

## CYTOKINES

Griepvirussen kunnen op verschillende manieren tot de dood leiden. Ze gebruiken lichaamscellen om zich te vermeerderen en bij dit proces gaan de geïnfecteerde cellen te gronde. Wanneer dit proces binnen enkele dagen tot door het immuunsysteem tot staan gebracht wordt, heeft dit op zich geen ernstige gevolgen. Een klein aantal van de door griep geïnfecteerde personen overlijdt doordat bijvoorbeeld de hartspier wordt aangetast door het griepvirus, maar de meesten sterfgevallen ontstaan niet door het griepvirus zelf, maar doordat door de griep beschadigd slijmvlies geïnfecteerd wordt door (meestal) een bacterie, de zogenaamde secundaire infectie. Bijvoorbeeld door een pneumococ, een stafylokok of een streptokok, die bij gezonde personen geen kans zou maken.

De sterfgevallen bij de vogelgriep in 2006 hadden echter een andere oorzaak. Die ziekte verliep zo snel dat een secundaire infectie niet eens aan bod kwam. Onderzoek suggereert dat het immuunsysteem door dit H5N1-virus overgestimuleerd wordt en het lichaam zichzelf doodt bij de poging de infectie te verwijderen. Wetenschappelijker en dus minder poëtisch gezegd, wordt door deze immuunstimulatie een extreem grote hoeveelheid cytokinen, een bepaald soort immuunmediatoren, vrijgemaakt, waardoor het longweefsel dodelijk beschadigd raakt.

Een deel van de slachtoffers van de Spaanse griep overleed waarschijnlijk ook op deze manier, zoals bijvoorbeeld die vier dames die de hele nacht aan het kaarten waren en waarvan er de volgende morgen drie overleden waren. Ik weet dat ik nogal dramatisch uit kan pakken. Het waren alleen jonge gezonde mensen waar de ziekte een dergelijk verloop had. Bij de huidige Mexicaanse A/H1N1 varkensgriep doet het verschijnsel zich ook soms voor.

<http://www.med-owl.com/health/H5N1-Virus-Therapy.html>

### **Cytokinstormen en inflammatoire cascades - Algemene concepten**

Bij veel ziekten, waaronder H5N1 bij mensen (de vogelgriep uit 2006), wordt een cytokinestorm in gang gezet [getriggered], opgeroepen, door de infectie. Cytokines zijn hormonen die het immuunsysteem reguleren. Cytokines kunnen, wanneer ze op het juiste tijdstip in de juiste hoeveelheden worden vrijgemaakt, infecties helpen bestrijden en processen door het hele lichaam reguleren. Maar veel cytokines zijn inflammatoir en beschadigend voor het lichaam indien aanwezig in de te hoge niveaus, of te lang.

De term cytokinestorm is een algemene aanduiding voor de (Engelse) term 'hypercytokinemia'. Sommige personen maken bezwaar tegen het gebruik van de term cytokinestorm, daar het weergegelateerde beelden met zich meedraagt die misschien niet van toepassing zijn op hypercytokinemie. Maar hoe het ook genoemd wordt, dit fenomeen is een type inflammatoire cascade.

Eén type inflammatoire cascade die bekend is bij veel mensen is hooikoorts. Bij hooikoorts komen de pollen het lichaam binnen via de sinussen, longen [eigenlijk het slijmvlies van de bronchiën] en ogen. Het immuunsysteem herkent dat deze eiwitten geen deel van het zelf zijn en het schakelt de verdedigingsmechanismen in. Er wordt histamine vrijgemaakt, stikstofdioxide geproduceerd en antilichamen geproduceerd. De ontsteking en collaterale

schade voor het lichaam zijn veel groter dan de door een beetje pollen gevormde dreiging. Maar het immuunsysteem herkent niet altijd de werkelijke omvang van het gevaar en kan overreageren.

Inflammatoire cascades hebben te maken met positieve feedback [terugkoppeling] - de aanvankelijke verandering heeft de neiging zichzelf te versterken. Zoals een kleine verstoring in een sneeuwveld die verandert in een lawine, heeft het vrijkomen van histamine of cytokines de neiging om het vrijmaken van meer histamine of cytokines in gang te zetten. Het wrijven van de ogen wanneer iemand een allergie heeft is nog een voorbeeld van positieve feedback bij een inflammatoire cascade - de aanvankelijke irritatie wordt erger gemaakt door te wrijven, wat leidt tot meer vrijmaken van histamine en andere inflammatoire verbindingen, meer roodheid en mogelijk lichamelijke schade voor gevoelige weefsels naarmate het proces "spiraalsgewijs stijgt".

Veel inflammatoire cascades bevatten zelfbeperkende componenten - het vrijmaken van een inflammatoire stof leidt dikwijls tot de productie van zowel inflammatoire als anti-inflammatoire verbindingen. Maar naarmate microben evolueren, beginnen ze soms een mengsel van toxines te produceren dat interfereert met de controlemechanismen van het immuunsysteem. Dit schijnt het geval te zijn bij de dodelijke stammen van vogelgriep. Het H5N1-virus [uit 2006] is niet alleen gedeeltelijk resistent tegen de cytokines die betrokken zijn bij het bestrijden van virussen, maar het vermindert ook de productie van anti-inflammatoire cytokines - in wezen verhoogt het de versneller terwijl het de remmen verzwakt en het immuunsysteem wordt onbeheersbaar en 'crasht'.

### **De cytokinestorm bij H5N1-infectie**

Het cytokine dat het meest verbreid door het publiek wordt erkend is Interferon (er bestaan in feite verscheidene interferonen, maar ze worden door de meeste mensen op een hoop gegooid). Toen interferon voor het eerst ontdekt en gesynthetiseerd werd door biotechnologie te gebruiken, dachten velen dat het de (afdoende) remedie voor kanker en veel virale infecties zou zijn. Interferon is nuttig gebleken bij het behandelen van enige typen van deze ziekten, maar het is geen panacee. Eén oorzaak waarom interferon niet een magische remedie is, is dat het slechts één boodschapper is in een immuunsysteem dat ongelooflijk complex is. Hoewel een sterk middel nuttig kan zijn, vereist een volledige en gebalanceerde immuunrespons de gecoördineerde inspanning van veel cytokines met bizarre namen en afkortingen (IL-1beta, IL-2, RANTES, IL-4, IL-6, IL-10, TGF, TNF-alfa, etc.).

Bij H5N1-infectie zijn veel van de inflammatoire cytokines toegenomen en elk ervan heeft de neiging om de productie van de anderen te doen toenemen. De cytokines doen ook de productie van reactieve zuurstofverbindingen (vrije radicalen) toenemen wat de ontsteking bevordert.

Maar recent onderzoek suggereert dat één cytokine belangrijker is dan de anderen bij mensen die geïnfecteerd zijn met H5N1-vogelgriep: Tumor necrosis factor alpha (TNF-alfa).

### **TNF-alfa**

Niet verrassend kreeg TNF-alfa haar naam door de toegenomen niveaus van deze verbinding die voor het eerst werden gezien bij kankerpatiënten. TNF-alfa kan nuttig zijn bij

het bestrijden van kankersoorten, maar het wordt ook afgescheiden om vreemde indringers zoals bacteriën en virussen te bestrijden. TNF-alfa is één van de verbindingen die verantwoordelijk is voor het gewichtsverlies en het vermageren dat wordt gezien bij personen met kanker in vergevorderde stadia.

TNF-alfa is verhoogd bij auto-immuunziekten zoals reumatoïde artritis, psoriasis, ankyloserende spondylitis en de ziekte van Crohn. Overmatige TNF-alfa kan ook leiden tot schade van de lever, nieren en andere organen.

Terwijl type A influenza stammen zoals H1N1 of H3N2 leiden tot kleine of bescheiden toenames in cytokines, heeft men laten zien dat de H5N1-stam tot extreme verhoging van inflammatoire cytokines leidt, in het bijzonder TNF-alfa.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16051807?dopt=Abstract>

Ook belangrijk is de manier waarop TNF-alfa verhoogd wordt door het vogelgriepvirus; terwijl alle type-A virussen NF-kappa B stimuleren (dat TNF-alfa kan verhogen), blijkt het H5N1-virus ongewoon te zijn door te sterk de MAPK-pathway [MAPK-route] te stimuleren. Men heeft laten zien dat Het MAPK (mitogen activated protein kinase) systeem (in dit geval in het bijzonder het MAPK p38 systeem) verantwoordelijk is voor de cytokinestorm bij vogelgriep infecties, terwijl verbindingen die MAPK p38 inhiberen [remmen] tot duidelijke vermindering van TNF-alfa release bij geïnfecteerde cellen leiden.