

ÜBERSETZUNG

Mitochondrien als Schlüsselakteure der Pathogenese von ME/CFS**– Prof. Dr. Bhupesh Prusty****Original: Mitochondria as key player in ME/CFS pathogenesis**

Die vorliegende Übersetzung des Vortrags dient nur zu Informationszwecken. Die Originalversion des Vortrags gibt die Ansichten und Aussagen des Referenten wieder. Wir haben uns bemüht, eine möglichst genaue Übersetzung anzufertigen, übernehmen jedoch keine Haftung für die Richtigkeit oder Vollständigkeit der Übersetzung.

- Folie 1** Guten Morgen, meine Damen und Herren. Es ist mir eine Ehre, heute hier zu sein. Sie kennen mich als Bhupesh, und ich bin derzeit am Institut für Mikrobiologie und Virologie in Riga, Lettland, tätig. Das Thema dieses Treffens liegt mir sehr am Herzen. Heute werde ich einige meiner Gedanken zur mitochondrialen Dysfunktion bei ME/CFS mitteilen.
- Folie 2** Mitochondrien sind ein zentraler Aspekt von ME. Es gibt zahlreiche Veröffentlichungen zur mitochondrialen Gesundheit bei ME-Patienten. Studien zeigen Veränderungen in der mitochondrialen Dynamik, aber nur in bestimmten Zellen wie Blutzellen. Einige Forscher, darunter wir, haben gezeigt, dass das Serum von ME-Patienten einige der mitochondrialen Phänotypen übertragen kann, einschließlich mitochondrialer Fragmentierungen. Allerdings gibt es auch Studien, die keine Unterschiede in der mitochondrialen Masse oder Genomkopienzahl gefunden haben. Es wurde ein geringeres mitochondriales Membranpotenzial, weniger ATP-Erzeugung und eine verminderte Glykolyse in Ruhe festgestellt. Erhöhter oxidativer Stress und verminderte mitochondriale Atmung sind ebenfalls häufig bei ME-Patienten. Veränderungen in den metabolischen Profilen von ME/CFS-Patienten legen nahe, dass die Mitochondrien strukturell und funktionell beeinträchtigt sind, auch wenn viele Fragen offen bleiben.
- Folie 3** Es ist schwierig, einen einzigen Mechanismus zu finden, der alle Merkmale von ME/CFS erklärt: mitochondriale Dysfunktion, PEM und POTS. Mitochondrien bieten eine Grundlage, um diese Symptome zu erklären. Gesunde Zellen benötigen nicht nur Energie, sondern auch ein Gleichgewicht zwischen Energieverbrauch, -produktion und der allgemeinen Mitochondriengesundheit.
- Folie 4** Einige Leute argumentieren immer, dass Bewegung gesund ist. Eine Studie von 2021 zeigte jedoch, dass übermäßige Bewegung die Mitochondrien schädigen kann, wenn sie nicht ausreichend regeneriert (Biogenese) werden. ME/CFS-Patienten können nicht genügend ATP erzeugen und haben Schwierigkeiten, ihre Mitochondrien schnell zu recyceln.
- Folie 5** Die große Frage lautet: Wo liegt die mitochondriale Dysfunktion? Ist sie in jedem Organ, Gewebe oder jeder Zelle gleich? Was muss untersucht werden, um diese Dysfunktion bei ME zu verstehen? ME/CFS ist eine Multisystemerkrankung, und nicht alle Patienten zeigen dieselben klinischen Merkmale. Daher bleibt es schwierig, eine gezielte Behandlung der Mitochondrien als Heilung anzusehen.



Folie 6 Kommen wir zu den Kernsymptomen von ME/CFS:

1. Lebensverändernde Müdigkeit, die länger als sechs Monate anhält.
2. Symptomverschlechterung nach Anstrengung (PEM).
3. Nicht erholsamer Schlaf.
4. kognitive Probleme

Zudem gibt es häufig Symptome wie Allergien, Mastzellenaktivierung, Schlafstörungen, Nahrungsmittelunverträglichkeiten und Muskelschwäche. Als Wissenschaftler unterscheide ich die Symptome von ME gerne in zwei Krankheitszustände: akut und chronisch. Bei beiden ist eine mitochondriale Dysfunktion beteiligt, aber die Mechanismen können unterschiedlich sein.

Folie 7 Der akute Krankheitszustand tritt innerhalb der ersten Monate bis Jahre nach dem Ausbruch der Krankheit auf. Eine Infektion könnte der Auslöser sein, wie z. B. SARS-CoV-2 oder Herpesviren (EBV, HHV-6, HHV-7). Auch andere Auslöser wie Traumata oder Stress können eine Rolle spielen und zu Virusreaktivierungen führen. Neurologische Probleme bei ME lassen sich möglicherweise als Folge dieser akuten Erkrankung erklären. Das Gehirn und das Herz sind die am meisten betroffenen Organe

Folie 8 Der chronische Zustand kann nach einigen Monaten oder Jahren der akuten Erkrankung einsetzen. In diesem Stadium spielen Entzündungen und Autoimmunität eine große Rolle. Lassen Sie mich Ihnen ein Beispiel geben.

Einige von Ihnen erinnern sich vielleicht an diese Szene aus der berühmten Fernsehserie The Big Bang Theory. Die weibliche Figur ist Penny, und sie hat ein Auto, das funktioniert. Die Motorwarnleuchte ist an, aber das Auto funktioniert noch. Sheldon, die männliche Figur in dieser Szene, spricht das Problem des Warnlichts an, aber Penny lacht und weicht dem Problem aus. Doch es ist zu spät, und das Auto bleibt einfach auf der Straße stehen, völlig kaputt. Man kann dies mit dem chronischen Zustand der Krankheit in Verbindung bringen.

Es gibt viele sich überschneidende Symptome wie mangelnde Muskelenergie, veränderter Blutstoffwechsel, ein überaktives Immunsystem und Veränderungen der Darmmikrobiota. Diese chronischen Symptome könnten die Folge lang anhaltender akuter Infektionen sein.

Folie 9 Man könnte sagen, dass es keinen Unterschied macht, ob es sich um eine akute oder chronische Erkrankung handelt, aber ich argumentiere, dass es entscheidend ist, die Grundursache zu verstehen, um erfolgreich behandeln zu können.

Folie 10 Nehmen wir das Beispiel eines Wasserlecks in Ihrem Haus. Option 1: Der Experte sagt, stellen Sie einfach einen Eimer auf. Option 2: Der Experte findet das Leck, repariert es. Option 3: Ein guter Experte erkennt auch, dass der Wasserdruck zu hoch ist. Die Botschaft lautet: Wir müssen die Grundursache angehen, nicht nur die Symptome.

Folie 11 Mitochondriale Dysfunktion im akuten Stadium kann durch Virusinfektionen oder chronische Virusreaktivierungen verursacht werden. Dies wäre schwer im Blut nachzuweisen, da es sich in lokalisierten Geweben wie Gehirn, Herz oder Muskelzellen abspielt. Viren können die Mitochondrien durch ihre genetischen Faktoren verändern. Zum Beispiel kann eine kleine miRNA von HHV-6 große Veränderungen verursachen. Derzeit konzentrieren wir uns auf virale dUTPase-Proteine.



- Folie 12** Wir haben ein großes Populationsscreening durchgeführt, um IgG gegen Herpesvirus-dUTPasen zu überprüfen. Wir fanden eine signifikant höhere Reaktion gegen EBV-dUTPase bei ME-Patienten. Diese Reaktivierungen deuten auf eine stärkere Beteiligung von Herpesviren hin. Die dUTPasen der Herpesviren sind einzigartige Proteine und unterscheiden sich von den uns bekannten. Sie werden früh nach einer Virusinfektion oder Reaktivierung gebildet. Unsere Kollegen von der Ohio University, USA, haben Antikörper gegen diese Herpesvirus-dUTPasen bei ME/CFS nachgewiesen. Wir wollten ihre Studie wiederholen und auch prüfen, ob eine COVID-19-Infektion einen ähnlichen Anstieg der IgG-Antwort auslöst. Wir fanden eine signifikant höhere IgG-Reaktion gegen EBV dUTPase bei ME-Patienten. Es gab eine höhere Reaktion gegen HHV-6 dUTPase, aber sie war statistisch nicht signifikant. Wir sind nun dabei, eine empfindlichere Technik zu entwickeln, um die IgG- und IgM-Reaktion gegen alle 9 Herpesviren zu quantifizieren. Dies ist eine sich entwickelnde und laufende Arbeit in unserem Labor. Daraus lassen sich zwei Schlussfolgerungen ziehen. Die EBV- und HHV-6-Reaktivierung ist bei ME-Patienten definitiv höher. Sie müssen das Virus zu einem bestimmten Zeitpunkt reaktiviert haben. Aber es gibt eine zweite Beobachtung, die noch interessanter ist. Es scheint, dass unser Immunsystem tatsächlich eine Antikörperreaktion gegen die dUTPase-Proteine des Herpesvirus hervorruft. Es muss ein Bedürfnis bestehen, diese viralen Proteine zu neutralisieren, sobald sie im Körper auftauchen. Schweren ME-Patienten fehlt sehr oft eine starke IgG-Antwort gegen diese Proteine. Daher stellen wir die Hypothese auf, dass die dUTPase des Herpesvirus in irgendeiner Weise toxisch für die Zellen oder den menschlichen Körper sein muss. Claudia und Stefan sind zwei meiner Labormitglieder, die maßgeblich an diesem Projekt mitgewirkt haben.
- Folie 13** Ich stelle einige vorläufige Ergebnisse vor:
Die Expression von EBV-, HSV-1- und HHV-6-GTPasen wirkt sich in einzigartiger Weise auf die Mitochondrien des Wirts aus. Sie bewirken eine komplexe Fragmentierung der Mitochondrien und führen zu einer Hyperfusion der Mitochondrien. Sie werden unterschiedlich exprimiert. Wie EBV ist die dUTPase vorwiegend im Kern lokalisiert, während die dUTPase von HSV-1 und HHV-6 im Zytoplasma vorkommt. Alle drei verursachen jedoch eine mitochondriale Hyperfusion in unterschiedlichem Ausmaß.
Die Expression von EBV-, HSV-1- und HHV-6-dUTPasen wirkt sich unterschiedlich auf die Mitochondrien des Wirts aus und verursacht komplexe Fragmentierungen. Wir arbeiten daran zu verstehen, wie diese dUTPase-induzierte Dysfunktion die allgemeine Gesundheit der zellulären Umgebung beeinflusst.
- Folie 14, 15** Während alle anderen Herpesvirus-dUTPasen meist zytoplasmatisch sind, ist die EBV-dUTPase die einzige, die im Kern lokalisiert ist.
- Folie 16** Die EBV-dUTPase induziert mitochondriale Fragmentierung durch die Induktion von Drp1, reduziert OxPhos und lenkt das verfügbare ATP eher in den Verbrauchs- als in den Produktionsmodus.
- Folie 17** Im chronischen Stadium spielen anhaltende Entzündungen und Autoimmunität eine Rolle. Mein Labor untersucht diese Faktoren, insbesondere Immunglobuline und Autoantikörper. Wir glauben, dass diese Autoantikörper die Funktion verschiedener Zellen und Gewebe beeinflussen. Wir haben kürzlich gezeigt, dass Veränderungen der natürlichen Antikörper nach einer COVID-19-Infektion für die Entwicklung einer weit verbreiteten Autoimmunität verantwortlich sein könnten. Dies ist möglicherweise auf die Reaktivierung des Herpesvirus in primären hämatopoetischen Zellen, wie z. B. denen im Knochenmark, zurückzuführen.



Folie 18 Um zu verstehen, was diese zirkulierenden Immunglobuline bei ME-Patienten mit unseren Zellen anstellen können, haben wir begonnen, Immunglobuline aus Patienten- und Kontrollseren zu reinigen. Wir haben dafür eine biochemische Pipeline eingerichtet und bauen in unserem Labor eine Art Immunglobulin-Biobank auf. Stefan, ein sehr effizienter Doktorand in meiner Gruppe, entwickelt diese Pipeline. Bisher hat er IgG aus 41 ME/CFS-, 16 langen COVID-, 40 gesunden Kontroll- und 11 Multiple-Sklerose-Seren gereinigt. Dieses Projekt wurde durch die großzügige Unterstützung von ME Research UK und dem Gordon Parish Charitable Trust ermöglicht. Später wurde ein Teil dieser Arbeit auch durch Mittel des BMBF, Deutschland, ergänzt.

Folie 19 Als wir Immunglobuline von ME/CFS-Patienten gesunden Zellen aussetzten, beobachteten wir einen dramatischen Zusammenbruch des mitochondrialen Netzwerks, der nicht nur durch konfokale Mikroskopie, sondern auch durch die Messung der Abnahme der Proteinmengen einiger mitochondrialer Proteine wie Mitofusin 1 (Mfn1) und Mito PLD (PLD6) quantifiziert werden konnte, die normalerweise dazu beitragen, die Mitochondrien fusioniert und gesund zu halten. Dieser Phänotyp war in primären menschlichen Endothelzellen sehr ausgeprägt.

Folie 20 Schließlich möchte ich meine Präsentation mit einem provokativen Gedanken abschließen. All diese Daten aus unserer eigenen Arbeit und von anderen zeigen, dass ME/CFS-Patienten oder Long-COVID-Patienten möglicherweise einige Antikörper haben, die in höherer Menge im Blut vorhanden sind und einige der Krankheitsbilder verursachen können.

Aber denken Sie einmal über die potenzielle andere Seite der Geschichte nach. Was, wenn es an bestimmten Antikörpern oder den Antigenen fehlt, die an die Antikörper gebunden werden? Aufgrund dieser fehlenden Komponenten ist entweder das Antigen oder der Antikörper nicht in der Lage, seine Aufgabe zu erfüllen, und das könnte die Ursache der Krankheit oder der mitochondrialen Fragmentierung sein.

Beide Konzepte haben völlig unterschiedliche Konsequenzen. Die gesamte Behandlungsstrategie würde anders aussehen. Das allgemeine Verständnis, dass bei Patienten eine Erhöhung bestimmter Antikörper im Blut vorliegt, deutet darauf hin, dass man diese Antikörper entfernen sollte. Wenn jedoch spezifische Komponenten des Immunglobulins im Blut der Patienten fehlen, wäre die einzige sinnvolle Behandlungsweise, diese Komponente ins Blut zuzuführen und nicht, sie zu entfernen.

Folie 21 Wir haben kürzlich mit XXXX aus Spanien zusammengearbeitet, um diese IgG auf dem Muscle-on-a-Chip-Modell zu testen. Muscle-on-a-Chip ist ein einzigartiges primäres 3D-Gewebemodell, bei dem ein winziges Stück Muskel auf einer Platte gezüchtet wird, das auf Veränderungen in Struktur und Funktion durch beliebige extrazelluläre Stimuli untersucht werden kann. Wir setzen dieses Muskelgewebe IgG von ME- und Kontrollpatienten aus, um die mitochondriale Funktion, Glykolyse, Atmung usw. zu untersuchen.

Folie 22 Ich möchte meinen Mitarbeitern und Geldgebern für ihre Unterstützung danken. Es ist herzerwärmend zu sehen, wie unsere Arbeit von der Gemeinschaft unterstützt wird. Wir haben uns auf einige der Hauptmerkmale der Krankheit konzentriert und die molekularen Mechanismen hinter diesen Merkmalen entschlüsselt. Unsere Arbeit unterscheidet sich typischerweise von klinischen Studien. Wir sind durch die finanziellen Mittel und die Unterstützung aus allen möglichen bürokratischen Quellen eingeschränkt. Deshalb arbeiten wir langsam, aber zielstrebig als alle anderen. Wir haben ein Team von Wissenschaftlern aufgebaut, die Vollzeit daran arbeiten, verschiedene Fragen auf dem Gebiet von ME/CFS zu lösen.

Ich danke Ihnen für Ihre Geduld. Ich bin gerne bereit, diese Arbeit in der Pause ausführlicher mit Ihnen zu besprechen. Aber wenn Sie schnelle Fragen haben, lassen Sie mich sie jetzt beantworten.

