

# Sykdomsfremkallende smittestoffer (patogener) i blodforsyningen

Nettbasert seminar i regi av The New York Academy of Science, USA, tirsdag 29.03.11

Referat skrevet av *Eva Stormorken*

Mikovits' foredrag var svært teknisk, og det var ikke lett å forstå alt som ble sagt. Det tas forbehold om feil og mangler fordi undertegnede ikke har adekvat fagbakgrunn. Nedenfor er det listet opp noen hovedpunkter fra foredraget til Judy Mikovits.

- XMRV er ikke et endogent virus (integret i arvestoff som overføres til neste generasjon), men et nytt humant virus, det tredje retroviruset som er påvist hos mennesker. De to andre er HIV og HTLV.
- Integrasjon i humant vev viser at det skjer en infeksjon hos mennesker.
- Hvordan XMRV kom inn i mennesket er uklart.
- XMRV er nært beslektet med xenotropt, polytropt og MuLV-virus.
- Det er flere måter å påvise retrovirus på:
  - serologi: oppdagelse av antistoffer mot virusproteiner
  - Western Blot for å påvise retrovirale proteiner (gag, env)
  - oppdagelse av proviralt DNA i infiserte celler
  - sanntids-PCR (RT-PCR) for å oppdage viralt RNA
  - indikatorcellekultur: blodceller og plasma kultiveres på cellemedium – dette kan gjøre det lettere å oppdage viruset – betegnes i dag som den sikreste måten. Problemet er at prosessen tar 42 dager, noe som gjør metoden for krevende i praksis.
- Lo og medarbeidere (forskningsartikkel publisert i 2010):
  - sjekket om det var DNA fra mus i sine prøver, men fant det ikke – det foreligger derfor ikke kontaminasjon i denne studien
  - fant XMRV hos 86,5 % av ME/CFS-pasientene
  - fant XMRV hos 6,8 % hos friske personer (dette var blodgivere)
  - stammene (variantene) som ble oppdaget likner mer på polytropt MLV enn XMRV
- Mikovits og medarbeidere (status pr. mars 2011)
  - flere personer er bærere av både XMRV og PMRV sekvenser
  - i genbanken er det registrert 6 stammer, men Mikovits & co har funnet flere
- Det har vist seg å være flere varianter av viruset enn det som tidligere er rapportert. Mikovits nevnte to undergrupper av XMRV:
  - undergruppe X er nært beslektet med kjente XMRV-sekvenser og X-MLV'er.
  - undergruppe P er nært beslektet med P-MLV'er og Pm-MLV'er
- Androgener (mannlige hormoner) og inflammasjon øker XMRV-ekspresjonen.
- APOBEC3G er et forsvarsprotein mot virus som angriper RNA og endrer sekvensen. I celletyper der APOBEC3G finnes, reduseres virustitret (mengden). Forsvarsproteinene er dog ikke så kraftige at de slår viruset helt ut. Viruset kan overføres via hvite blodceller til andre typer vev som ikke har slike forsvarsceller (Groom et al, 2010; Paprotka et al, 2010).
- B-cellemedier kan produsere infeksjøs XMRV på tross av at de blir angrepet av forsvarsproteinene APOBEC3G.
- LNCap cellemedium (som ikke inneholder forsvarsproteinene APOBEC3G) kan bli infisert av virus fra B-cellemedier, selv om mange XMRV genomer har hypermutert

(immunsystemet tilpasser seg til det nye smittestoffet, danner flere reseptorer for å kunne gjenkjenne mikrobene) og trolig ikke lenger er funksjonelle.

- Hvite blodceller fra XMRV-infiserte individer kan dyrkes på B-celle medier, deretter kan man klonere og sekvensere XMRV DNA.
- Kroppen danner antistoffer mot XMRV – kan dermed oppdages ved serologitest.
- Noen personer som har viruset, danner ikke antistoffer – oppdages da ikke ved serologisk antistofftest.
- Lombardi og medarbeidere (2009) brukte flowcytometrisk analyse i sin studie.
- Elisa test er under utvikling hos Mikovits & co.
- XMRV proteiner ble laget ved å klonere virale gener i standardiserte vektorer brukt ved *E. coli* eller et insektsmedium.
- Mikovits avviser at det har skjedd kontaminasjon (forurensing) av prøvene i deres laboratorium fordi de:
  - aldri har hatt mus i sitt laboratorium
  - ikke har mottatt prøver fra andre som kan ha vært forurenset
  - bare har sendt prøver til andre
  - ikke har brukt cellediet 22Rv1 som flere forskere har påpekt er forurenset av muse-DNA
  - har kontrollert sine prøver for å se om de kan være forurenset
- Arbeid som er gjort, tyder på at RT-PCR for å teste viralt DNA i plasma kan være en mer sensitiv test enn PCR og RT-PCR av nukleinsyrer i hvite blodceller.
- Å bruke riktig primer (basepar) er helt essensielt. De studiene som ikke fant XMRV, har ikke brukt samme primer som Mikovits & co. Riktig primer er også viktig for å kunne oppdage flere varianter.
- Ko-patogener (flere smittestoffer som forekommer samtidig, f. eks. Epstein-Barr, CMV etc.) der det finnes XMRV kan forverre situasjonen, og dette er ikke uvanlig hos ME-pasienter.
- Det synes å være friske bærere, noe som også sees ved HTLV.
- XMRV er pr. definisjon ikke et musevirus.
- XMRV er et "enkelt" virus, og virusmengden er lav - gjør det vanskelig å oppdage-
- Noen er bærere av både XMRV og PMRV.
- Man kan nå finne fotavtrykket av XMRV i serologiske prøver og ved PCR-analyse.
- Det immunologiske bildet som sees ved XMRV likner ervervet immunsviktsyndrom (HIV/AIDS).
- Intercept Blood System inaktiverer smittestoffer (f. eks. HIV, CMV) i blodplater, plasma og røde blodceller. Dette systemet brukes for å hindre smitte i forbindelse med blodtransfusjon. Systemet brukes ved tre sykehus i Norge. Det jobbes med å finne metoder for å inaktivere XMRV/MRV i blodet for å trygge blodsikkerheten.
- XMRV/MRV'er er nå funnet hos pasienter med prostatakreft, ME/CFS, krefttilstander som Mantle celle lymfom (lymfekreft), myelodysplastisk syndrom (MDS) (også kjent som preleukemi), thymom (svulst i briselen), kronisk lymfatisk leukemi og ved blodsykdommen idiopatisk trombocytopenisk purpura (lavt antall blodplater).
- Ulike stammer av gammaretrovirus kan infisere mennesker.
- Den store utfordringen er å lage tester som er i stand til å oppdage alle stammene.
- Mikovits & co har ikke bevist at XMRV/PMLV er årsaken til ME/CFS.
- Det er svært mye mer forskning som Mikovits & co hadde ønsket å gjøre, men de har ikke hatt tid. Mikovits ønsker å komme i gang med utprøving av antiretrovirale legemidler for å finne frem til en målrettet behandling for dem som er rammet av XMRV/MLV.