

MECVS onderzoeksvisie



Voor MECVS



MECVS



17 - 65 miljoen

Dr. Rogier Louwen

Afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten

Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, Nederland

Achtergrond

- Onderzoekservaring Louwen
- Contact met MECVS
- MECVS onderzoeksvisie

Onderzoekservaring

- 1999 - 2000 The Scripps Research Institute, CA, USA. Antilichaam expressie en structuur opheldering (NMR)
- 2000 - 2004 gewerkt aan gentherapie voor de ziekte Crigler-Najjar. (van der Wegen et al., Mol Therapy, 2006)
- 2004 - 2012 Ziekteverwekkers en de post-infectieuze complicatie Guillain-Barré Syndroom (Louwen et al., Infection and Immunity 2008, 2012)
- 2012 - heden CRISPR-Cas9, diagnostiek en therapie (Saha et al., Science Advances, 2020)

Ziekteverwerkers en het Guillain-Barré Syndroom

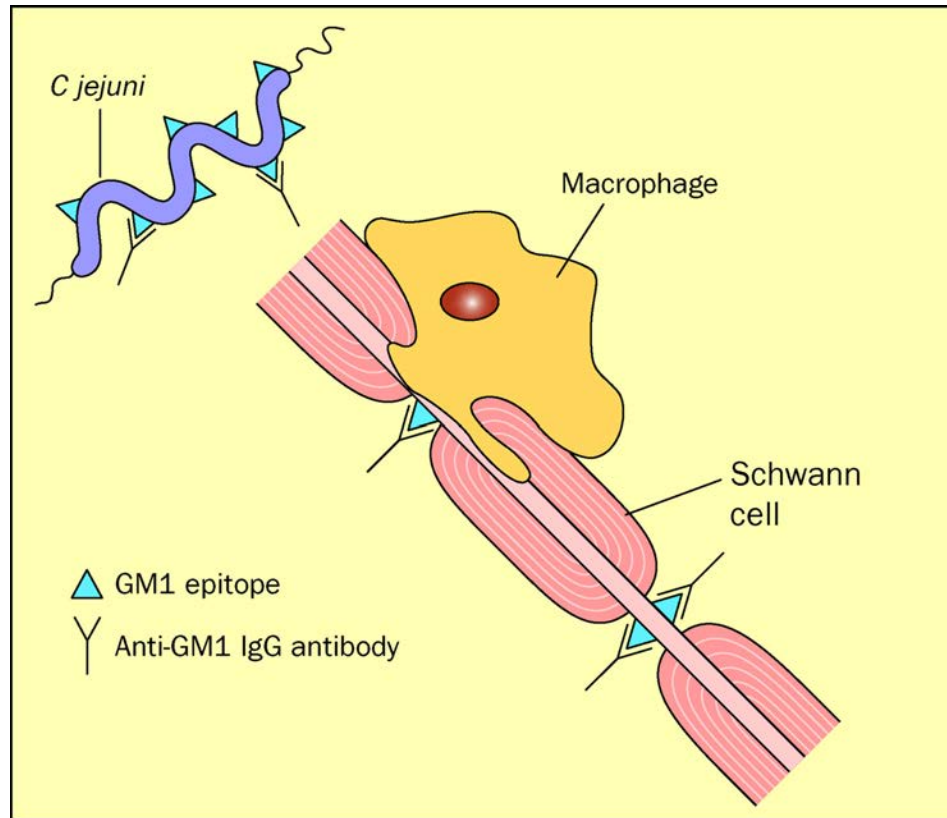
Influenza
Campylobacter jejuni
Mycoplasma pneumoniae
Brucella spp
Enterovirus
Denguevirus
HIV
Operatie

Zikavirus
Haemophilus influenzae
Rickettsia spp
Helicobacter pylori
CMV
HHV
Chikungunya virus
Trauma

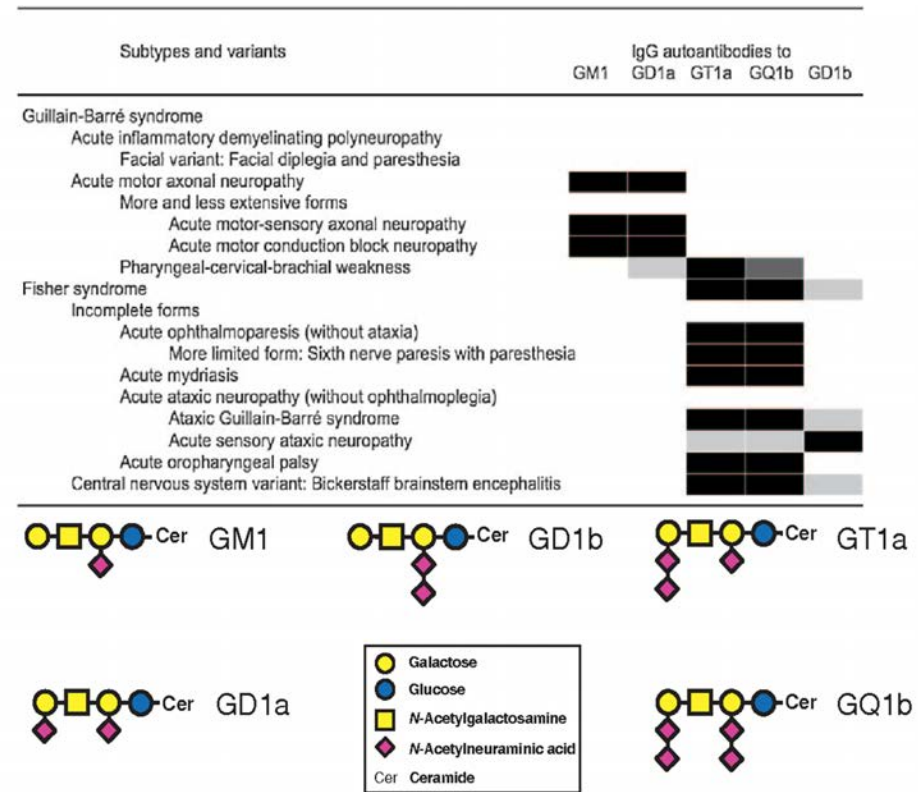
Zikavirus
Eppstein-barr
Salmonella spp
Francisella tularensis
Sars-Cov2
Hepatitis
Vaccine
Unknown



Antilichaam response

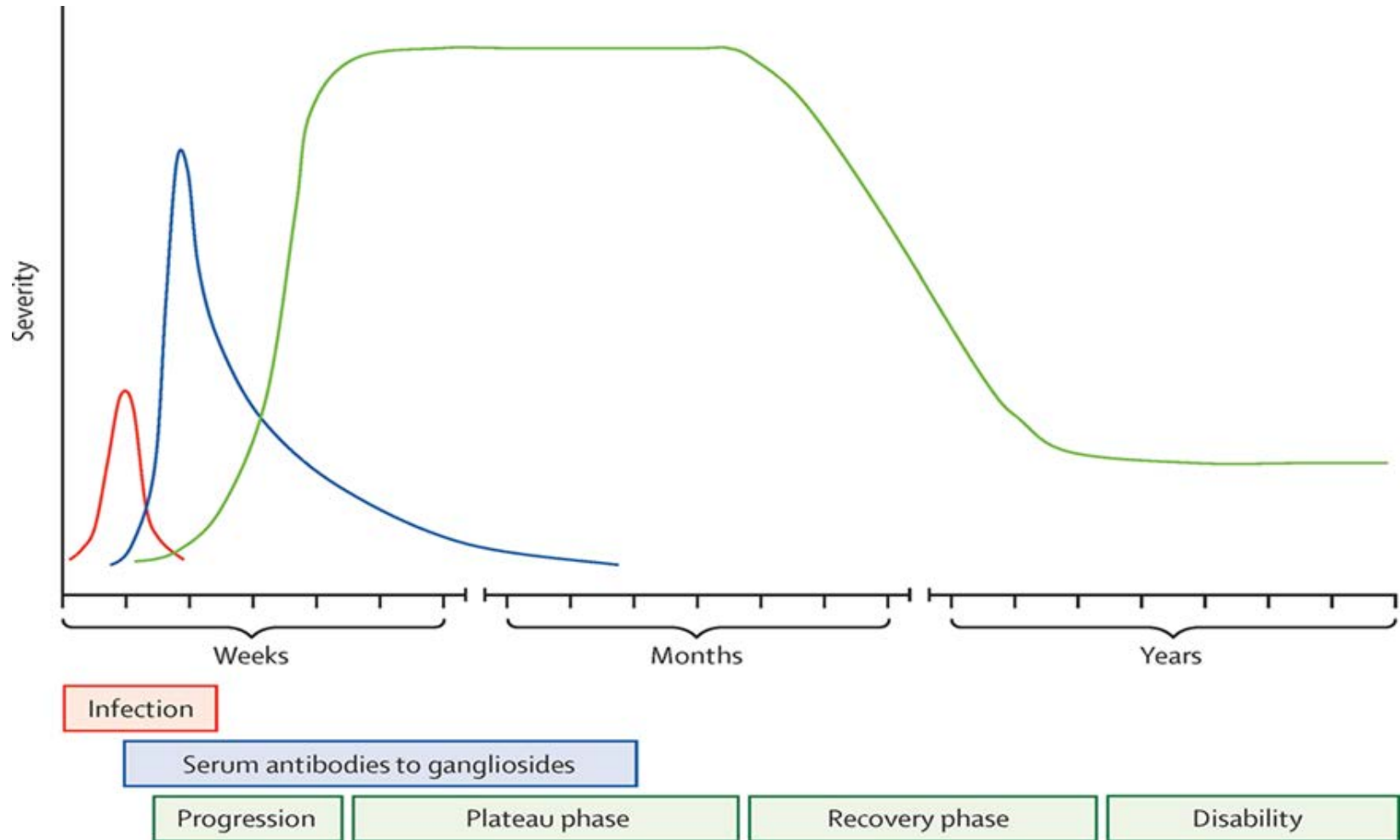


(Yuki et al., Lancet, 2001)

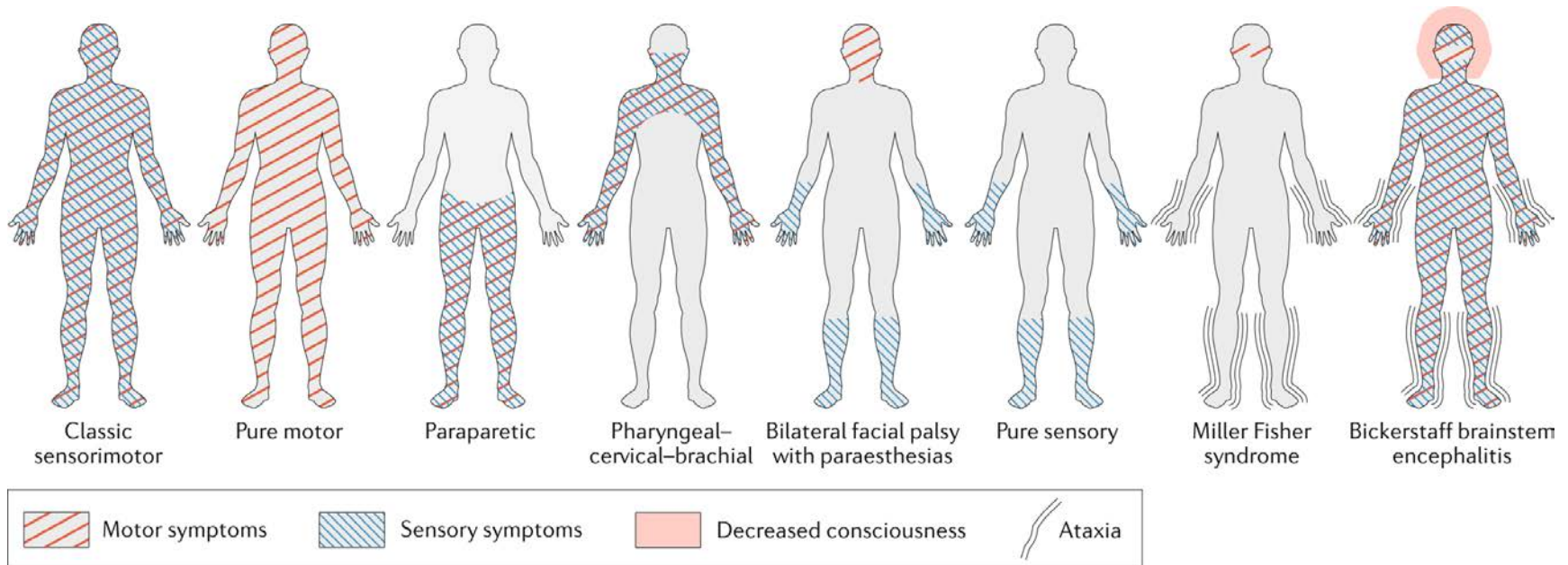


(Yuki et al., N Engl J Med, 2012)

Antilichaam response en het Guillain-Barré Syndroom



Uitingsvormen van het Guillain-Barré Syndroom



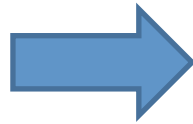
Guillain-Barré Syndroom is lastig te diagnostiseren en wordt vaak gemist

Cognitieve problemen, beweging en gevoelsproblemen, pijn, extreme vermoeidheid!

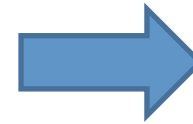
Uitzicht op herstel 95% geneest, echter 5% blijft restverschijnselen houden

Contact met MECVS

In 2013 werd mijn vrouw ziek de week voor onze zomervakantie, hoge koorts, hoofdpijn, spierpijn, virale infectie?



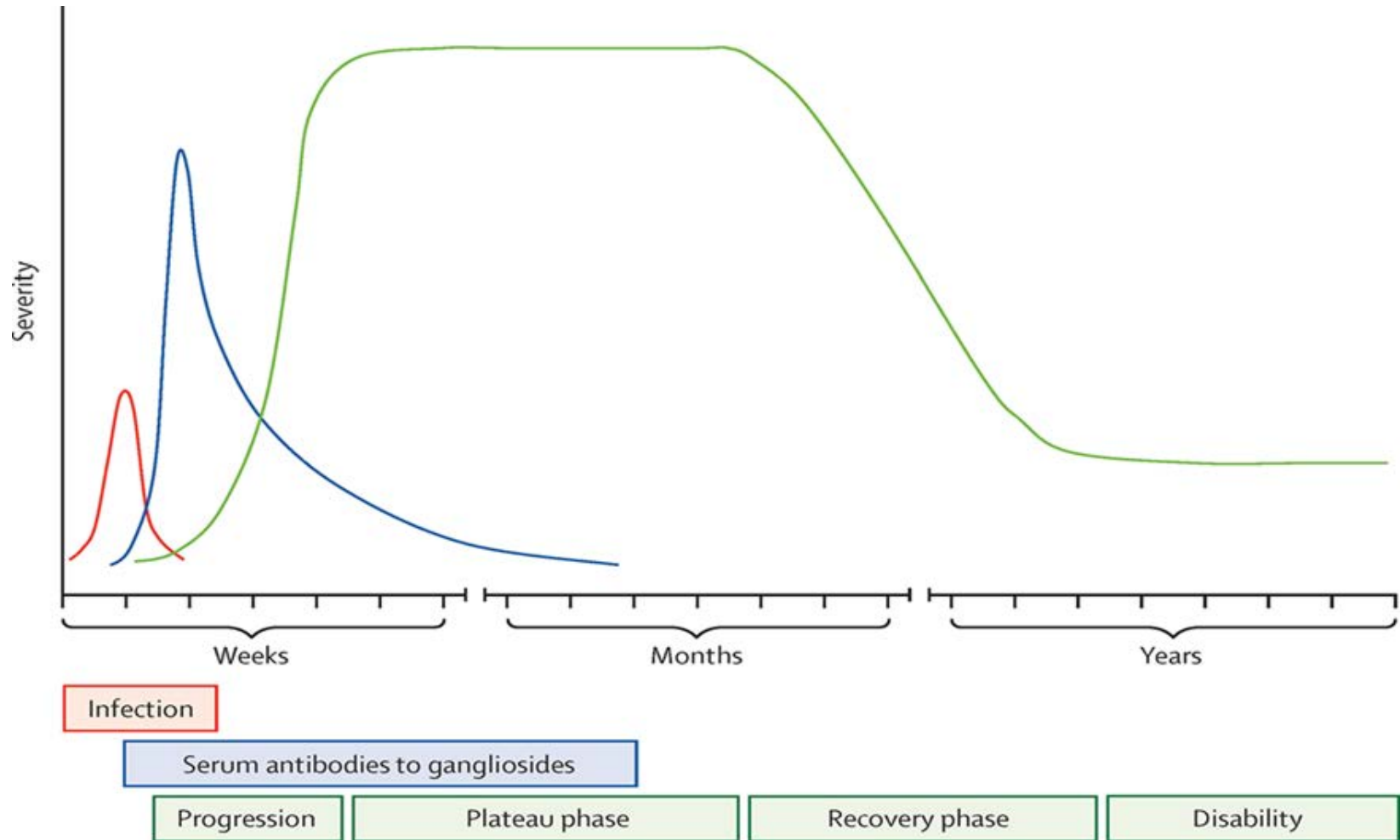
2 weken zomervakantie



Myalgische Encefalomyelitis

Cognitieve problemen, ademhalingsproblemen, hartslag en bloeddruk problemen, verhoogde temperatuur, hormoonproblemen, beweging en gevoelsproblemen, spierpijn, extreme vermoeidheid, inspanningsintolerantie!

Mimicking de Guillain-Barré antilichaam response?



MECVS uitbraken



Pathogens

Shigella, Salmonella, Stafylokokken, Streptokokken, Corynebacterium diphtheriae, Bordetella pertusis SARS-COV2, CMV, HHV, HIV, HTLV, Epstein Barr, Ross river virus, Coxiella burnetii, Varicella Zoster virus, Mycoplasma spp, Coxsackie B virus, Rubella virus, Adenovirus, enteroviruses, XMRV virus, Influenza, Giardia, **Operatie/Trauma/Vaccine**

Eerste beschreven uitbraak in 1934 onstond na toediening profylactisch serum tegen polio.

Grote uitbraken suggereren aan de hand van klinische data 1 veroorzaker.

Rust en intensieve zorg bevorderde genezing (70 – 90% gedeeltelijk tot volledig herstel)
(Louwen et al., in preparation) (Levine et al., Clinical infectious diseases 1994)

Klinisch beeld



Lymfeklieren opgezet



Verhoging



Myalgie



Spierszwakte/zenuw



Extreme vermoeidheid



Hoofdpijn/duizeligheid



keelontsteking



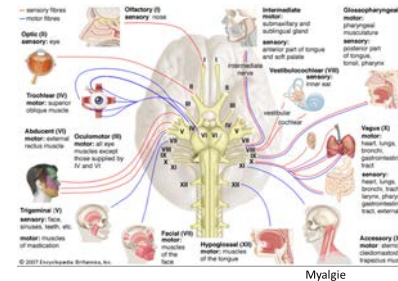
Inspannings intolerantie



Diarree/overgeven



Cognitieve problemen



Craniale zenuwen



Menstruatie

MECVS groepen

- Twee hoofdgroepen onder te verdelen in 4 sub-groepen

Uitbraken 1960 - 1980

- Neuropsychologische veranderingen (hersenen en gedrag) (niveau I), extreme vermoeidheid, inspanningsintolerantie
- Gevoelsproblemen via de huid en cognitieve neuropsychologische veranderingen, plus niveau I (niveau II)

Uitbraken 1930 - 1950

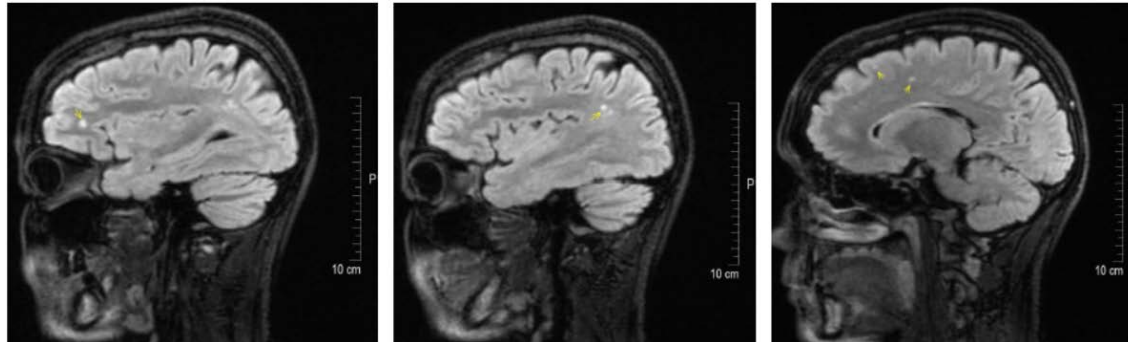
- Spierzwakte, plus niveau I en II (niveau III)
- Craniale zenuw en perifere zenuw problematiek, plus niveau I, II en III

Immuun bevindingen

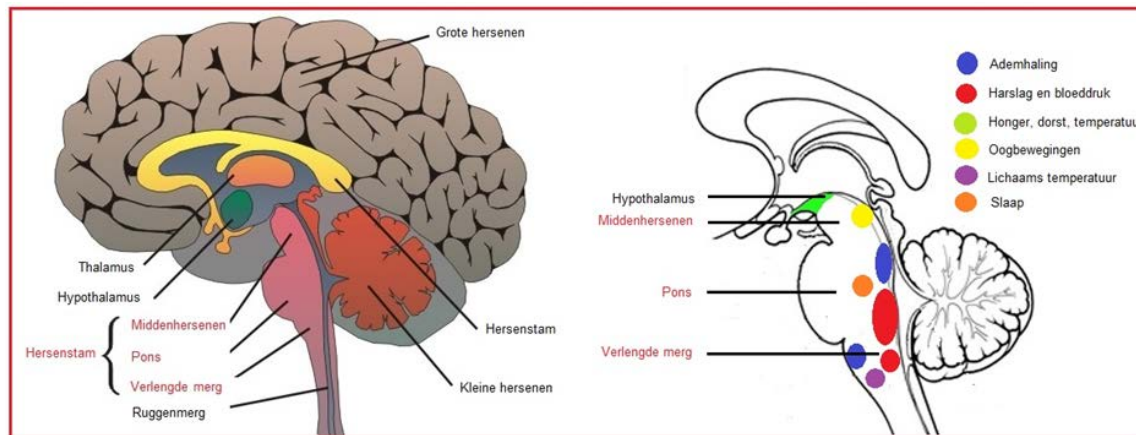
- Lage bezinking (0-2mm per uur),
- (Microscopische) afwijkingen rode bloedcellen
- Afwijkingen in NKT, B-cellen en abnormale ratio's van helper-surpressor T-cellen (Chronische infectie of lekkende darm?)
- Antinucleaire antistoffen zijn verhoogd
- Auto-antilichamen, die ook gevonden zijn in GBS patiënten

Zenuwstelsel

- Ziekte is van patiënten overdraagbaar op apen. Schade aan de zenuwcellen, vooral dorsal root ganglia. Post-mortem ook gevonden bij patiënten



MRI



PET/CT

Kanker risico bij MECVS

- Non-Hodgkin lymfoom, B cell lymfoom, marginale zone lymfoom
- Primaire hersentumoren, alvleesklier, nier, borst, mond, neus en keelkanker??
- Gelijkenis tussen MECVS en kanker wordt door sommige bediscussieerd
- Bij kanker steeds meer bewijs voor tumor specifieke infecties, ook in het bloed.

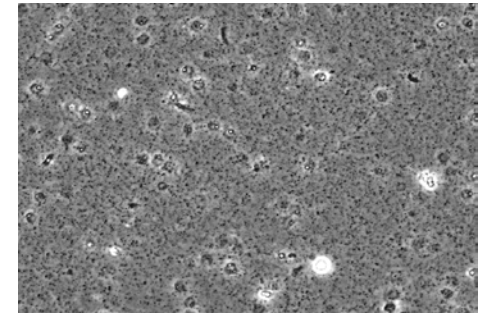
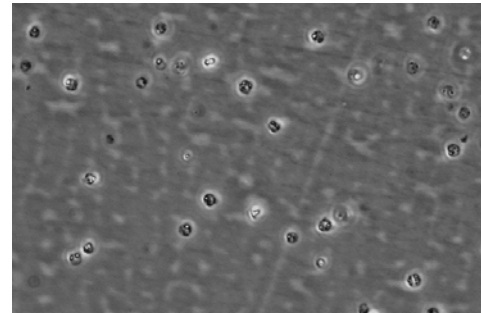
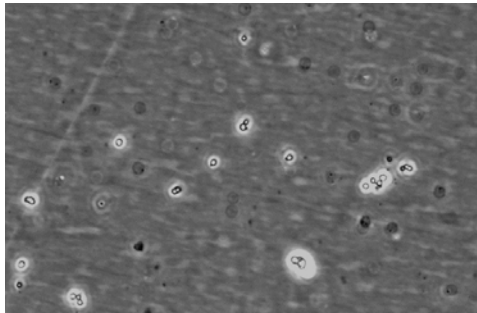
Afwijkende bacterie in bloed MECVS patiënten

+ antibiotica

+ antibiotica

- antibiotica

MECVS

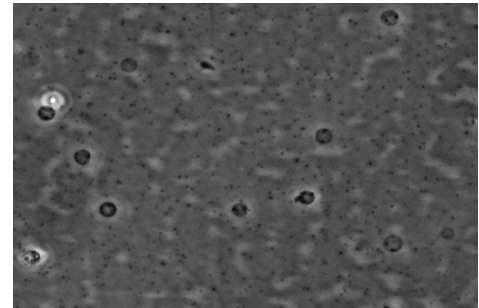
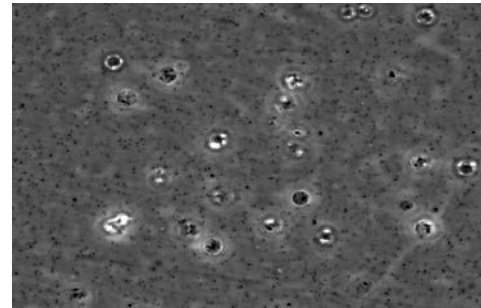
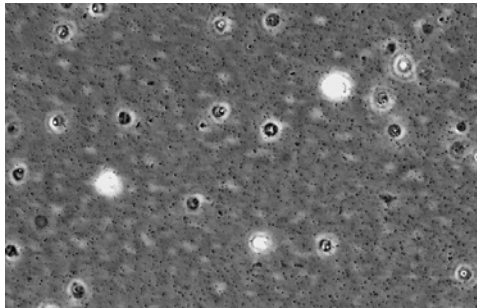


+ antibiotica

+ antibiotica

+ antibiotica

Controles



Kweek 5 - 6 wkn vloeibaar

MECVS onderzoeksvisie

- Pathogen hunt/microbioom onderzoek
- Auto-antilichaam screening (moleculaire mimicry)
- Neurologische schade (MRI, PET/CT Scans, biopten, post-mortem)
- Multi-omics approach
- Microbiologie, Immunologie, Neurologie, Endocrinology, Bioinformatica

Samenwerkingen



Medical Microbiology and Infectious Diseases, Erasmus MC

Prof. Annelies Verbon
Prof. Hubert Endtz
PhD. student Chinmoy Saha

Proteomics, Erasmus MC

Dr. Jeroen Demmers

Protein Mass Spectrometry Group, TU Delft

Dr. Martin Pabst

OIC, Erasmus MC

Dr. Gert-Jan Kremers
Dr. Gert van Cappellen

Postgraduate school Molecular Medicine, Erasmus MC

Dr. F.L. (Frank) van Vliet
Dr. Jan Nouwen

Bioinformatics, Erasmus MC

Prof. Peter van der Spek
Dr. Andrew Stubbs
Dr. Wilfred van Ijcken
Dr. Rutger Brouwer

Host-Microbe Interactomics, Wageningen University, The Netherlands

Dr. Peter van Baarlen

Microbiology, Wageningen University, The Netherlands

Prof. John van der Oost

Urology, Erasmus MC

Prof. Guido Jenster
Dr. Harmen van der Werken
PhD student Job van Riet

Genetica, Erasmus MC

Prof. Dik van Gent
PhD student Serena Bruens

Research Center for Infectious Diseases, Wurzburg University, Germany

Dr. Gaurav Dugar

Institute of food research, Norwich, United kingdom

Dr. Arnoud van Vliet
Dr. Duncan Gashkin

Emory university, Atlanta, USA

Dr. David Weiss

r.louwen@erasmusmc.nl
+31-(0)65003163

