auteurs concludeerden dat de meest waarschijnlijke verklaring voor haar achteruitgang en uiteindelijke dood een ernstige Q-koortsaanval was die haar organen infecteerde en hersen- en hartstoornissen veroorzaakte.

"Ondubbelzinnig" bewijs van ontsteking werd gevonden in Sophia Mirza's ruggenmerg en dorsale wortel ganglia. De artsen rapporteerden dat: "De veranderingen van dorsal root ganglionitis gezien in 75% van Sophia's ruggenmerg waren zeer vergelijkbaar met die gezien tijdens actieve infectie door herpesvirussen (zoals gordelroos)."

Bij een post-mortemonderzoek werden laaggradige ontstekingen aangetroffen in de zenuwwortels en de dorsal root ganglia van de 21-jarige Meryn Croft. "Gemarkeerde" dorsal root ganglionitis werd gevonden bij één vrouw, en twee andere vrouwen vertoonden tekenen van dorsal root ganglia degeneratie (nageotte nodules). De ME Association stelde dat deze problemen waarschijnlijk het functioneren van het sensorische en autonome zenuwstelsel verstoorden, wat hyperalgesie (pijngevoeligheid) en allodynie (pijnlijke huid) veroorzaakte, en ook bijdroeg tot problemen met orthostatische intolerantie (hypotensie), lichtgevoeligheid, enz.

Een focus op de dorsal root ganglia

Aangezien problemen met de dorsal root ganglia in vijf van de zeven eerdere autopsierapporten en bij twee van de drie ME/cvs-patiënten in het Prusty-paper naar voren kwamen, lijkt de dorsal root ganglia een hotspot te zijn voor mensen met ME/cvs.

Dorsal root ganglionitis (DRG) verwijst naar een ziekte van de dorsale ganglia. Dit zijn knobbeltjes die zich net buiten het ruggenmerg bevinden en de cellichamen van sensorische neuronen bevatten. Omdat ze afhankelijk zijn van zintuiglijke signalen naar de hersenen en een sleutelrol spelen in de pijnperceptie, zouden problemen met de DRG veel van de zintuiglijke en pijnproblemen bij ME/cvs en fibromyalgie kunnen veroorzaken.

Grootschaliger onderzoek nodig

Ondanks de diverse technieken die in de verschillende autopsiestudies werden gebruikt, werd een duidelijk patroon van dorsal root ganglionitis gevonden. Deze studies bieden duidelijk een gelegenheid om veel te leren, maar het ontbreekt ons aan grootschaliger, georganiseerde autopsiestudies die ons in staat stellen hardere conclusies te trekken.

Wat we wel weten is dat elke autopsiestudie bewijzen heeft gevonden van schade en/of persistentie van ziekteverwekkers, hetzij in de hersenen, hetzij elders in het lichaam. Hopelijk zullen de nieuwe bevindingen van Prusty helpen bij het opzetten van biobanken die dit soort studies kunnen ondersteunen.

In het algemeen lijken de resultaten van de COVID-19 autopsiestudie hiermee in overeenstemming te zijn. Zij suggereren dat een wijdverspreide ontsteking in de hersenen resulteert in bloedvatlekkage, punctuerende hyperintensiteiten en ontsteking. Deze hyperintensiteiten zijn ook gevonden bij ME/cvs. We zullen zeker meer COVID autopsie studies zien in de toekomst.

Nu de belangstelling voor de herpesvirussen toeneemt - en de bevindingen suggereren dat HHV-6 de mitochondriën bij ME/cvs kan uitschakelen - zal het interessant zijn te zien wat de toekomst zal brengen.

De hoofdpunten

- HHV-6 was een soort van het arme zusje van ME/cvs, maar recente studies suggereren dat het een belangrijke rol zou kunnen spelen. Het werk van Bhupesh Prusty heeft die ziekteverwekker echt onder de aandacht gebracht.
- De studie van hem en Bob Naviaux toonde aan dat HHV-6 in staat was de mitochondriën te fragmenteren en het gebruik van de middelen die nodig zijn om overvloedig energie te produceren, te verhinderen. Terwijl ze dat deden, toonden ze aan dat serum van ME/cvs-patiënten hetzelfde resultaat opleverde (!).
- Vervolgens identificeerden Prusty en collega's in een publicatie in Nature het microRNA dat verantwoordelijk is voor het fragmenteren van de mitochondriën, en in een bevinding die de weg zou kunnen banen voor de volgende golf anti-herpesvirus geneesmiddelen, is het het miRNA dat HHV-6 uit de latentie doet ontwaken.
- In zijn recente autopsiestudie vond Prusty bewijzen van wijdverspreide HHV-6 activering in de hersenen van 2/3 voormalige ME/cvs-patiënten, en EBV-activering in alle drie de patiënten. Zeer weinig HHV-6 werd gevonden in de gezonde controles.
- De bevinding plaatst ME/cvs mogelijk in dezelfde groep - althans wat HHV-6 betreft - als andere ziekten zoals multiple sclerose, waarbij HHV-6-activatie in de hersenen is aangetroffen.
- Een overzicht van vroegere autopsiebevindingen vond een patroon van schade aan de achterwortelganglia die verantwoordelijk zijn voor het doorgeven van sensorische en autonome signalen aan het ruggenmerg.
- ME/cvs autopsies lijken schaars te zijn. Gezien de bevindingen tot nu toe lijkt het erop dat er een biobank moet komen die ze kan bevatten - als die er nog niet is.
- De opzienbarende herpesvirusbevindingen van Prusty voegen meer gewicht toe aan de recente herpesvirusbevindingen bij ME/cvs en Long-COVID. We zullen in de toekomst zeker meer horen over de herpesvirussen bij deze ziekten.

Bron: <https://www.healthrising.org/blog/2022/12/15/prusty-hhv-6-brains-chronic-fatigue-syndrome/>

Vertaling ME/cvs Vereniging