

## **Resultaten cytokine analyse Nederlandse ME/CVS patiënten**

### *Waarom is dit onderzoek uitgevoerd?*

Sinds tientallen jaren wordt gedacht dat er betrokkenheid is van het afweersysteem bij het bestaan en voortbestaan van ME/CVS. Met name ontstekings-eiwitten, genaamd cytokinen, worden regelmatig onderzocht in de ME/CVS populatie. De vele onderzoeken die op dit gebied zijn gedaan brengen helaas niet veel duidelijkheid door de wisselende bevindingen. Het meten van cytokinen is geen gemakkelijke opgave en er zijn veel factoren die invloed kunnen hebben op de bepaling. Hierbij moet worden gedacht aan bijvoorbeeld gebruik van medicijnen, maar ook aan de manier waarop de bepaling in het laboratorium wordt gedaan. Verschillen hierin tussen deelnemers kunnen de resultaten beïnvloeden, wat tot verkeerde conclusies kan leiden.

Om te zien of recente resultaten van cytokine metingen konden worden bevestigd, hebben we in het huidige onderzoek op een zo goed mogelijk gecontroleerde manier cytokinen van ME/CVS patiënten vergeleken met die van gezonde proefpersonen. Het doel van het onderzoek was om meer inzicht te krijgen in processen die spelen bij ME/CVS patiënten waardoor uiteindelijk betere technieken kunnen worden ontwikkeld voor de diagnostiek en behandeling van deze aandoening.

### *Hoe is het onderzoek uitgevoerd?*

Alle deelnemende ME/CVS patiënten waren deelnemers van onze ‘anakinra studie’. Anakinra is een remmer van interleukine-1, een belangrijk ontstekingsbevorderend cytokine. Alle deelnemers waren vrouwelijke ME/CVS patiënten tussen de 18 en 59 jaar oud. Deelnemers mochten geen medicijnen gebruiken (met uitzondering van paracetamol en de anticonceptie pil). Alle deelnemers werd gevraagd op de eerste dag van het onderzoek een gezonde vrouwelijke leeftijdsgenoot mee te brengen (maximaal 5 jaar leeftijdsverschil). Op deze eerste dag werd zowel bij de patiënten als bij de gezonde controles op hetzelfde moment bloed geprikt. Dit betekent dat het bloed bij iedere combinatie van patiënt en controle exact dezelfde route heeft afgelegd van het moment van bloed prikken, tot aan de uiteindelijke analyse in het laboratorium. Hiermee hebben we ervoor gezorgd dat factoren van buitenaf zo min mogelijk invloed hebben gehad op de uiteindelijke meting.

Na bloedafname werd het bloed ingevroren en onderzocht op het moment dat alle bloedafnames waren afgerond. Zo kon de bloedbepaling bij alle deelnemers op hetzelfde moment worden gedaan. Voor de bloedbepaling werd gebruik gemaakt van een zogenoemde PEA-analyse, dit is een relatief nieuwe techniek waarmee op een betrouwbare manier veel eiwitten (namelijk 92) tegelijkertijd kunnen worden gemeten in slechts 1 microliter bloed.

De volgende vragen wilden we met de uitslagen kunnen beantwoorden:

1. Zijn er verschillen in de eiwitconcentraties tussen patiënten en controles. Voor deze vergelijking zijn op basis van de recente literatuur 20 cytokinen geselecteerd. De geselecteerde eiwitten zijn terug te vinden in het artikel (zie link).
2. Is er een verschillend cytokine profiel tussen patiënten en controles, m.a.w. zorgen alle kleine verschillen samen voor een andere ‘vingerafdruk’ van ME/CVS patiënten. Het uitvoeren van deze analyse wordt het opstellen van een predictiemodel genoemd.

### *Wat zijn de resultaten?*

Bij de eerstgenoemde vergelijking bleken twee cytokinen hoger te zijn bij ME/CVS patiënten, namelijk IL-12b en CSF-1. Ziekte duur had, in tegenstelling tot eerdere Amerikaanse onderzoeken, geen invloed op de uitslagen. IL-12b speelt een belangrijke rol bij interferon productie, onder andere via activatie van NK-cellen (natural killer cellen, bepaalde afweercellen). Het lijkt een rol te spelen bij ontstekingsprocessen in de hersenen, en is

bijvoorbeeld ook in een hogere concentratie aanwezig bij mensen met MS. CSF-1 is een groeifactor voor ontstekingscellen en lijkt een rol te spelen in het ontstaan van gevoelens van onwelbevinden die vaak met ziekte gepaard gaan. In de analyse van het predictiemodel bleken 47 cytokinen een rol te spelen. Het model kon redelijk voorspellen of iemand een CVS/ME patient of een gezonde persoon was.

*Wat zijn de conclusies?*

Bovenstaande bevindingen bieden een opstapje naar verder onderzoek. Wat moet worden benadrukt is dat op basis van deze resultaten nog geen definitieve conclusies kunnen worden getrokken omdat het om kleine aantallen patiënten gaat. De resultaten zullen dus in een nieuwe groep patiënten moeten worden bevestigd. De onderzoekers willen de deelnemers en leden van de ME/CVS stichting hierbij nogmaals bedanken voor hun belangrijke bijdrage aan deze mooie onderzoeksresultaten. Het volledige artikel is inmiddels in een wetenschappelijk tijdschrift gepubliceerd en is te lezen via onderstaande link: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-017-1371-9>.