

Wat is de oorzaak van MS?

De exacte oorzaak van MS is onbekend. Veel verschillende factoren brengen een verhoogd risico op de ziekte met zich mee. Zo zijn er genetische factoren beschreven die de kans op het krijgen van MS verhogen, maar ook veel omgevingsfactoren. Denk hierbij aan voeding- en leefstijlgewoontes en een tekort aan vitamine D. Ook virussen kunnen het risico op MS verhogen. Het Epstein-Barrvirus (EBV) ligt al meer dan 15 jaar onder de loep in MS-onderzoek en er is overtuigend bewijs dat dit virus een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van de ziekte. Het is belangrijk om te benoemen dat MS zich enkel zal manifesteren wanneer er een combinatie van risicofactoren aanwezig is en dat dus het hebben van één enkele risicofactor niet volstaat voor de ontwikkeling van MS.

Wat is EBV?

EBV is een humaan herpesvirus en meer dan 90% van de wereldbevolking raakt ooit besmet¹. Dit virus wordt voornamelijk overgedragen via speeksel en het is daarom dat het de bijnaam 'the kissing disease' heeft gekregen. Na besmetting zal het virus voornamelijk de B-cellen, een type immuuncel, infecteren en zal het daar levenslang aanwezig zijn. In de meeste gevallen verloopt de infectie zonder klachten en zal na de zogenoemde lytische infectie (het moment waarop het virus nog actief is) snel geklaard worden door het immuunsysteem en zal het virus in een latente vorm in de B-cellen achter blijven. Wanneer het virus latent is, is het niet actief maar kan in bepaalde omstandigheden - bijvoorbeeld bij een verzwakking van het immuunsysteem - terug geactiveerd worden. Niet alle geïnficeerden met EBV zullen symptoomvrij blijven. De leeftijd waarop iemand voor het eerst wordt blootgesteld aan EBV speelt in dit kader een belangrijke rol. Jonge kinderen zullen niet veel klachten ontwikkelen wanneer zij geïnficeerd raken, maar vanaf een adolescente leeftijd neemt de kans op klachten toe. Een van de voornaamste consequenties van een EBV-infectie op latere leeftijd is klierkoorts/de ziekte van Pfeiffer (de medische term voor deze aandoening is mononucleosis infectiosa). Deze aandoening wordt gekenmerkt door symptomen als vermoeidheid, keelpijn, koorts en opgezette klieren. Daarnaast kan EBV ook leiden tot diverse soorten kankers, of beter gezegd, het risico op diverse soorten kankers verhogen².

Recent onderzoek naar EBV in MS

Tot voorkort bestond de overtuiging dat EBV de kans op MS 4 tot 5 keer groter maakte³. Een recent onderzoek van Harvard-professor Alberto Ascherio en zijn team heeft echter aangetoond dat dit risico veel hoger ligt, namelijk 32 keer meer kans⁴. In een grootschalig onderzoek hebben de onderzoekers het bloed van meer dan 10 miljoen Amerikaanse soldaten onderzocht. Simpel uitgelegd, alle militairen die tijdens hun dienstverband MS ontwikkelden bleken vooraf EBV te hebben opgelopen. Hierop was één uitzondering van de 955 militairen die MS hadden ontwikkeld. Ook hebben ze gekeken wat het risico van andere virussen was op de ontwikkeling van MS, maar geen enkele verhoogde het risico op MS. Daarnaast was een bekende biomarker voor axonale schade (een vorm van hersenschade) enkel verhoogd onder de militairen die EBV hadden opgelopen. In een ander recent Duits onderzoek werd ook aangetoond dat in een groot cohort alle 901 MS-patiënten antilichamen tegen EBV hadden⁵.

Ondanks het feit dat de meeste EBV-infecties zonder klachten verlopen, beïnvloedt het wel het immuunsysteem. Hóe EBV het risico op MS verhoogt, is onbekend. Er zijn verschillende hypothesen voorgesteld die een mogelijk mechanisme beschrijven en in veel daarvan spelen de eerder genoemde B-cellen een rol, maar hier is nog niks van bewezen^{6,7}.

Vaccinatie

Wanneer verder onderzoek kan aantonen dat het oplopen van een EBV-infectie een noodzakelijke voorwaarde is om MS te ontwikkelen, dan zou dat betekenen dat veel gevallen van MS de wereld uitgeholpen kunnen worden door de infectie met EBV tegen te gaan. Een mogelijkheid om deze infectie tegen te gaan is vaccinatie. Dit zou niet alleen kunnen helpen bij het tegengaan van MS, maar ook bij het voorkomen van kanker dat geassocieerd is met EBV. Tot op het moment van vandaag is er nog geen vaccin beschikbaar tegen EBV. Er zijn veel klinische studies verricht met het oog op het ontwikkelen van diverse soorten EBV-vaccinaties, maar geen enkele heeft de eindstreep gehaald. Momenteel is het bedrijf Moderna bezig met onderzoek naar een mRNA-vaccin⁸, het type dat we allen kennen van de COVID-19 vaccinaties, maar het is nog te vroeg om te zeggen of deze daadwerkelijk zullen werken. Als er een daadwerkelijk vaccin tegen EBV komt, zal het nog decennia duren voordat er geconcludeerd kan worden of dit dan ook echt MS tegen zal gaan. Ook blijft het dan de vraag of iedereen dit vaccin zou moeten krijgen of enkel mensen met een verhoogd risico, denk aan familieleden van MS-patiënten die genetische risicofactoren met zich mee dragen.

Vrijwel iedereen die MS heeft draagt het EBV virus al met zich mee en dus zal vaccinatie deze personen niet kunnen helpen. Therapieën die gericht zijn op EBV zouden wel gunstig kunnen zijn om zo alsnog de negatieve effecten die EBV op MS heeft te kunnen verminderen. Momenteel loopt er een onderzoek naar een immunotherapie waarbij een bepaald type immuuncel, dat normaal gesproken EBV-geïnfecteerde B-cellen zou moeten uitschakelen, uit een MS-patiënt wordt gehaald, buiten het lichaam wordt gemanipuleerd en terug toegediend aan de patiënt om zo beter EBV-geïnfecteerde B-cellen te kunnen aanvallen⁹. Een gedeelte van de MS-patiënten merkten een vooruitgang na behandeling met deze therapie en het bleek veilig te zijn zonder bijwerkingen tot tenminste drie jaar na behandeling¹⁰. Echter, deze therapie is vooralsnog alleen getest in een kleinschalige studie met maar 13 progressieve MS-patiënten. Verder onderzoek zal nodig zijn om de effectiviteit en veiligheid van de therapie grondiger te testen. Daarnaast is meer onderzoek nodig om ook andere manieren te bestuderen om EBV uit te schakelen indien blijkt dat MS-patiënten hier voordeel uit halen.

Conclusie

Volgens Professor Ascherio toont dit onderzoek aan dat EBV aangewezen kan worden als oorzaak van MS. Echter, dit betekent niet dat iedereen die EBV oploopt, MS zal ontwikkelen. Deze studie kan beter geïnterpreteerd worden als dat iemand die geen EBV heeft een zeer lage kans heeft op de ontwikkeling van MS. Daarnaast hangt de ontwikkeling van de ziekte MS altijd af van een combinatie van meerdere risicofactoren en niet enkel van een EBV infectie.

1. Cesarman E. Gammaherpesviruses and lymphoproliferative disorders. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:349-72.
2. Ko Y-H. EBV and human cancer. *Exp Mol Med.* 2015;47(1):e130-e.
3. Almohmeed YH, Avenell A, Aucott L, Vickers MA. Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein Barr virus and multiple sclerosis. *PLoS One.* 2013;8(4):e61110.
4. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science.* 2022;375(6578):296-301.
5. Abrahamyan S, Eberspächer B, Hoshi M-M, Aly L, Luessi F, Groppa S, et al. Complete Epstein-Barr virus seropositivity in a large cohort of patients with early multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(7):681-6.

6. Laurence M, Benito-León J. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: Updating Pender's hypothesis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;16:8-14.
7. Pender MP. The essential role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Neuroscientist*. 2011;17(4):351-67.
8. Priyan V. Moderna doses first subject in Phase I EBV vaccine trial 2022 [Available from: <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/moderna-ebv-vaccine-trial/>].
9. Pender MP, Csurhes PA, Smith C, Douglas NL, Neller MA, Matthews KK, et al. Epstein-Barr virus-specific T cell therapy for progressive multiple sclerosis. *JCI insight*. 2018;3(22):e124714.
10. Ioannides ZA, Csurhes PA, Douglas NL, Mackenroth G, Swayne A, Thompson KM, et al. Sustained Clinical Improvement in a Subset of Patients With Progressive Multiple Sclerosis Treated With Epstein–Barr Virus-Specific T Cell Therapy. *Frontiers in Neurology*. 2021;12.