

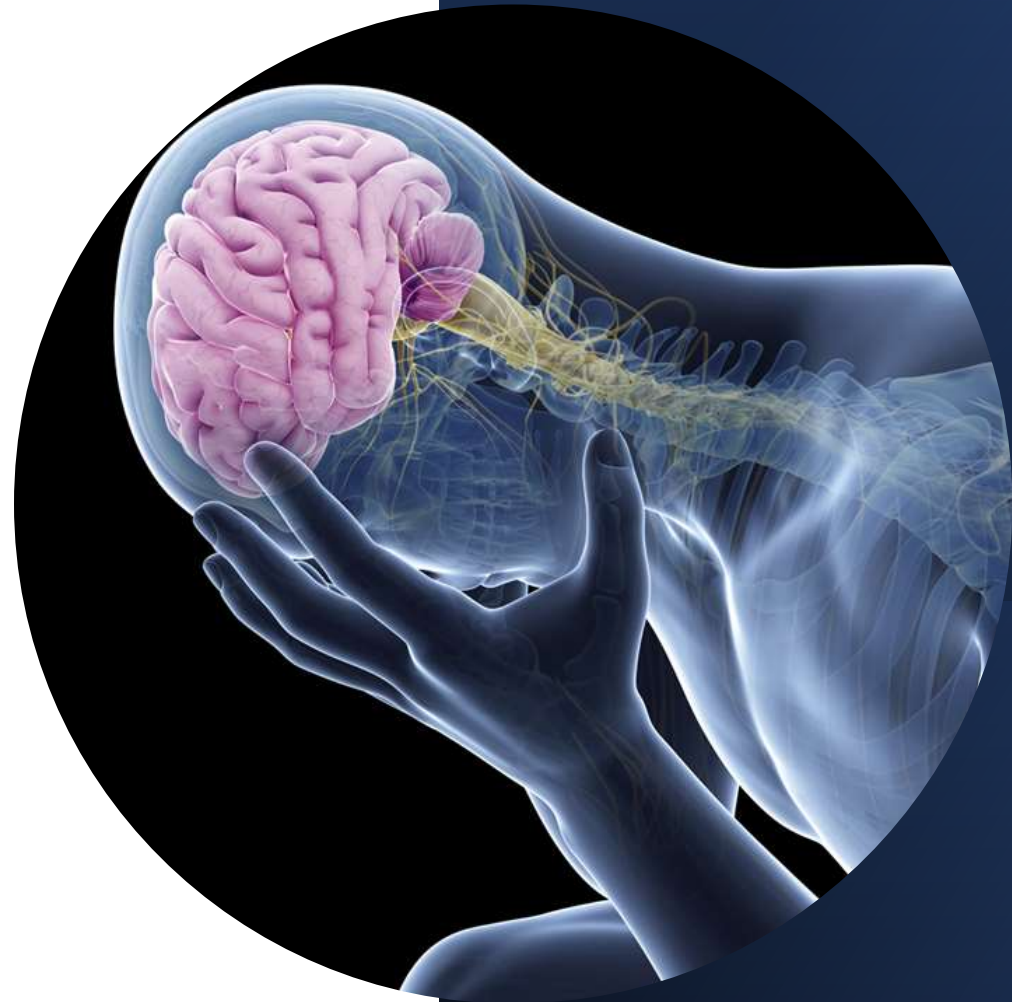
Chronický únavový syndróm a Long COVID19

*podobnosť čisto
náhodná?*

MUDr. J. Korytárová, PhD

Ambulancia klinickej imunológie a alergológie,

NAW n.o. Piešťany, 23.10.2024



Myalgická encefalomyelitída / chronický únavový sy

Grach SL. et al Mayo Clin Proc. 2023;98(10):1544-1551 n; doi.org/10.1016/j.mayocp.2023.07.032

Tate, W.P. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 5124. https://doi.org/10.3390/ijms24065124

- Myalgická encefalomyelitída/chronický únavový syndróm (ME/CFS) je **chronické neurologické ochorenie**, ktorému často predchádza **infekcia**.
- Je častý, vyčerpávajúci sy a má **v priemere nižšiu kvalitu života ako skleróza multiplex, chronické zlyhanie obličiek alebo kongestívne srdcové zlyhanie**.
- V poslednej dobe sa zvýšil záujem o ME/CFS z dôvodu jeho **výrazného prekrývania sa s post-COVID syndrómom (dlhý COVID alebo postakútne následky COVID)**, pričom niekoľko štúdií odhaduje, že polovica pacientov s post-COVID syndrómom spĺňa kritériá ME/CFS.
- **2023: celosvetovo až 50 miliónov s ME/CFS a možno 100 miliónov s dlhým COVID.**
- Zatiaľ čo presná príčina ME/CFS nie je známa, u ľudí s ME/CFS a post-COVID syndrómom sa zistila **dysfunkcia neurologického, imunologického, endokrínologického, kardiovaskulárneho a metabolického systému**.


Syndróm chronickej únavy / myalgická encefalomyelitída, je heterogénna a vyčerpávajúca multisystémová choroba

Kitami F. et al. *Scientificreports* 2020; 10:19933; doi.org/10.1038/s41598-020-77105-y

Amit Sapra; Priyanka Bhandari. *Chronic Fatigue Syndrome*. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557676/

Tate WP et al *Int J Mol Sci* 24(6):5124. DOI: [10.3390/ijms24065124](https://doi.org/10.3390/ijms24065124)

- Odhaduje sa, že asi **0,2 až 2,6 % populácie, z toho 75 % sú ženy**, je postihnutých ME/CFS **bez liečby**, čo má za následok depresiu, absenciu v práci a sociálnu izoláciu.
- Epidemiologické štúdie zistili **bimodálnu** distribúciu diagnózy **vo veku 10 až 19 a 30 až 39 rokov**.
- **U dospelých s ME/CFS sa príznaky mohli spočiatku objaviť v detstve, ustúpili a potom sa vrátili v dospelosti**.
- ME/CFS je diagnostikovaná na základe symptómov a v súčasnosti **neexistujú žiadne akceptované molekulárne diagnostické nástroje**.
- Odhaduje sa, že až **90 % ľudí s ME/CFS nie je diagnostikovaných a 29 % diagnostikovaných čakalo na presnú diagnózu 5 a viac rokov**.

Estrogen			Testosterone	
↓CD4/CD8 T-lymphocyte ratio ↑B-cell survival ↑Antibody release ↑TH2 ↑MHC-II			↑CD4/CD8 T-lymphocyte ratio ↓B-cell survival ↓Antibody release ↑TH1 ↓MHC-II	
Susceptible to:	Resistant to:	Susceptible to:	Resistant to:	
• Intracellular pathogens • Autoimmunity • Neoplasms	• Extracellular pathogens	• Extracellular pathogens	• Intracellular pathogens • Autoimmunity • Neoplasms	

Rizikové faktory

Tate WP et al 2024 Int J Mol Sci 24(6):5124. DOI: [10.3390/ijms24065124](https://doi.org/10.3390/ijms24065124)



- Vysokoškolsky vzdelané ženy majúce dve zamestnania (rodinu a svoju profesiu).
- Stres, náročné prekonávanie prekážok, neuskutočné ambície.
- Veľké operácie, tehotenstvo, pôrod, nevírusové ochorenia.
- Inhalačná potravinová, lieková alergia u $\frac{3}{4}$ chorých.
- Infekčná mononukleóza (až $\frac{1}{4}$ CFS) a ďalšie infekcie: EBV, HHV1, HHV2, HHV6, HHV7, CMV, coxackie, retrovírus...
- Relatívne dlhé zotavovanie sa z detských chorôb v anamnéze (70 % pacientov s ME/CFS).

Diagnostické kritériá IOM pre CFS z roku 2015

- Najmenej **sto symptómov pripisovaných ME/CFS** , ale väčšina z nich sa nenachádza u všetkých pacientov. Menší počet má väčšina pacientov s ME/CFS a používajú sa pri diagnostike.
- **Diagnóza chronického únavového syndrómu vyžaduje prítomnosť nasledujúcich 3 príznakov po dobu viac ako 6 mesiacov a intenzita symptómov by mala byť mierna alebo závažná aspoň 50 % času.**
- **Tri hlavné príznaky zahŕňajú:**
 - **Únava** - Výrazné zníženie alebo zhoršenie schopnosti pacienta venovať sa činnostiam, ktoré by si užívali pred nástupom choroby. Tento stav trvá viac ako šesť mesiacov a je spojené s novovzniknutou silnou únavou, ktorá nesúvisí s námahou a nie je zmiernená odpočinkom.
 - **Nevôľnosť po námahe** - Pacienti pociťujú zhoršenie symptómov a funkcií po vystavení fyzickým alebo psychickým stresorom, ktoré predtým dobre tolerovali.
 - **Neosviežujúci spánok** - pacienti sa po nočnom spánku cítia unavení.
- **Splnenie kritéria pre diagnózu vyžaduje tri vyššie uvedené príznaky plus jeden z ďalších nižšie uvedených symptómov.**
 - **Kognitívne poruchy** - Problémy s myšlienkovou alebo výkonnou funkciou zhoršené námahou, úsilím, stresom alebo časovým tlakom.
 - **Ortostatická intolerancia.** Príznaky sa môžu zlepšiť ľahnutím si alebo zdvihnutím končatín.

Myalgická encefalomyelitída / Syndróm chronickej únavy je heterogénna a vyčerpávajúca multisystémová choroba

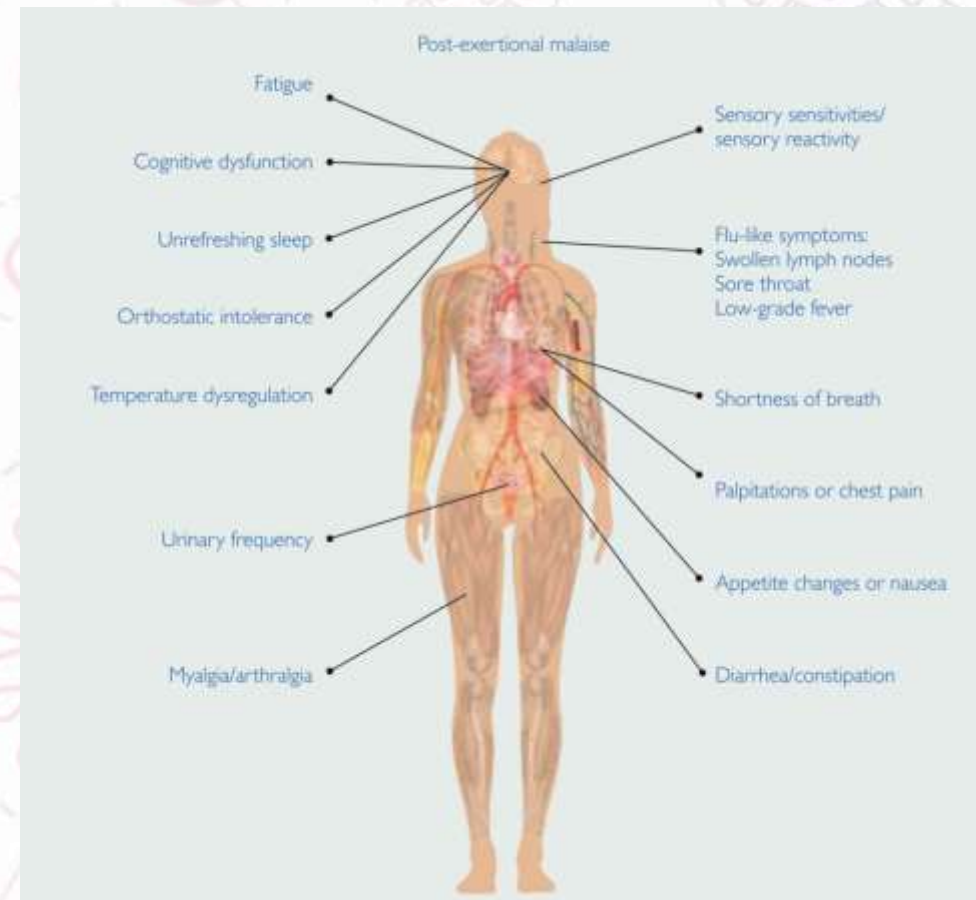
Kitami F. et al. Scientificreports 2020; 10:19933; doi.org/10.1038/s41598-020-77105-y

Amit Sapra; Priyanka Bhandari. Chronic Fatigue Syndrome. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557676/

Grach LS. Mayo Clin Proc. 2023;98(10):1544-1551;doi.org/10.1016/j.mayocp.2023.07.032

Medzi ďalšie dôležité faktory patrí

- **infekcia okolo nástupu,**
- **rozsiahla bolesť**
- **príznaky podobné chrípke (napr. bolesť hrdla, citlivé lymfatické uzliny);**
- **náchylnosť na infekcie;**
- **precitlivenosť na vonkajšie podnety (napr. jedlo, vône, svetlo, zvuk, dotyk, chemikálie);**
- **poruchy zraku;**
- **gastrointestinálne alebo urogenitálne príznaky;**
- **problémy s dýchaním a poruchy termoregulácie.**
- **Myofibralgia.**



Odporúčané laboratórne vyšetrenia

- Kompletné vyšetrenie praktickým lekárom s cieľom koordinovať vyšetrenia a kontrolovať komplexnosť liečby, ovplyvňovať zistené abnormality, sledovať dynamiku zmien stavu
- Laboratórne testy
 - **základné (KO, zákl. biochémia - hepat. biochémia, urea, kreatinín, mineralogram, FW, moč, TSH, ferritín**
 - **imunol.vyšetrenie - vyšetrenie humorálnej aj špecifickej bunkovej imunity, vylúčenie imunodeficitu, autoimunity, alergie**
 - **spolupráca viacerých špecialistov v dif. dg. príznakov**

Vyšetrenia pri MC/CFS

Endocrine

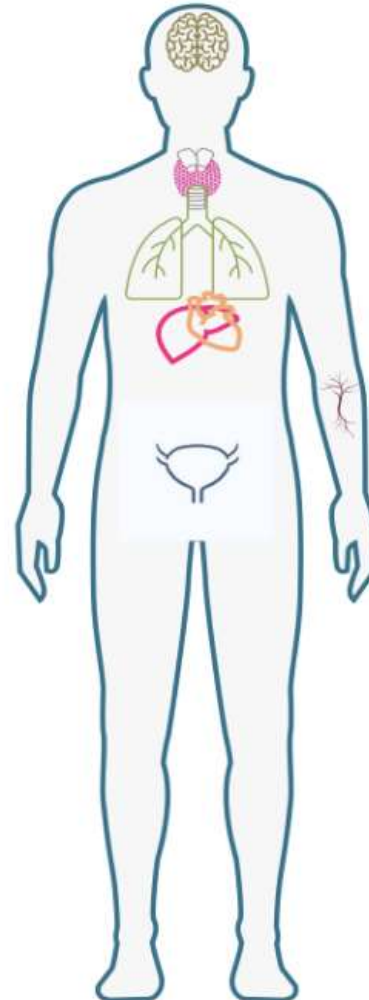
- Thyroid Stimulating Hormone (TSH), T4, T3
- ACTH
- Prolactin
- Testosterone
- Renin/Aldosterone ratio
- Cortisol (am and pm)
- Short ACTH challenge test or cortisol stimulation test
- Estrogen, FSH, LH

Urinary

- Creatinine Clearance
- Urea
- Glomerular Filtration rate (eGFR)
- Albumin / Globulin Ratio
- Urine Analysis
- CPK
- Urine Drug screen
- Cystoscopy

Immunological and Infectious

- ANA
- Total and subclass immunoglobulins, lymphocyte subsets
- Screen for HIV, Lyme disease, Q fever
- Microbiology of stools, throat, urine, sputum and genital



Haematological

- Complete blood count and differential
- ESR and C-Reactive Protein
- Iron studies - Serum Iron, Iron Binding capacity and Ferritin
- Vitamin B 12 and folate
- Electrolytes : Na, K, Ca, Po4, Mg
- Fasting Glucose
- Vit D

Neurological

- MRI if Multiple Sclerosis is suspected

Cardiovascular and Lungs

- Chest X Ray
- ECG
- Tilt table test for autonomic function

Sleep Study

- Polysomnogram
- Multiple sleep latency test (MSLT)

GI/hepatic

- Bilirubin
- Alkaline Phosphatase (ALP)
- Gamma Glutamyl Transaminase (GGT)
- Alanine Transaminase (ALT)
- Aspartate Transaminase (AST)
- Amylase

Klinické stavy, ktoré treba pri MC/CFS vylúčiť

Endocrine

- Addison's disease
- Cushing's Syndrome
- Diabetes
- Hypo/Hyperthyroidism

Rheumatological

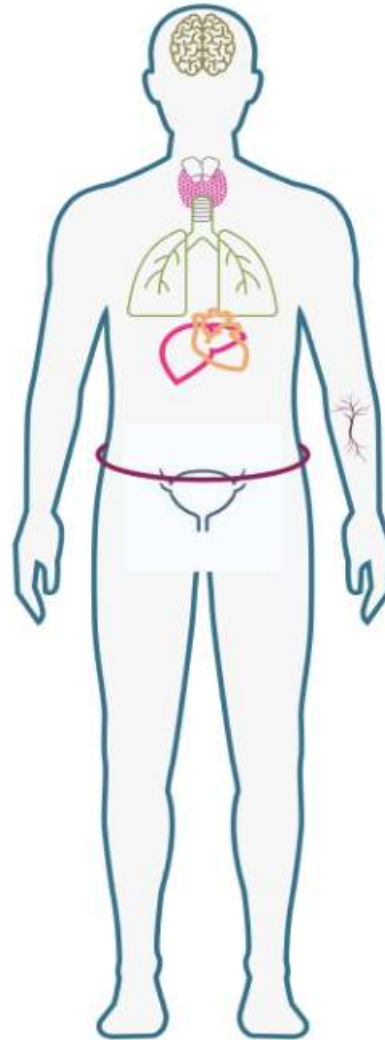
- Systemic Lupus
- Rheumatoid Arthritis
- Polymyalgia Rheumatica

Cardiovascular

- Iron overload
- Iron deficiency Anaemia
- Other forms of anaemia
- Severe Obesity

Infectious Diseases

- HIV
- Lyme Disease
- Tuberculosis



Neurologic and Psychiatric

- Multiple Sclerosis
- Parkinson's Disease
- Myasthenia Gravis
- B 12 deficiency
- Primary Psychiatric Disorders
- Substance Use Disorders

Sleep Disorders

- Narcolepsy
- Obstructive sleep apnoea

GI/hepatic

- Chronic Hepatitis

Cancer

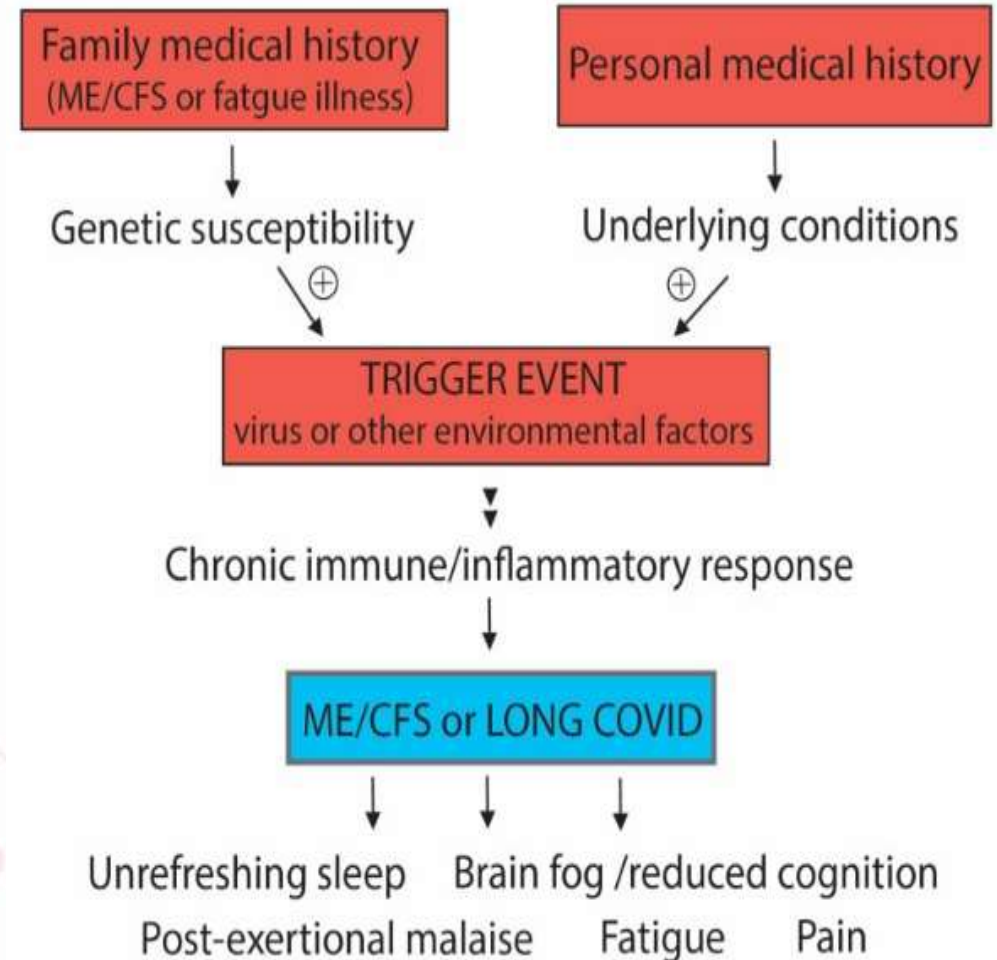
Etiológia CFS je kontroverzná, komplikovaná a nie úplne poznaná.

Existuje mnoho teórií týkajúcich sa zapojenia

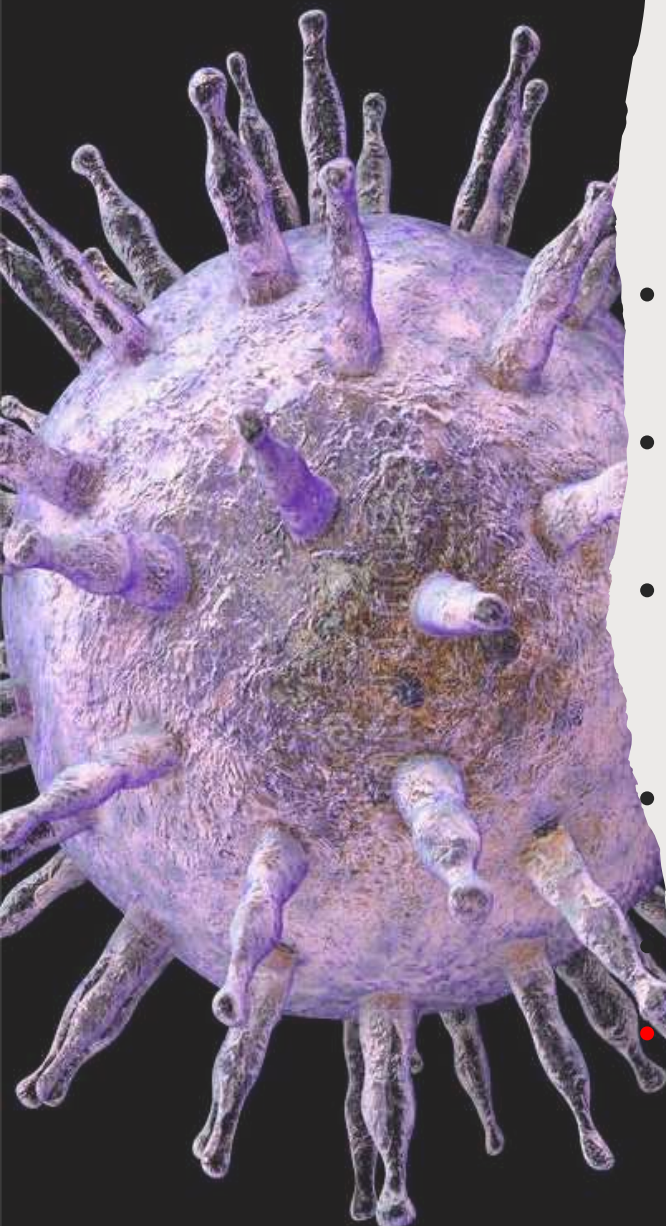
- infekcií,
- imunitného systému
- a genetiky do tejto zložitej súhry.

Genetika

- Štúdie z **registra dvojčiat** ukázali zvýšenú familiárnu a genetickú predispozíciu k CFS,
- **V štúdií Zhang et al, 2015 zistili súvislosť medzi CFS a špecifickými genetickými mutáciami a vírusovými infekciami (najmä EBV a enterovírusmi).**
- Vplyv prostredia / Epigenetická modifikácia génov (najmä metylácia DNA).



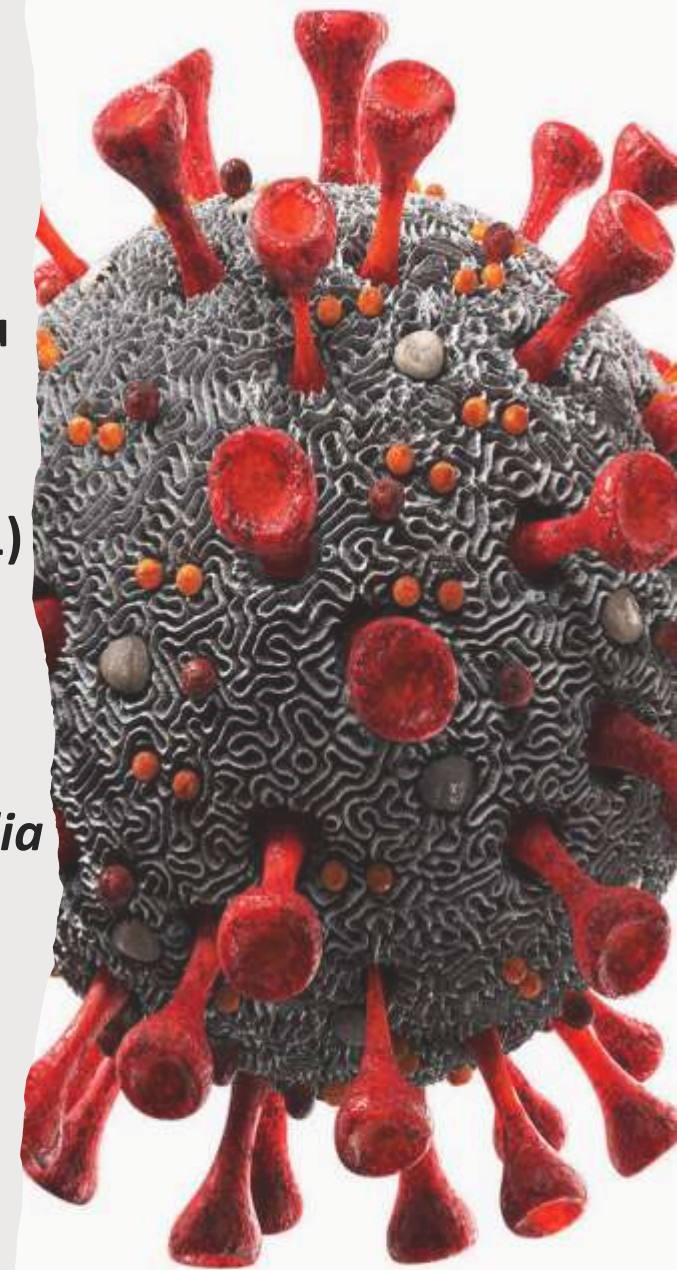
Amit Sapra; Priyanka Bhandari. 2023. Chronic Fatigue Syndrome. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557676/
Zhang L et al. J Clin Pathol. 2010 Feb;63(2):156-64
Tate, W.P. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 5124. <https://doi.org/10.3390/ijms24065124>



Približne 70 – 80 % prípadom ME/CFS predchádza infekcia

Weigel B et al. *Quality of Life Research* (2024) 33:2489–2507
[/doi.org/10.1007/s11136-024-03710-3](https://doi.org/10.1007/s11136-024-03710-3)

- Postinfekčné ME/CFS sa najčastejšie pripisujú vírusu Epstein-Barrovej – pôvodcovi mononukleózy,
- vírusom prenosným z človeka na človeka (CMV, coxsackievírusy, ľudský herpes vírus-6 a SARS-CoV-1)
- a vírusom prenášaných vektormi (vírus Rossovej rieky, vírus západonílskej horúčky a vírus horúčky dengue),
- bakteriálne (ako napríklad *Coxiella burnetii* a *Borrelia burgdorferi*)
- a parazitárne (napríklad *Giardia lamblia*) infekcie.
- **Vznikom LC po akútnom ochorení COVID-19 by sa SARS-CoV-2 mohol pokladať za nový potenciálny spúšťač ME/CFS.**

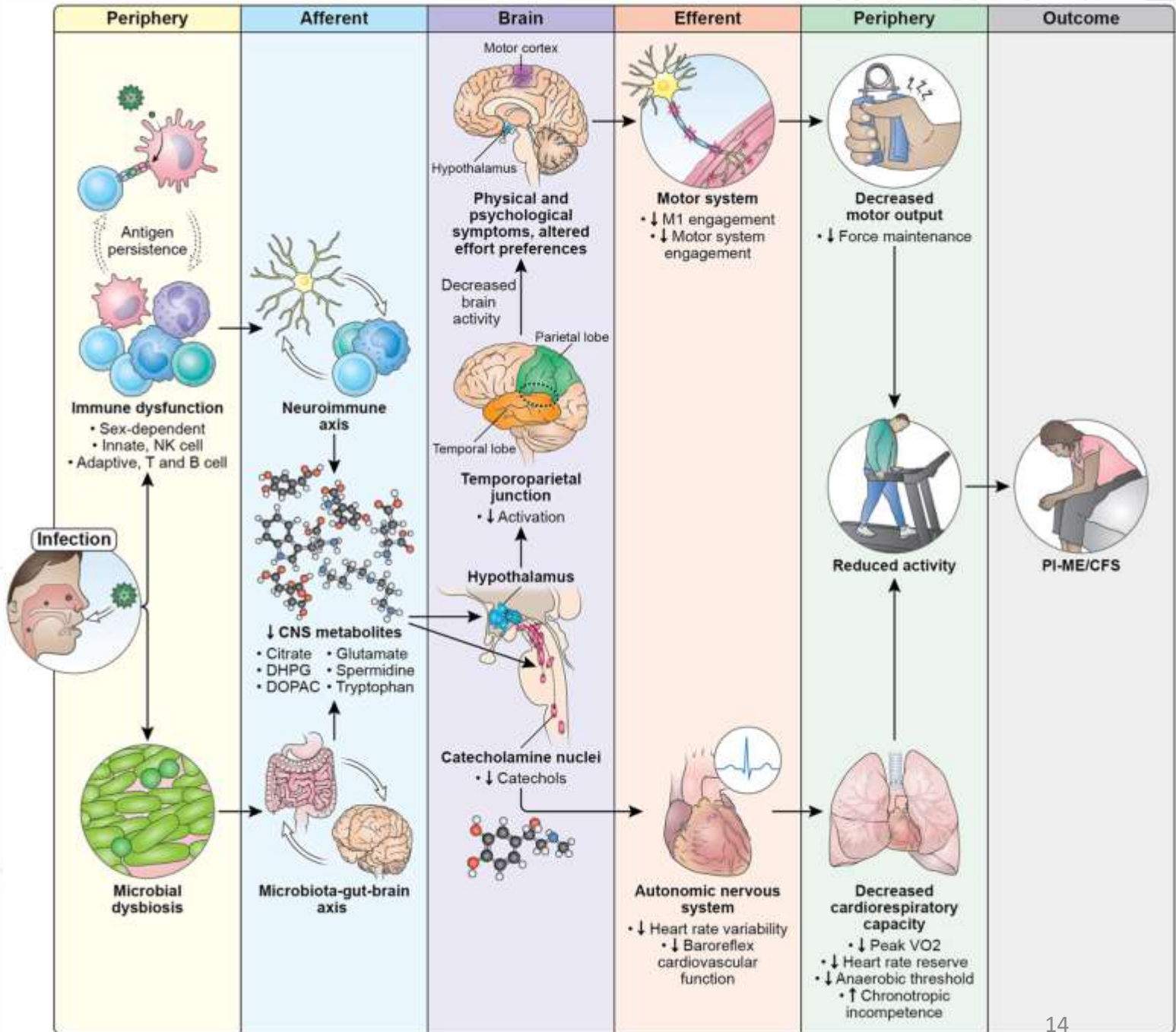


Klíčové patognomické mechanizmy ME/CFS

Tate, W.P. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 5124. <https://doi.org/10.3390/ijms24065124>

- mechanizmy určujúce posun imunitnej/zápalovej odpovede z prechodnej na **chronickú** a
- aktivácia špecifického imunitného systému CNS s výsledným **neurozápalom**.

Možné mechanizmy a kaskáda udalostí vedúcich k rozvoju ME/CFS po infekcii



Walitt B. et al. *Nature Commun* | 2024
 15:907; doi.org/10.1038/s41467-024-45107-3

Zmeny v imunitnom systéme

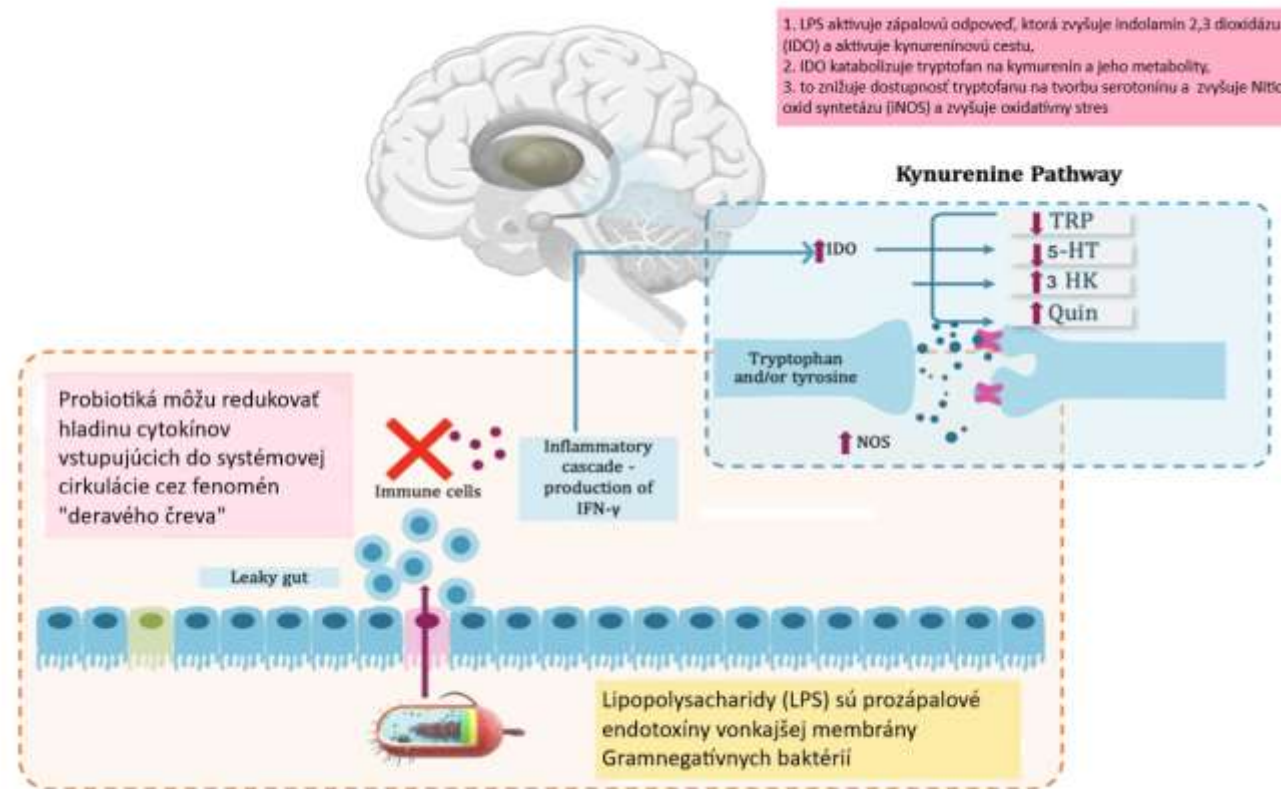
- Viaceré štúdie potvrdili zmeny vo fungovaní NK buniek (prirodzených zabíjačských bb),
- profile interleukínov
- a zníženú odpoveď T buniek na špecifické antigény.
- V systémovom prehľade Eaton-Fitch, 2019 zistil narušenú **cytotoxicitu NK buniek**, aberácie v hladinách **lytických proteínov NK buniek (perforín, granzým)**. NKG2C, receptor aktivujúci KIR, bol významne **znížený** u pacientov s ME/CFS v porovnaní so zdravými kontrolami.
- Existujú dôkazy o pretrvávajúcom zápale, o čom svedčí zvýšená produkcia rôznych **prozápalových interleukínov**, čo tiež vysvetľuje malátnosť a príznaky podobné chrípke, na ktoré sa pacienti často sťažujú.
- V niekoľkých štúdiách sa zistili zvýšené hladiny imunoglobulínov IgG resp. prítomnosť **autoprotilátok proti jadrovým a membránovým štruktúram, proti neurotransmitterovým receptorom**.

Zmeny črevného mikrobiómu pri ME / CFS

ME/CFS je často sprevádzaný **syndrómom dráždivého čreva**, ktorý mení zloženie črevnej mikroflóry.

Teórie zapojenia črevného mikrobiómu do patofyziológie ME/CFS:

- (i) zmena črevnej mikroflóry a výsledná dysbióza,
- (ii) zmena v komunikácii črevo-mozog,
- (iii) deravé črevo,
- (iv) baktérie produkujúce kyselinu D-mliečnu vyvolávajúcu neurologické symptómy,
- (v) zmena produkcie kynurenínu z tryptofánu
- (vi) užívanie antibiotík.

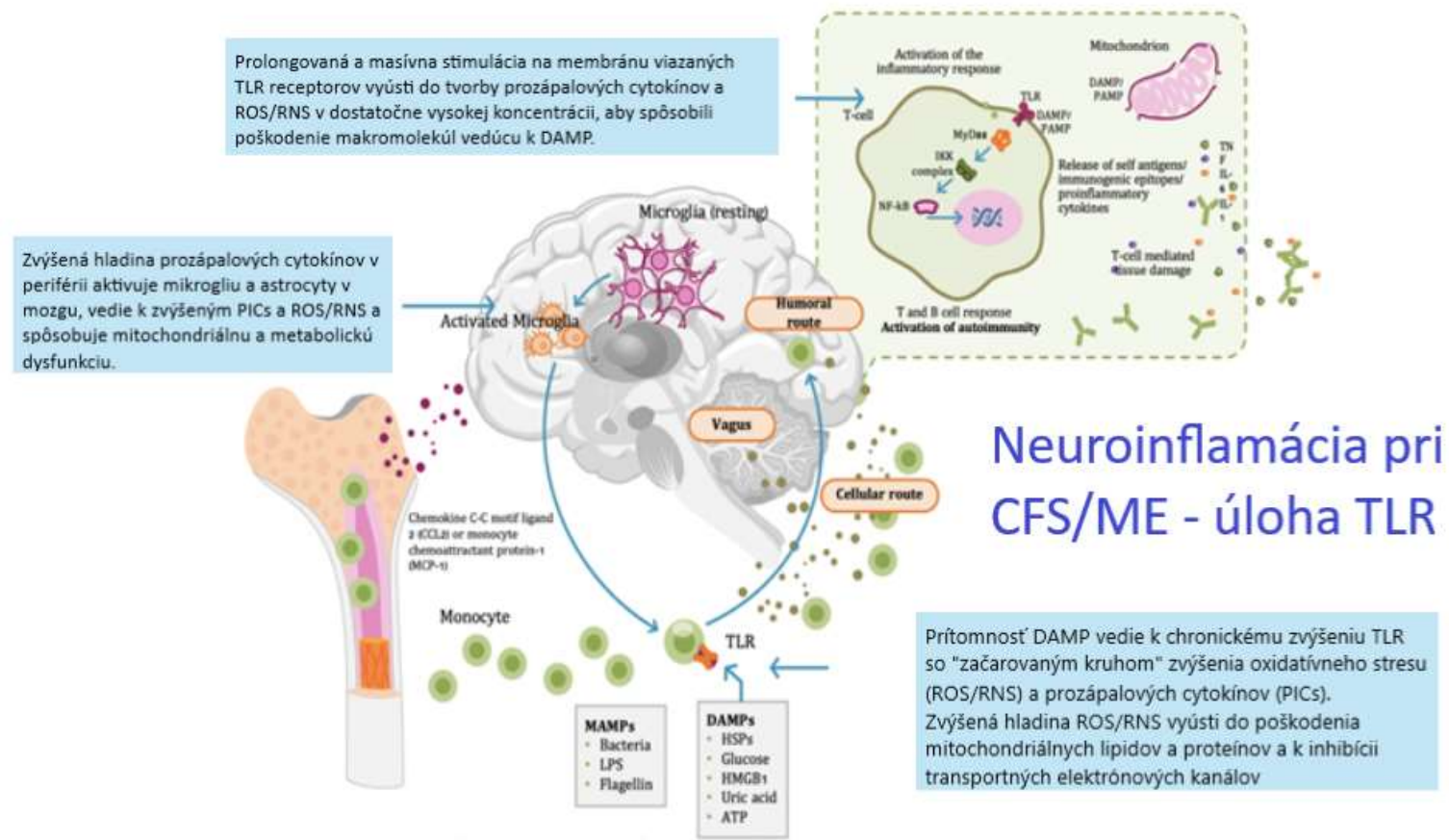


Zmeny v centrálnom nervovom systéme

- Neurozápal a úloha gliových buniek

- Pretrvávajúci prozápalový stav, pri CFS / ME, spôsobuje aktiváciu gliových buniek (mikroglie a astrocytov).

- Zvýšenie gliovej aktivity vedie k zvýšeniu neurónovej excitácie a zápalu neurónov, čo je vs hlavnou príčinou symptómov **chronickej bolesti** u týchto pacientov.



Zmeny v neuroendokrinnom systéme

- **Zmeny v prenose serotonínu**

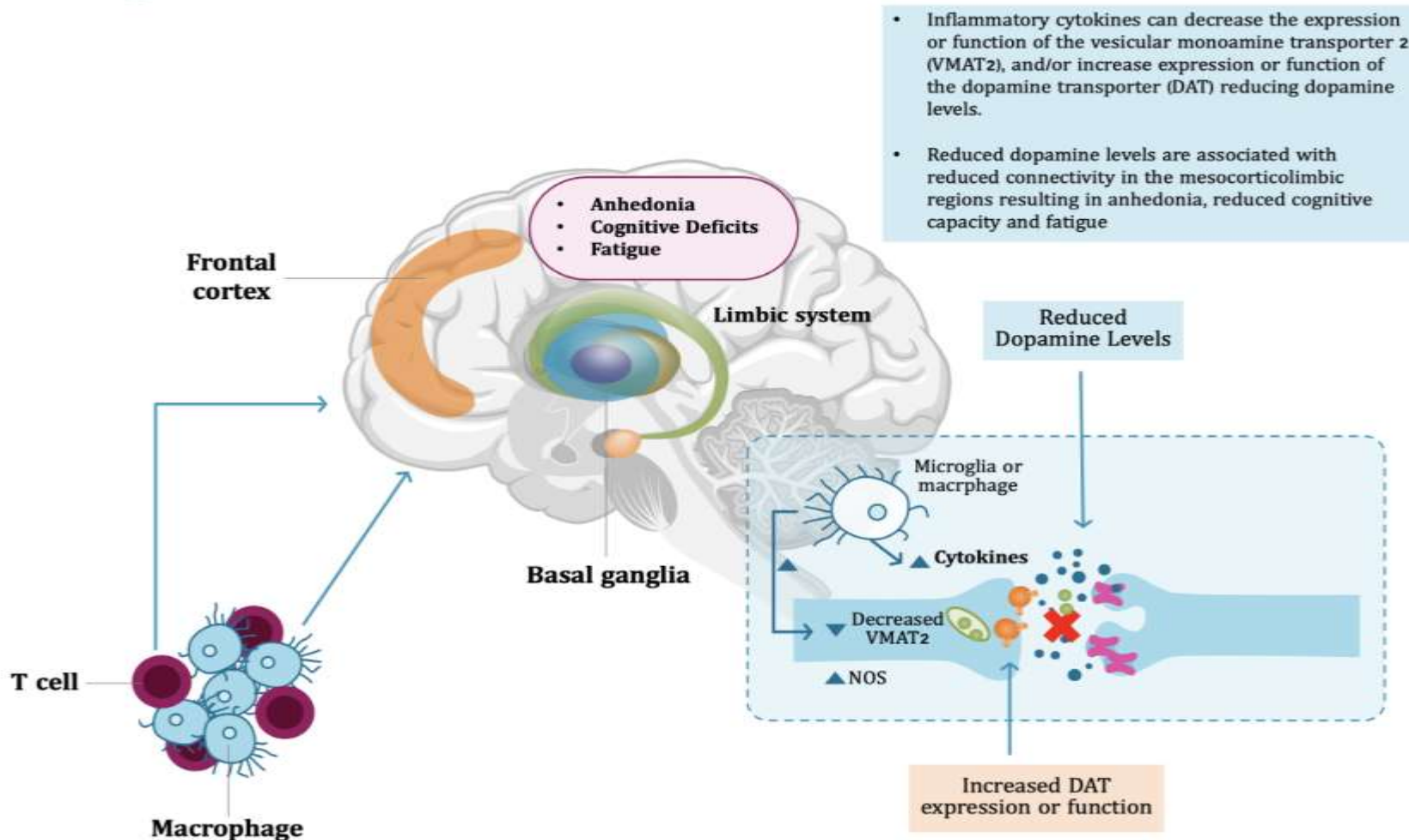
- Predpokladá sa, že centrálna únava, kľúčový symptóm u pacientov s chronickým únavovým syndrómom, je spôsobená **nadmernými hladinami serotonínu a jeho metabolitov v centrálnom nervovom systéme týchto pacientov.**
- Nadbytok serotonínu vedie k inhibícii tvorby akčného potenciálu a tým k zníženiu **motorickej aktivity** a zdá sa, že je hlavným prispievateľom k symptómom **únavy** u týchto pacientov.

- **Hypokortizolizmus**

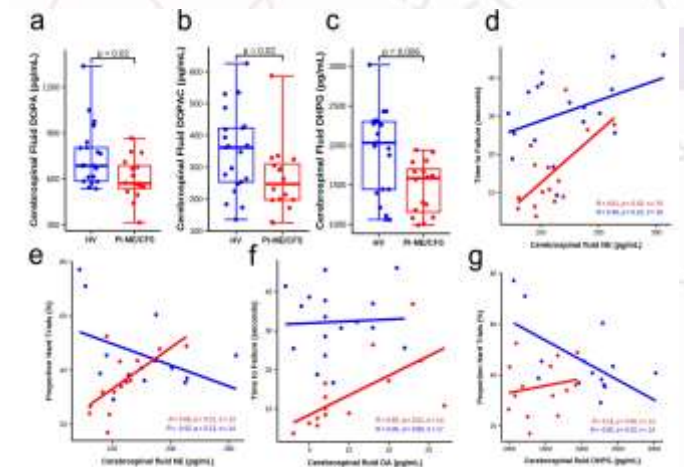
- Existuje tiež teória, že u pacientov s chronickým únavovým syndrómom sú nízke hladiny cirkulujúceho **kortizolu sekundárne k dysfunkcii hypotalamo-hypofýzovej osi (HPA).** Kortizol je hlavným hormónom HPA a vedie k prebúdzaniu kortizolu (CAR).
- Táto odpoveď je nedostatočná u pacientov s CFS, čo vedie k **nevoľnosti po námahe.**

Zmeny v neuroendokrinnom systéme

Dopamín a neurozápal



Felger, J. C., & Miller, A. H. (2012). Cytokine effects on the basal ganglia and dopamine function: the subcortical source of inflammatory malaise. *Frontiers in neuroendocrinology*, 33(3), 315-327.



Walitt B. et al. *Nature Commun* | 2024 15:907;
doi.org/10.1038/s41467-024-45107-3

Myalgická encefalomyelitída alebo chronický únavový syndróm (ME/CFS) aj dlhý COVID (LC) sa vyznačujú:

- podobnými imunologickými zmenami,
- pretrváváním chronickej vírusovej infekcie, *Wenting (2024) našli významnú súvislosť medzi pretrvávajúcou prítomnosťou reziduálneho SARS-CoV-2 a príznakmi dlhého COVIDu,*
- chronickým zápalovým stavom,
- vírusovou reaktiváciou, hypokortizolizmom a tvorbou mikrozrazenín,
- autoimunitou,
- Prítomné môžu byť aj podobné príznaky: **únava, asténia, netolerancia cvičenia, poruchy spánku, kognitívna dysfunkcia a neurologické a gastrointestinálne ťažkosti.**

Liečba

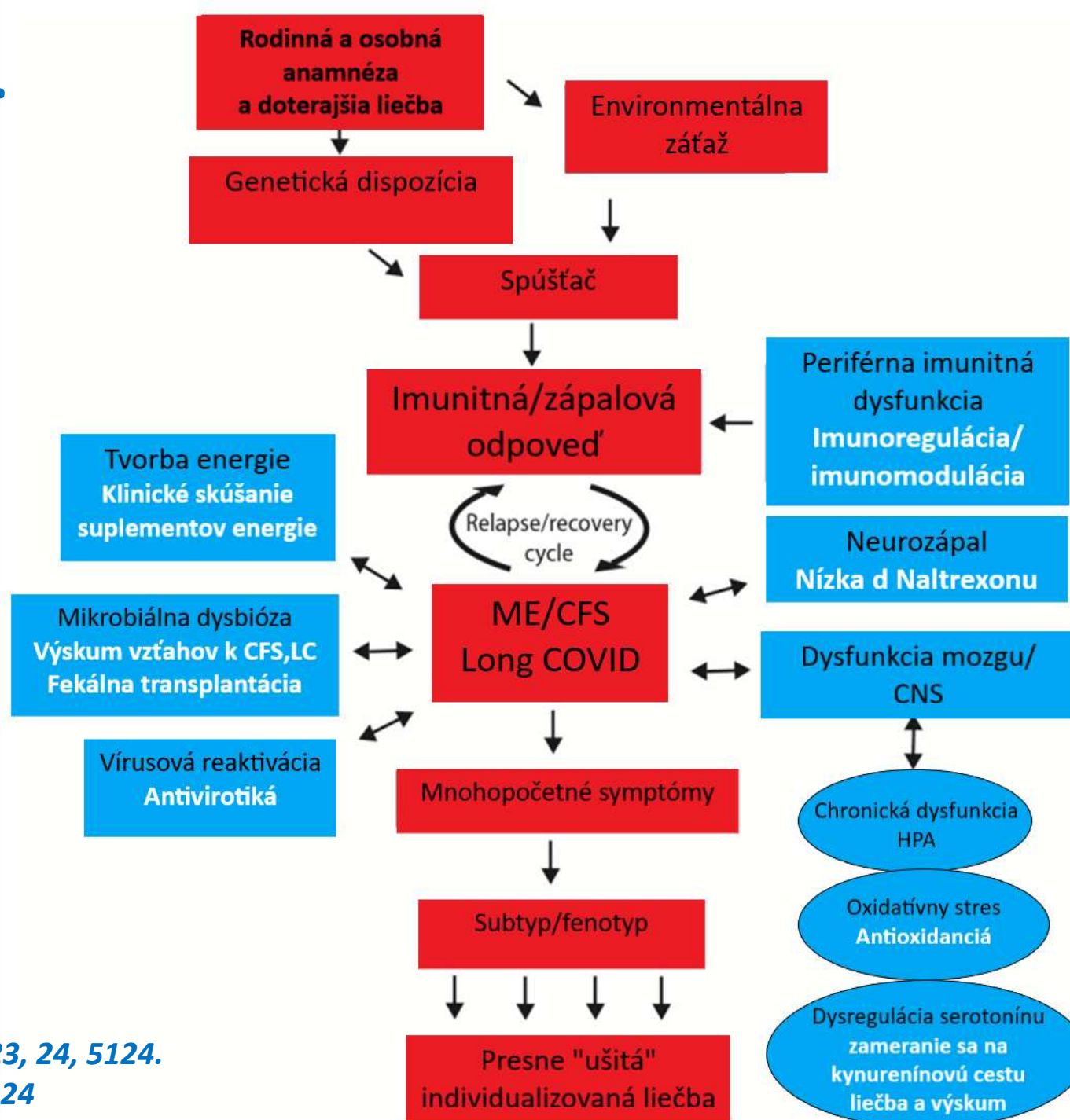


Model liečby pre ME/CFS a dlhý COVID kde by mohla ovplyvniť :

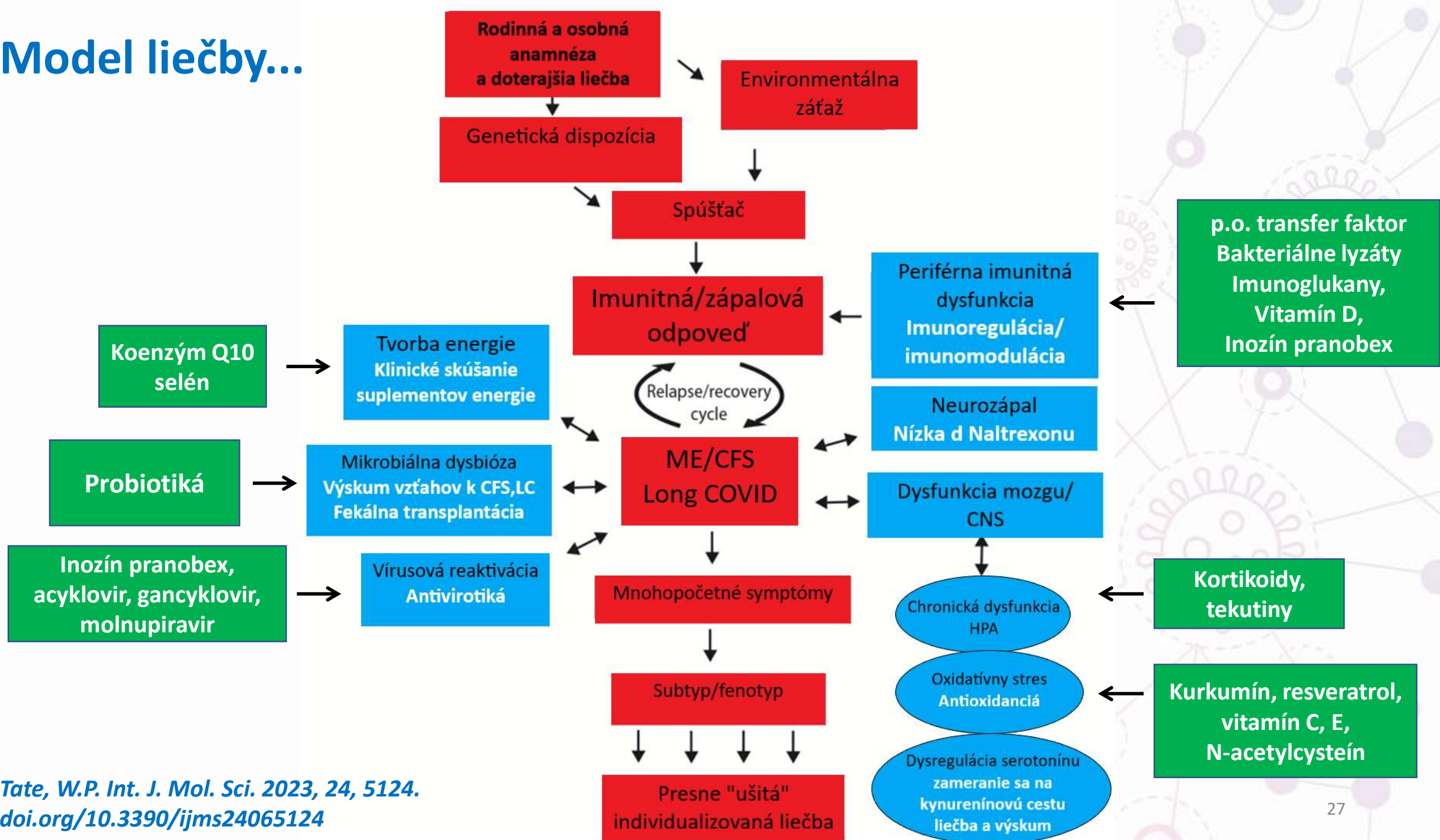
Tate, W.P. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 5124. [https:// doi.org/10.3390/ijms24065124](https://doi.org/10.3390/ijms24065124)

- (i) chronickú zápalovú reakciu;
- ii) chronický neurozápal;
- iii) reakcie na stres;
- iv) nadprodukciiu serotonínu;
- (v) reaktiváciu vírusov;
- (vi) mikrobióm
- (vii) dysfunkciu výroby energie v bunkách.

Model liečby...



Model liečby...



Inosin pranobex - syntetický purínový derivát s imunomodulačným a antivirotickým účinkom

- **Nemá toxický účinok na zdravé bunky**
- **Neprispieva k rezistencii vírusov na liečbu**

Modulácia vrodenej imunity

dendritických buniek
↑ cytotoxicity NK bb
↑ chemotaxie, aktiv makrofágov
↑ exprese receptorov pre zložky komplementu a IgG
↑ fagocytózy

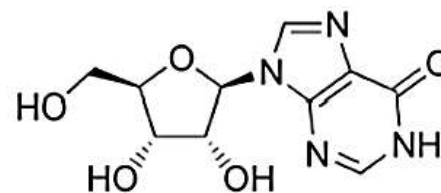
Modulácia špecifickej imunity

↑ maturácie a diferenciácie TLy
↑ interferonu gama
↑ IL-2, IL-10
↑ aktivity CD4+TLy
↑ cytotoxicity CD8+TLy

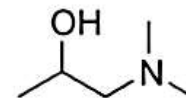
Homeostatické regulačné účinky v zápale

↓ tvorba prozápalových cytokínov v zápale

optimalizácia funkčnej polarizácie imunoregulačných subsetov
Th1 ↔ Th2, Th17 ↔ Treg



inosin pranobex



Modulácia

signálnych dráh (cAMP, PKA)
bunkovej proliferácie
bunkovej aktivácie a deaktivácie

Podpora energetického metabolizmu bunky

Priame protivírusové účinky

interferencia s replikáciou vírusových nukleových kyselín

interferencia s transkripciou a transláciou vírusových nukleových kyselín

cAMP - cyklický adenosinmonofosfát; IgG - imunoglobulín G; IL - interleukín; NK - tzv prirodzení zabíjači, natural killers; PKA - proteínkináza, TNF α - tumor nekrotizujúci faktor alfa; Treg - T regulačné lymfocyty

Inozín pranobex promotes an early and sustained increase in the natural killer cell component of circulating lymphocytes: A clinical trial supporting anti-viral indications

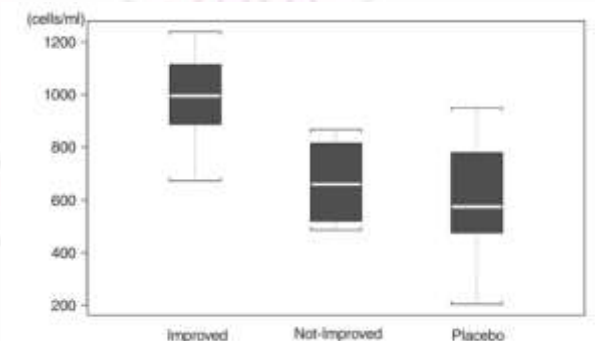
Ahmed S R. *International Immunopharmacology* 42:108-114 DOI: [10.1016/j.intimp.2016.11.023](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.11.023)

- Po podaní Inozín pranobexu došlo k skorému a pretrvávajúcemu vzostupu NK buniek do 1,5 hodiny u polovice dobrovoľníkov...
- Do 5. dňa všetci dobrovoľníci okrem jedného vykazovali dvojnásobné alebo vyššie zvýšenie NK buniek. Populácie NK bb indukované Inozín pranobexom ako aj bazálne NK bb mali zvýšený granzým a perforín.

Clinical Improvement in Chronic Fatigue Syndrome Is Associated with Enhanced Natural Killer Cell Mediated Cytotoxicity: The Results of a Pilot Study with Isoprinosine®

Diaz-Mitoma J, *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 2003; 11:2, 71-95, DOI: [10.1300/J092v11n02_06](https://doi.org/10.1300/J092v11n02_06)

- 28 týždňová dvojito jednoducho zaslepená placebom kontrolovaná štúdia - 16 pac. (10 IP, 6 placebo)
- sledovali klinické aj imunologické laboratórne parametre 6 z 10 aktívne liečených signif. zlepšených (60%)
- klinické zlepšenie korelovalo so \uparrow NK buniek a $CD3^+4^+$ bb a s dĺžkou liečby
- slabá stránka štúdie: pomerne malý počet probandov



Kazuistika

54-ročná žena, ktorá bola odoslaná na vyšetrenie pre ťažkú únavu, ktorá bola prítomná počas posledných 2 rokov. Predtým, ako ochorela, pracovala na plný úväzok a bola športovo veľmi aktívna.

Jej choroba sa začala pred 2 rokmi, keď bola na vianočnom večierku. Všetci na párty dostali chrípku. Ostatní sa zlepšili, ale ona sa už nezotavila. Odvtedy bola práceneschopná.

Cítla ťažkú únavu a malátnosť. Mala rovnaký počet dobrých a zlých dní. V zlý deň bola v posteli. Nútila sa, aby veci stihla v dobrý deň, ale potom sa cítila veľmi vyčerpaná a mala pocit, že omdlie.

Mávala opakované **bolesti hrdla a opuchnuté uzliny.**

Ráno po prebudení sa cítila unavená, počas noci sa budila a ráno bola vyčerpaná bez ohľadu na to, kedy išla spať.

Počas dobrých dní vydržala robiť pol hodiny na počítači, ale sa nedokázala sústrediť. Nazvala to „**mozgová hmla**“. Väčšinu dní nedokázala prečítať nič okrem niekoľkých odsekov, pretože si nepamätala dej. Predtým bola vášnivou čitateľkou.

Mala migrujúce **bolesti svalov** a nové **bolesti hlavy**, ktoré nikdy predtým.

Skúšali jej dať rôzne antidepresíva, ale ona ich netolerovala. V minulosti nemala depresiu a nemyslela si, že je depresívna; jednoducho nemala energiu robiť veci tak, ako predtým. Nútila sa sa robiť veci v deň keď mala viac energie – no skončila 2 dni „zrútená“ v posteli s imobilizujúcou fyzickou a/alebo duševnou únavou po námahe.

Bola frustrovaná a nahnevaná, že po návšteve 10 lekárov nemala diagnózu a nikto jej nevedel pomôcť.



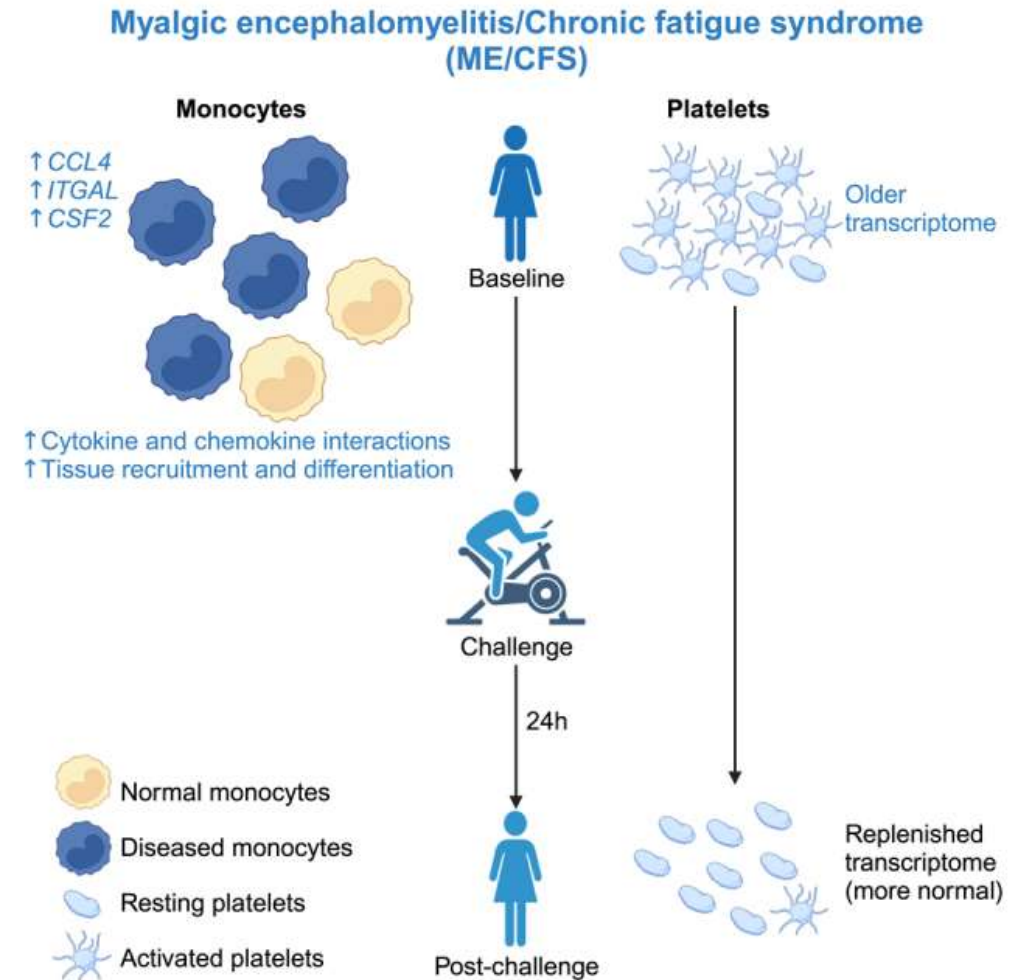
Záver

- **To, čo už vieme o možnej príčine ME/CFS, pomáha pri poznaní príčin dlhého COVID19. Výskum dlhého COVID19 zároveň otvára nové cesty skúmania, ktoré môžu mať význam aj pre ME/CFS.**
- **Teraz, keď sa konečne uznáva, že ochorenia ME/CFS a Long COVID19 nezapadajú do psychologickej/psychiatrickej diagnostickej skupiny, je čas na cielené a dôsledné vzdelávanie zdravotníkov v klinickom manažmente založenom na osvedčených postupoch založených na dôkazoch.**
- **Pacienti s ME/CFS by už nemali byť „stratenými miliónmi“.**

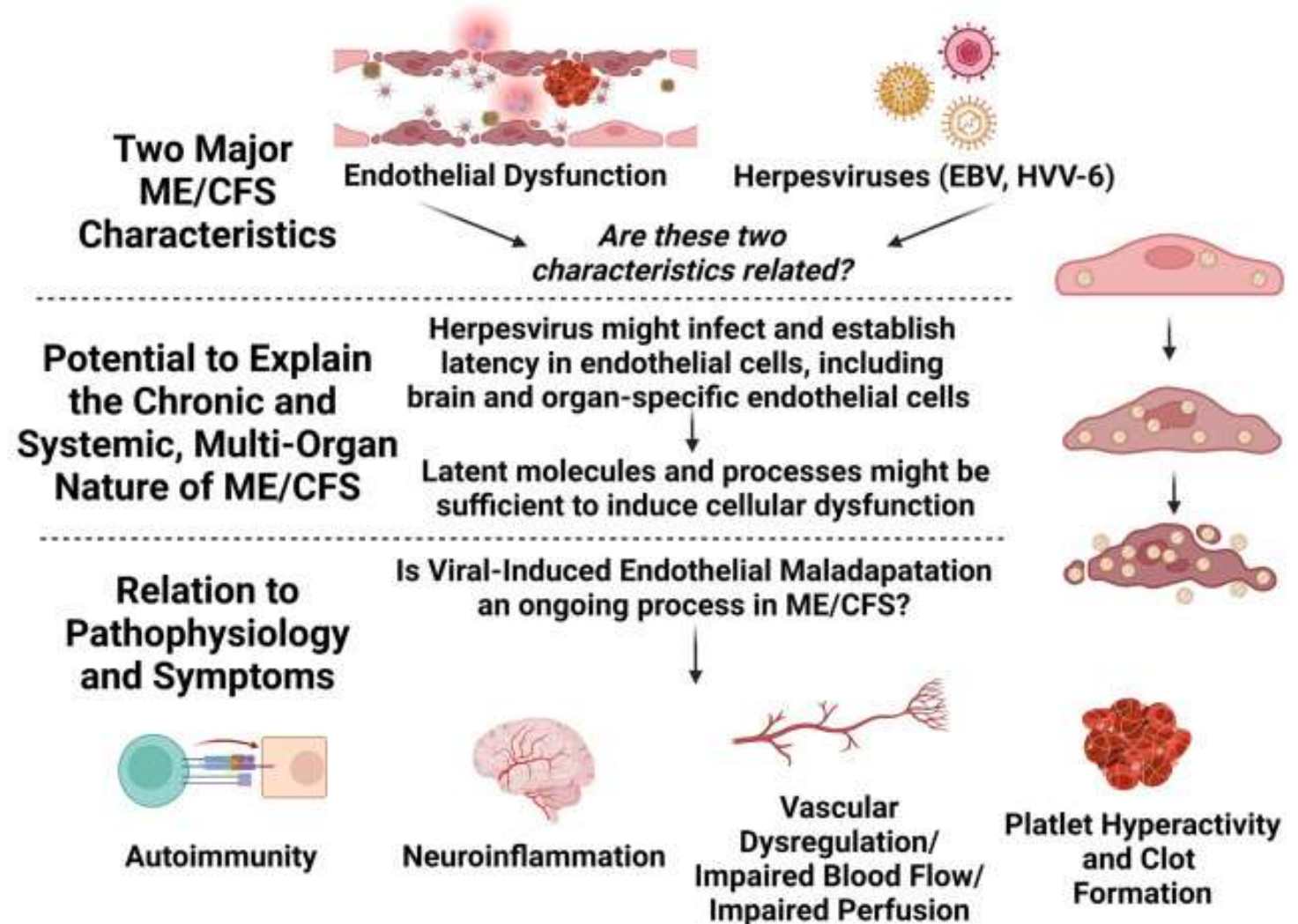
Sekvenovanie jednobunkovej RNA (scRNA-seq) na vyšetrenie imunitných buniek v patientskych a kontrolných kohortách

Vu et al., 2024, Cell Reports Medicine 5, 101373 <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101373>

- **Postnámahová malátnosť (PEM), exacerbácia symptómov po namáhavom cvičení, je charakteristickým príznakom ME/CFS.**
- Na zistenie zmien zhodných s PEM sme po cvičení aplikovali scRNA-seq na rovnaké kohorty.
- Na začiatku pacienti s ME/CFS vykazujú klasickú **dysreguláciu monocytov**, ktorá naznačuje nevhodnú diferenciáciu a migráciu do tkaniva.
- U pacientov identifikujeme **choré aj normálnejšie monocyty** a **podiel chorých buniek koreluje so závažnosťou ochorenia.**
- Porovnaním transkriptomu na začiatku a po cvičení objavujeme **vzorce naznačujúce nesprávnu aktiváciu krvných doštičiek u pacientov s minimálnymi zmenami inde v imunitnom systéme.**
- Tieto údaje spolu identifikujú imunologické **defekty prítomné na začiatku liečby** u pacientov a ďalšiu **vrstvu dysregulácie krvných doštičiek.**



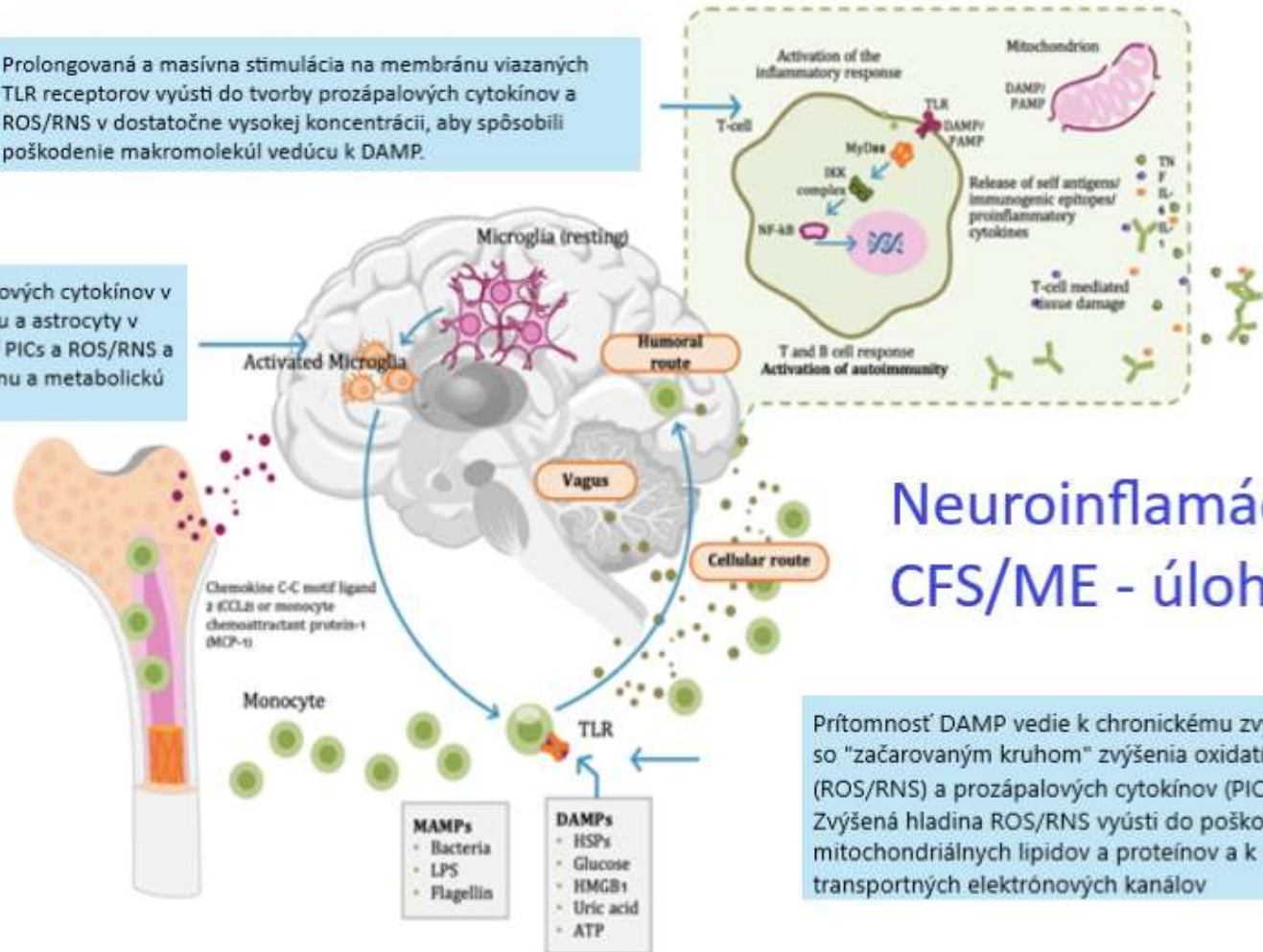
Herpesvírusová infekcia endoteliálnych buniek a ME/ CFS



Nunes, J.M.; Kell, D.B.; Pretorius, E. Herpesvirus Infection of Endothelial Cells as a Systemic Pathological Axis in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Viruses* 2024, 16, 572. <https://doi.org/10.3390/v16040572H>

Prolongovaná a masívna stimulácia na membránu viazaných TLR receptorov vyústi do tvorby prozápalových cytokínov a ROS/RNS v dostatočne vysokej koncentrácii, aby spôsobili poškodenie makromolekúl vedúcu k DAMP.

Zvýšená hladina prozápalových cytokínov v periférii aktivuje mikroglia a astrocyty v mozgu, vedie k zvýšeným PICs a ROS/RNS a spôsobuje mitochondriálnu a metabolickú dysfunkciu.



Neuroinflamácia pri CFS/ME - úloha TLR

Prítomnosť DAMP vedie k chronickému zvýšeniu TLR so "začarovaným kruhom" zvýšenia oxidatívneho stresu (ROS/RNS) a prozápalových cytokínov (PICs). Zvýšená hladina ROS/RNS vyústi do poškodenia mitochondriálnych lipidov a proteínov a k inhibícii transportných elektrónových kanálov

Nové prístupy k zabíjaniu latentne infikovaných buniek alebo inhibícii reaktivácie z latencie.

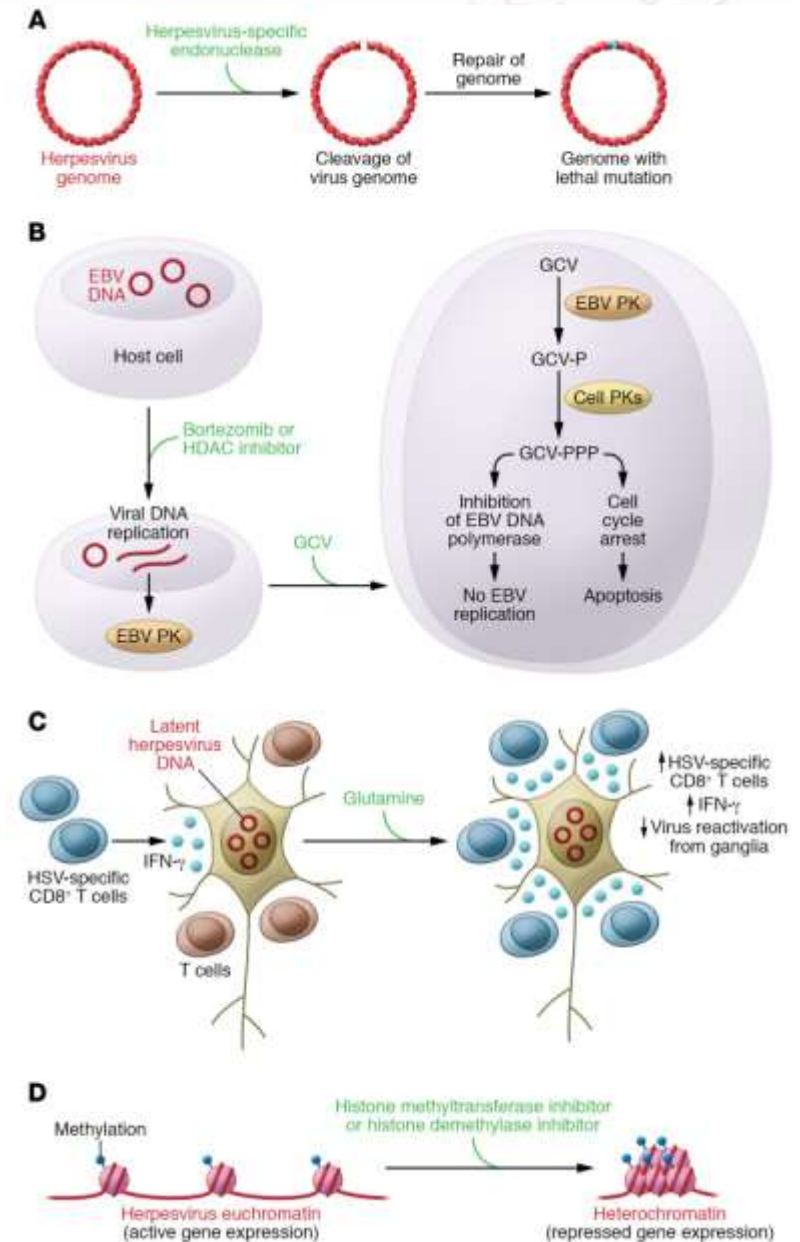
Cohen JF. *J Clin Investment*, 2020; 130(7):3361-3369. DOI: 10.1172/JCI136225.

(A) **Endonukleázy špecifické pre herpesvírus** štiepia vírusovú DNA a **enzýmy na opravu DNA sa znovu pripoja k DNA**, čo môže mať za následok neschopnosť udržať latenciu alebo sa reaktivovať z latencie.

(B) Liečba latentne infikovaných buniek EBV **inhibítormi bortezomibu alebo históndeacetylázy (HDAC)** aktivuje replikáciu vírusu a produkciu vírusovej proteínkinázy, ktorá fosforyluje ganciklovir, čo vedie k bunkovej smrti.

(C) Doplnkový **glutamín zvyšuje IFN- γ -produkujúce HSV špecifické T bunky**, ktoré znižujú reaktiváciu vírusu z ganglií.

(D) **Inhibícia histónovej metyltransferázy alebo históndemetylázy** premieňa euchromatín na potlačený heterochromatín a znižuje okamžitú génovú expresiu na inhibíciu reaktivácie.



Glanciklovir, GCV; glinklovirmonofosfát, GCV-P; glancyklovirtrifosfát, GCV-PPP; proteínová kináza, PK.

Liečba

