

INVEST IN ME – RESEARCH 2016

Den 3 juni 2016 anordnades den 11:e Invest in ME–Research International Conference i London. Bland deltagarna från 18 olika länder fanns Kerstin Heiling (RME Riks) och Henrik Fransson (RME Stockholm). När konferensen började såg vi med stolthet och glädje på den stora skärmen i fonden att RME hörde till sponsorerna.

Kerstin deltog även i det colloquium för forskare och läkare som föregick konferensen samt ett möte med EMEA, den europeiska sammanslutningen för ME-patientföreningar. Övriga svenskar på plats var professorerna Jonas Blomberg och Jonas Bergquist från Uppsala, dr Per Julin och dr Ulla Lindbom från ME-mottagningen på Stora Sköndal, Stockholm, dr Olof Zachrisson och fysioterapeuten Eva Deurloo från Gottfriesmottagningen, Göteborg samt Shahram Lavasani, forskare från Lund.

Utifrån våra minnesanteckningar beskriver vi här vad de olika forskarna förmedlade, vilket kan beskrivas som ett pussel där man nu ser hur bitar som tidigare varit åtskilda börjar passa ihop.

Richard Simpson, som tillsammans med sin fru Pia, är grundare till den ideella organisationen Invest in ME (IiME) påpekade i sitt inledningsanförande att under det decennium som konferensen har ägt rum har det skett en mycket lovande utveckling när det gäller biomedicinsk forskning rörande ME/CFS.

Förra året etablerades EMERG, European ME Research Group, där framstående europeiska forskare kommer att samarbeta, vilket möjliggör multi-center forskning och gemensamma ansökningar om forskningsmedel.

Ett Center of Excellence för ME-forskning är på initiativ av IiME under uppbyggnad i Norwich.

Dr Ian Gibsson: 10 years – Looking back, looking forward

F.d. cancerforskare och parlamentsledamot var moderator och bidrog genom sitt informella sätt till att skapa en god stämning. Han var redan 2006 delaktig i konferensen och har genom åren aktivt stött IiME.

Dr Vicky Wittemore: Keynote speech: NIH Research into ME

Program director, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health (NIH), USA.

Dr Wittemore betonade att ME/CFS är en sjukdom som drabbar hårt, som inte har någon känd etiologi och där det inte finns någon etablerad behandling. Därmed finns ett desperat behov av stöd till forskning och utbildning. Hon menade att NIH hade anledning att be om ursäkt för att man hittills inte tillräckligt hade uppmärksammat ME/CFS och bara avsatt småsummor för forskning på området.

Nu finns nya visioner: I maj 2016 godkändes inom NIH ett förslag till infrastruktur, där olika forskningsinstitutioner kan utveckla och använda gemensamma protokoll för att undersöka sjukdomens etiologi och biomarkörer. En stor, väldefinierad patientgrupp ska sammanställas, som också kan användas för framtida kliniska utprovningar och för utbildning av nya forskare. Detta beskrivs som ett konsortium för ME/CFS-forskning och ett ”data management coordinating center”. Man efterfrågar förslag till forskningsområden från patientorganisationer.

Professor Olli Polo: Clinical diagnosis of Myalgic Encephalomyelitis

Department of Pulmonary Medicine, Tampere University Hospital, Finland,

Professor Polo underströk vikten av att uppmärksamma kliniska kännetecken som är kopplade till ME/CFS.

Som expert på sömnapné träffar han många ME/CFS-patienter och menar att många ME/CFS symptom kan kopplas till det sympatiska nervsystemet, vilket påverkar hela kroppen.

Med bilder från sin kliniska verksamhet visade han exempel på fysiska kännetecken som kan knytas till ME/CFS och till störningar i bindväven. Problem med blodflödet bl. a.

blodansamling i benen kan t.ex. uppkomma på grund av överelastiska vener. Elasticiteten i vener och muskler kan också påverka tonusnivån i kroppen och signaler från skadade sympatiska nervfiber påverkar sömn-vakenhets-cykeln.

Överrörlighet i lederna förekommer ofta och enligt Polo finns en subgrupp av ME/CFS sjuka som har Ehlers Danlos syndrom.

Professor Carmen Scheibenbogen: Autoantibodies to adrenergic and acetylcholine receptors in CFS/ME

Institute of Medical Immunology Berlin Charité, Germany

Professor Scheibenbogen forskar på immundefektsjukdomar och möter många patienter som visar sig ha ME/CFS, varför hon blev intresserad av att försöka förbättra kunskapen om sjukdomen. Många fynd, bland annat infektionsrelaterad sjukdomsdebut, förhöjda immunologiska markörer samt tecken på ärftlighet, tyder på att sjukdomen är autoimmun. Även de norska behandlingsstudierna av Rituximab vid ME/CFS pekar i denna riktning och Rituximab ges redan vid flera bekräftat autoimmuna sjukdomar.

Scheibenbogens forskarlag har, tillsammans med Fluge och Mella i Norge, funnit flera autoantikroppar som ser ut att vara gemensamma hos en viss grupp ME/CFS-patienter, framför allt hos de som svarar positivt på behandling med Rituximab.

Immunaktivering kan leda till autoimmunitet och störningar i nervsystemets funktion, men frågan är vilka organ eller vävnader i kroppen som i så fall är autoantikropparnas mål? En hypotes, som stöds av likheter med andra autoimmuna och neurologiska sjukdomar, är att det är receptorer för vissa signalsubstanser som antikropparna angriper. Scheibenbogen har funnit en antagonist som i cellstudier verkar häva detta förlopp. Andra behandlingsalternativ kan vara IgG-antikroppar i hög dos eller immunadsorption, vilket förenklat kan sägas vara att antikroppar filtreras bort från blodet.

Dr Geraldine (Jo) Cambridge & PhD stud Fane Mensah: B cell biology and Rituximab treatment in Patients with ME/CFS

Principal Research Fellow/ Research assistant, Faculty of Medical Sciences, UCL, London, UK

Dr Cambridge förklarade att det redan innan man började använda Rituximab fanns bevis för en koppling mellan B-celler och autoimmuna sjukdomar. En komplicerad samverkan mellan immunsystemet, hjärnan, det sympatiska nervsystemet och tarmen beskrevs.

Eftersom inte alla ME/CFS-patienter svarar på Rituximab försöker man kartlägga vilka egenskaper hos B-cellerna som har betydelse för behandlingseffekten. Rituximab dödar cirkulerande B-celler i blodet mycket snabbt – inom ett par dagar, men påverkar B-celler i vävnad med olika hastighet hos olika patienter och minnes B-celler kan finnas kvar i lymfsystemet. Det dröjer nästan alltid flera månader innan behandlingssvaret blir tydligt.

Responsen varierar mellan olika autoimmuna sjukdomar, beroende på vilken roll autoantikroppar har i sjukdomsprocessen.

Hypotesen är att Rituximab påverkar benmärgen så att nya B-celler inte utvecklas till plasmaceller eller hindrar B-cellerna från att samverka med andra celler t.ex. T-celler. Efter ca sex månader avtar effekten och B-cellerna kommer tillbaka. Hos en del patienter innebär det återinsjuknande.

Man antar att effekten av Rituximab påverkas av på vilket sätt olika subpopulationer av B-celler är involverade och att Rituximab fungerar bäst när autoantikroppar har påvisats. Mensah redogjorde för laboratoriestudier, in vitro, där metabolismen i B-celler från patienter med ME/CS jämförs med celler från friska personer.

Professor Tom Wileman: Gut virome in ME

Infection and Immunity, University of East Anglia, Norfolk, UK

Människans tarmflora utvecklas under de första 18 månaderna i livet, för att sedan gå över till ett mer stabilt tillstånd. Men varför angriper inte vårt immunsystem bakterierna i tarmen som det gör med andra bakterier? Troligtvis sker en interaktion mellan immunsystemet och tarmfloran som gör att immunsystemet inte ser dessa bakterier som något hot. En av mekanismerna i denna interaktion är ett så kallat inflammatoriskt tröskelvärde som måste överstigas för att immunsystemet ska aktiveras. Denna tröskel kan förändras av exempelvis infektioner, antibiotikabehandling eller kost. Därmed blir immunsystemet alltför känsligt vilket i sin tur kan leda till immunaktivering mot kroppsegna bakterier och organ eller bilda förstadium till andra sjukdomar.

Förutom bakterier finns även virus i tarmen. En del av dessa virus utgörs av så kallade bakteriofager, vilka angriper specifika bakteriefamiljer för att antingen förändra deras funktion eller döda dem. Vid forskning på tarmfloran måste man alltså inte bara kartlägga bakterierna utan även bakteriofagerna. Så kallad fekaltransplantation, d.v.s. att överföra tarmflora från en frisk donator till en patient, används redan idag som behandling vid vissa sjukdomar, men mer forskning behövs för att se hur bakteriofagerna påverkar behandlingsresultatet eftersom dessa inte dödas av den antibiotika som patienten ofta får inför behandlingen.

Bakteriofager är så små att de kan filtreras fram i laboratorium och vid studier på bland annat IBD har forskargruppen funnit att mängden bakteriofager är förhöjd samtidigt som bakteriefloras mångfald är lägre än normalt. Forskning pågår även på ME/CFS och målet är att kunna finna samband mellan bakteriofager och sjukdomar hos varje enskild patient och sedan skraddarsy en behandling som återställer tarmfloran och förhoppningsvis botar sjukdomen.

Professor Don Staines: Update from NCNED: Receptor identification and intracellular signalling

The National Centre for Neuroimmunology and Emerging Diseases (NCNED), Griffith University, Australia.

Forskningsteamet på NCNED har identifierat en tydlig störning i den cellulära funktionen hos personer med ME/CFS. Hos personer med ME/CFS har man funnit en betydande minskning av proteinet TRPM3 på cellytan i NK- och B-lymfocyter, liksom minskad intracellulär kalcium jämfört med frisk kontrollgrupp.

TRP-kanaler (transient receptor potential) har visat sig vara en central komponent i många fysiologiska system, och mutationer hos några av dem har visat sig ligga bakom sjukdomar i t.ex. njurarna och kronisk brist på kalcium- och magnesiumjoner. Den störda kalciumtransporten och lagringen är kopplad till smärtupplevelse och temperaturreglering.

Man anser sig nu ha upptäckt bidragande faktor till uppkomsten av ME/CFS och en möjlig biomarkör.

Professor Simon Carding: European ME Research Group

Institute of food research, Norwich Research Park, UK.

Trots att utmärkt ME/CFS forskning har utförts på flera håll i Europa har den varit fragmentiserad och okoordinerad. Med hjälp av den ideella organisationen Invest in ME–

Research etablerades EMERG (European ME Research Group) i oktober 2015. Syftet med gruppen är att utveckla en samordnad europeisk forskningsstrategi för att identifiera de underliggande orsakerna till ME/CFS och utveckla mera effektiva behandlingsformer. Genom denna samordning hoppas man få ökade anslag från såväl trans-nationella som nationella finansierare. Under föredraget räckte dr Whittemore från amerikanska NIH ut en hand för att erbjuda även transatlantiskt samarbete.

Ett separat nätverk EUROMENE etablerades under våren 2016 för att skapa ett integrerat nätverk av ME/CFS forskare i Europa. Grupperna har olika roller: EMERG ska fokusera på infrastruktur och utformandet av en europeisk forskningsagenda, EUROMENE ska koppla samman forskare och intressenter. Det kan nämnas att de svenska forskarna Jonas Blomberg och Jonas Bergquist finns med i EMERG.

Exempel på samverkansprojekt som pågår är forskning om orsaker till infektioner t.ex. hur skadliga mikrober från miljön interagerar med bakteriefloran i tarmen så att det utvecklas inflammatoriska processer. Ytterligare samverkan finns när det gäller kliniska prövningar t.ex. med Rituximab och bakteriebaserad terapi.

Som svar på en fråga från publiken berättade Carding att verksamma probiotika har identifierats, men finns ännu inte på marknaden. Diet påverkar också tarmens mikrobiom.

Professor Mady Hornig: Markers of Immunity and Metabolism in ME

Center for Infection and Immunity, Columbia University, New York, USA.

Forskargruppen vid Colombia University har arbetat för att identifiera patogener (virus, bakterier, protozoer m.fl.) och utlösande faktorer för ME/CFS under ganska lång tid.

Professor Hornigs föreläsning visade hur komplex uppgiften är.

Eftersom det finns en rad utlösande virus (av vilka många antas ligga bakom olika sjukdomar i hjärnan) och ett urval av mikrober och immunfaktorer som påverkar en komplex sjukdom, är de viktigaste frågorna: Vilka patogener har en specifik koppling till ME, hur kan det förklaras att flera olika virus kan utlösa ME och hur kan alltsammans knytas ihop på ett meningsfullt sätt för diagnos och behandling?

Forskargruppens uppfattning är att ME är en störning i hjärnan, som förmedlas genom immunsystemet kopplat till tarmen. När tarmens bakterieflora är störd, är en av flera konsekvenser att hjärnans funktion påverkas

Gut-brain-axis modellen beskrevs med en bild som också involverade vagusnerven. I studier av cerebro-spinal-vätskan har man gjort fynd som talar för att immunsvaren är olika i tidiga och senare stadier av sjukdomen.

Störningar har påvisats i omsättningen av tryptofan, som är ett förstadium till serotonin och melatonin, neurotransmittorer som påverkar sinnesstämning och sömn.

I sin sammanfattning betonade Hornig återigen komplexiteten i de sjukdomsmodeller som framträder. Många frågor måste besvaras: Vem (genetisk sårbarhet), Vad (livsmiljö), När (utlösande faktorer), Var (i moderkakan, mag-tarm-kanalen etc.), Varför och Hur (t.ex. sammanbrott i blod-hjärn-barriären). Alla dessa faktorer, i flera olika kombinationer, kan utgöra en orsaksprofil.

Professor Maureen Hansson: The Search for Biomarkers for Myalgic Encephalomyelitis

Department of Molecular and Genetics, Cornell University, New York, USA.

Användning av objektiva biomarkörer är av största vikt för forskning på och behandling av många sjukdomar. Med biomarkörer kan man diagnosticera patienter, selektera patienter till studier, utvärdera behandlingseffekter och kanske även finna underliggande orsaker till sjukdomen. För ME/CFS finns det i dagsläget flera potentiella biomarkörer såsom NK-cellfunktion, tvådagars ansträngningstest, hjärnavbildning och cytokinnivåer. Alla dessa är än

så länge på experimentstadiet och väntar på replikering av andra forskargrupper för att klargöra vilka som är vetenskapligt gångbara.

Forskarlaget vid Cornell University undersöker om även den mänskliga bakteriefloran kan användas som biomarkör. De har funnit avvikelser hos ME/CFS-patienter och en studie visar att deras metod kunde skilja ut patienter från friska individer i 83% av fallen medan en annan, dock väldigt liten studie, fångade 100% av patienterna. Avvikelseerna består bland annat i förhöjda plasmanivåer av lipopolysackarider (LPS), som ofta återfinns på bakteriers yta. LPS är även i sig inflammatoriskt. En teori är att LPS "läcker" från magtarmsystemet ut i blodbanan. Man vet ännu inte om avvikelserna är en orsak eller konsekvens av sjukdomen.

Professor Hanson nämnde att tidigare sanningar om att vi har 10 gånger fler bakterieceller än mänskliga celler i kroppen inte stämmer, förhållandet är snarare 1:1. Hon avslutade med att konstatera att de avvikelser man hittills funnit inte på något sätt kan förklaras med psykosociala modeller.

Professor Elisa Oltra: Molecular Biomarkers of Myalgic Encephalomyelitis

Cell and Molecular Biology, Universidad Católica de Valencia, Spain

Teamet vid Universitet i Valencia har tagit emot Fibromyalgi- och ME-patienter i cirka 20 år och varje student som läser läkarprogrammet känner till sjukdomen.

I sin forskning har professor Oltra sökt efter biomarkörer och den molekylära bakgrunden till fibromyalgi. Hon är särskilt intresserad av MikroRNA, som är en samling små molekyler som påverkar genuttrycket i vävnadsspecifika fysiologiska processer, som reaktion på miljöfaktorer och sjukdom.

MikroRNA är etablerade biomarkörer för andra sjukdomar. De är relativt stabila jämfört med andra RNA, vilket innebär att långtidsprover kan analyseras. När de väl har identifierats är de ganska enkla att införa som diagnostiska test för kliniskt bruk. MikroRNA finns i alla kroppsvätskor, men har ännu inte blivit utforskade för diagnos av ME.

Oltras arbete har hittills fokuserats på fibromyalgi. I en liten studie av FM patienter anser hon sig ha identifierat en MikroRNA-profil som, om resultaten bekräftas, kan utvecklas till en biomarkör.

Med en ny metod för sekvensering jämfördes genomprofiler patienter med FM som också fått diagnos CFS med en kontrollgrupp. Analysen visade att fem MikroRNA-nivåer var tydligt nedsatta hos patienterna, vilket kan användas som biomarkör. Anmärkningsvärt är att två av dessa fem också i andra studier har visat sig vara påverkade: en var nedsatt i cerebrospinalvätskan hos FM-patienter och en var onormal i plasma hos CFS-patienter.

Nästa steg är att, i samverkan med ett par andra universitet, validera dessa resultat i en större försöksgrupp. En möjlig, än så länge spekulativ förklaring, till de lägre nivåerna är att återkommande infektioner, miljöfaktorer och åldrande påverkar replikeringen av dessa MikroRNA.

Professor James Baraniuk: Exercise Testing and Orthostatic Tachycardia

Georgetown University Medical Centre, Washington DC, USA

Professor Baraniuk gick igenom hur diagnoskriterier för både Fibromyalgi, Gulf war illness (GWI) och ME/CFS har förändrats över tid och även likheter och skillnader mellan tillstånden. Enskilda utbrott av ME/CFS låg till grund för beskrivning av sjukdomen från 1920-talet och framåt, men vissa av utbrotten avvisades senare som "hysteri". Först under 1990-talet tog modernare kriterier vid, där de senaste är de så kallade SEID-kriterierna från IOM 2015. Fibromyalgi beskrevs redan 1843 och även dessa kriterier har förändrats, med ett lågvattenmärke under 1990-talet då fokus låg på att katastroftankar låg bakom smärtkänsligheten. Baraniuk har länge studerat GWI, som till stora delar liknar ME/CFS, och

funnit att förekomsten kan vara så hög som 25-32% hos de soldater som deltog i Kuwaitkriget.

När det gäller ME/CFS utför även Baraniuk tvådagars cykeltest, men inte hela vägen upp till maximal belastning som andra grupper gjort. Undersökningar, som utförs både innan, under och efter de två dagarna, innefattar blodprover, prov på ryggmärgsvätskan, MRI samt puls i både stående och liggande läge. Syresättningsförmågan är inte försämrad dag två, vilket troligtvis beror på att testet är submaximalt, däremot ses förändringar i blodflödet i hjärnan vilket kan ligga bakom delar av symtomen. Vid kognitiva belastningstester har man noterat att regleringen av hjärtrytmen påverkas (så kallad POTS) hos vissa patienter efter testet och kanske är detta ytterligare en patientgrupp som skiljer sig från ME/CFS, Fibromyalgi och GWI. Arbetsbenämningen på tillståndet är *Stress test activated reversible tachycardia* (START).

Professor Ron Davis: Big Data Approach: Severely Ill ME Patient Cohort

Director, Stanford Genome Technology Center, Palo Alto, California, USA.

Professor Davis målsättning är att samla data, mängder av data.

Forskning genomförs genom att man gör observationer, därefter formulerar hypoteser och sedan testar dem. Men, som Davis förklarade, man kan inte skapa hypoteser när man inte har tillförlitliga data. Hans tidigare anslagsansökan för att samla in nödvändiga data avslogs av NIH eftersom han inte hade någon hypotes! I och med detta kunde han inte genomföra sin forskning för att identifiera en biomarkör.

Tillsammans med the Open Medicine Foundation har han lyckats få privata medel för datainsamlingen. Han har lovat att göra alla data tillgängliga för andra forskare redan innan han publicerar sina forskningsresultat och han arbetar nu för att skapa mjukvara för att göra det möjligt att ladda ner en sådan enorm datamängd.

Alla prover (blod, urin, saliv, avföring) samlas in vid ett och samma tillfälle från ett fåtal svårt sjuka patienter. Därefter utförs mängder av analyser. Genom att all provtagning görs vid samma tidpunkt blir det möjligt att identifiera sammansatta (composite) biomarkörer.

Den enorma datainsamling som har påbörjats är inte billig - 70 000 dollar per patient. Det är därför nästan omöjligt att bekosta studier av stora patientgrupper. Teamet fokuserar därför på ca 20 svårt sjuka patienter. Förutom att dessa aldrig har studerats tidigare, borde de förväntade, omfattande molekylära signalerna göra det lättare att hitta något väsentligt. Man kan senare gå tillbaka och undersöka dessa tecken i större grupper av patienter.

Hittills har prover från tre patienter analyserats och kan jämföras med 43 kontroller. På invändningen att tre patienter är en alldeles för liten grupp, svarar Davis: om du jagar en biomarkör och den signalen inte dyker upp hos dessa tre patienter, är det meningsfullt?

För att illustrera i vilken skala dataanalysen ska genomföras visades bilder från en tidigare studie av trauma som inkluderade över 2 miljarder dataenheter. På en enorm karta över biokemiska förbindelser med kända normalvärden visades extremt låga/höga värden med blå/röd färg. Forskarna kan då zooma in områden där förbindelserna är avvikande och undersöka vad som pågår.

I de data man hittills har i ME/CFS studien visar sig flera prov-värden vara mycket avvikande t.ex. i citronsyrecykeln i mitokondrierna, kroppens energikällor.

Kroppen har tre sätt att skapa energi: bränna glukos, bränna fett eller bränna aminosyror. Hos Davis patienter verkar glukosförbränningen vara skadad, glukos förvandlas till fettsyror, som sedan bara lagras eftersom dessa patienter inte heller har en effektiv fettförbränning.

Davis underströk vikten av att söka efter infektkällor, men också att studera mitokondrierna. Han spekulerade i att mitokondriernas reaktion kanske var en skyddsmekanism, när det finns så många störningar att kroppen inte kan "starta om". Om

detta stämmer, sa Davis, kan det vara ganska lätt att åtgärda. Detta måste studeras närmare, vilket kan bli möjligt bl a genom NIHs satsning på ME/CFS.

De möjligheter till samverkan som presenterades och de resultat som växer fram på olika håll i världen väcker hopp. De medverkande forskarna var tydligt motiverade att fortsätta sina ansträngningar för att klargöra orsakerna till ME/CFS och utveckla verksam behandling.

Professor Carding avslutade sin föreläsning med ett citat från Henry Ford och detta citat får också sammanfatta våra intryck från Invest in ME-Research 2016:

“Coming together is a beginning; keeping together is progress; working together is success.”

En förkortad version av detta referat kommer att publiceras i Socialmedicinsk Tidskrifts temanummer om ME/CFS under hösten 2016.

Henrik Fransson och Kerstin Heiling