

## 12<sup>TH</sup> INVEST IN ME RESEARCH INTERNATIONAL ME CONFERENCE 2017

Kerstin Heiling

Invest in ME Research-konferensen var också i år förlagd till pampiga Great George Street nr 1 i centrala London. Årets konferens var den 12:e och var fullbokad flera veckor före den 2 juni, då den ägde rum.

Talarlistan var imponerande och inleddes som vanligt med ett anförande av *Ian Gibson* fd ledamot i det engelska parlamentet, som aktivt deltar i arbetet för ME-drabbade och som medverkat i iME-konferensen sedan starten 2006. Humoristisk och slagfärdigt, men samtidigt skarpt beskrev han situationen för ME-sjuka, hur professionella och myndigheter fortfarande negligerar eller motarbetar behovet av vård och forskning på området. Samtidigt betonade han de framsteg som gjorts inom forskningen, vikten av internationell samverkan och förhoppningen om forskningsgenombrott inom en snar framtid.

En förutsättning för samverkan är att forskarna kan mötas fysiskt och att såväl kunskap som insamlade prover samlas på ett ställe. Professor *Ian Charles*, presenterade the Quadram Institute of Food&Health, som är en del av Norwich Park, Europas största forskningscenter inom ämnet. På området finns också ett sjukhus och läkarutbildning. Forskningen kring ME fokuseras framförallt på tarmens mikrobiom och involverar redan forskare från bl a Norge och Sverige.

*Dr. Vicky Whittemore* från det amerikanska National Institutes of Health, NIH, beskrev de framsteg som sker på forskningsfronten genom projekt finansierade av NIH. Forskningsanslagen har ökat till 8 miljoner dollar, vilket fortfarande är helt otillräckligt. En intra-mural studie d.v.s. samverkan mellan olika delar av NIH har pågå där man gör en omfattande analys av prover från 40 ME-patienter, 20 kontrollpersoner och 20 patienter som tillfrisknat från *Borrelia*-infektion. Man har också ”återupplivat” the trans-NIH ME/CFS working group, som arbetar med prioritering av forskningsprojekt, ett gemensamt data-element projekt tillsammans med CDC samt internationellt forskningsarbete. Just nu behandlas också ansökningar från ett antal forskningscentra i USA och Canada för att få del av NIH-anslag till Collaborative Research Centers med inriktning på ME/CFS. Uppdraget innefattar att i) Fastställa etiologin för ME/CFS ii) Identifiera subgrupper iii) Långtidsstudier av ME/CFS patienter iv) definiera utfallsmått samt v) måltavlor (targets) för behandling.

*Professor Donald Staines* från Griffith University, Australien, presenterade forskning kring förändrade immunceller och genetiska faktorer som påverkar molekylära processer. Forskargruppen har identifierat en cellreceptor som visat sig ha stor betydelse: Transient Receptor Potential Melastin 3 (TRPM3), som i friska celler överför kalcium från cellens utsida till insidan, där det påverkar genuttryck och proteinproduktion. I blod från patienter med ME har man noterat färre TRPM3 receptorer på vissa immunceller än hos friska personer. Följden blir att kalcium-jonerna inte kommer in i cellen, vilket stör cellens funktion. Vad värre är är att TRPM3-receptorer finns på varenda cell i kroppen, även om de är enklast att upptäcka på immunceller i blodprov. Denna avvikelse påverkar bl a hjärnan, ryggmärgen och bukspottkörteln och skulle kunna förklara varför sjukdomen visar sig på så många olika sätt och är så svår att diagnosticera.

*Professor Nancy Klimas*, Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, USA, fokuserade i sin föreläsning på genetiska signaturer.

- Finns det genetiska orsaker till att en person tillfrisknar efter en svår virusinfektion, medan en annan utvecklar ME/CFS?
- Uppstår det en obalans i kroppen som gör att sjukdomen vidmakthålls?
- Finns det biomarkörer som kan skilja olika undergrupper från varandra?

För att hitta avvikelser i en enda SNP (Single nucleotide polymorphism – en mutation i en gen) krävs minst 800 deltagare. Professor Klimas forskargrupp har initierat en mycket omfattande genetisk studie och deltagare rekryteras via bl a sociala medier över hela världen. Deltagarna ska dels lämna DNA-information och dels besvara ett frågeformulär.

Mera information på <http://www.nova.edu/nim/research/mecfs-genes.html>

Professor Klimas är övertygad om att behandling av ME/CFS måste inriktas på minst två olika funktioner/symtom.

*Dr Jakob Theorell*, Karolinska Institutet, Stockholm, forskar med inriktning på att förstå sjukdomsmekanismerna hos patienter med kroniska immunbristsjukdomar. Han började med att ge ett exempel på en dödlig sjukdom hos nyfödda – Familial hemophagocytic lymphohistiocytis (FHL), där immunsystemet producerar alltför många aktiverade T-celler.

Han har studerat NK-celler och cytotoxiska T-celler hos ME/CFS patienter och kontrollgrupper från Sverige och Norge och har *inte* kunnat bekräfta tidigare studier som funnit skillnader mellan patienter och kontroller beträffande antalet cytotoxiska lymfocyter, cytotoxiska granulocyter, cytokinproduktion eller expansion av omprogrammerade NK-celler. Han hävdade därför att NK-cellfunktion inte kan användas som biomarkör för ME/CFS, men menade att adrenalin kan vara av betydelse.

*Jo Cambridge och Fane Mensah*, professor respektive forskarstuderande vid Medicinska fakulteten, University College, London gav en uppdatering av den pågående forskningen om B-cell depletion med hjälp av Rituximab. Man har under mer än 10 år studerat effekten av Rituximab hos patienter med Reumatoid Artrit och samarbetar nu med Fluge och Mella i forskningen om Rituximab till ME/CFS-patienter. Rituximab dödar cirkulerande B-celler som alltså inte kan utvecklas till plasma-celler, men påverkar inte minnes- B-celler, vilket innebär att B-cellerna successivt återkommer efter behandling. Rituximab används vid autoimmuna sjukdomar. Det fungerar bara hos patienter med en hög nivå av auto-antikroppar i blodet (sero-positiva), inte sero-negativa. Man diskuterade också relationen mellan en viss typ av B-celler (Marginal Zone B-cells) och antikroppar mot Epstein Barr Virus (EBV) och drog slutsatsen att undergrupper av B-celler kan användas för att undersöka metabola förändringar.

*Professor Simon Carding*, University of East Anglia, Norwich, introducerade en grupp unga forskare som presenterade sin forskning kring tarmens virom. En studie visade hur en virusinfektion kan orsaka inflammation och förändring av tarmens mikrobiom, vilket i sin tur orsakar att bakterier läcker ut i blodet så att autoimmunitet utvecklas. En annan studie visade på minskad variation i tarmens mikrobiom vid ME/CFS. Målsättningen är att söka efter möjligheter att undertrycka immunsvaret med läkemedel, att prova bakteriell terapi med fekal transplantation samt att göra en klinisk prövning med Rituximab.

*Associate professor Mady Hornig*, Columbia University, New York redovisade studier av tarmens mikrobiom i relation till immunologiska störningar i olika undergrupper av ME/CFS. Genetiska faktorer, förändringar i genuttrycket och miljöpåverkan under

graviditeten och senare i livet måste beaktas. En normal uppsättning av tarmbakterier har betydelse för hjärnans utveckling och avvikelser kan möjligen orsaka autismspektrumstörningar.

Forskargruppen har i sina analyser bekräftat kliniska iakttagelser av olika undergrupper: kort/långvarigt sjuka, med eller utan IBS-samsjuklighet och typisk/atypisk ME/CFS. Låga halter av en god bakterie ökar risken för läckage av toxiner, bakterier och osmälta matrester till blodet, vilket leder till en immunologisk reaktion som når in till mikroglia-celler i CNS. Professor Hornig menar att när man förstår mekanismerna bakom ME/CFS så kommer man också att kunna förklara andra sjukdomar.

*Professor Olav Mella*, Haukelands universitetssjukhus, Bergen, inledde med en historik över hur Rituximab-forskning har utvecklats från den överraskande effekten hos en kvinna med både ME och lymfom till den nu pågående fas 3-studien, som är en dubbel-blind, placebo-kontrollerad behandlingsstudie av 151 patienter från flera olika center i Norge. I september 2017, när den sista patienten har följts i 24 månader, kommer studien att öppnas och analysarbetet påbörjas. Resultaten beräknas kunna publiceras våren 2018.

Eftersom tidigare studier har visat på behovet av underhållsbehandling för att nå långvarig effekt har patienterna fått infusioner dag 0 och 14, och efter 3, 6, 9 och 12 månader.

Exempel på utfallsmått:

- Subjektivt uppfattad utmattning under 24 månader
- Registrering av symtomförändring genom ett självskattningsformulär var 14 dag under hela behandlings och uppföljningstiden
- Klinisk respons utifrån förutbestämda kriterier
- Quality of Life mätt med olika formulär
- Fysisk funktionsnivå (elektroniskt mätt med sensewear-armband under 5-7 dagar).

Man har också gjort delstudier av patientgruppen med C-PET, av tarmfunktion och endotel-funktion.

Cyclo ME – studien påbörjades efter att ett par bröstcancerpatienter som också hade ME/CFS förbättrades efter behandling med cyclofosfamid. Den nu pågående fas 2-studien kommer att vara avslutad i juli 2017. Bland deltagarna finns patienter som tidigare fått Rituximab utan tydlig effekt, men också de som inte tidigare behandlats med immun-modulerande medel. Bi-effekter har rapporterats, men också förbättring hos ett antal ME/CFS-sjuka.

*Dr Ingrid Rekeland*, Haukelands universitetssjukhus, Bergen, ersatte dr Öystein Fluge som hade skadat sig och vinkade från sjuksängen via bild. Hon redovisade de studier av metaboliska processer på mitokondrie-nivå som också genomförts i Norge. En specifik nedsättning i nivån av aminosyror (ATP) nödvändiga för effektiv metabolism via TCA-cykeln har konstaterats och detta antas påverka många olika celler.

Vita blodceller från friska personer som odlats i serum från patienter med svår ME/CFS visade metabola förändringar bl a ökad utsöndring av laktat, medan celler från ME/CFS sjuka i serum från friska personer fungerade helt normalt.

Den forskning som pågår ger enligt dr Rekeland anledning till optimism inför framtiden.

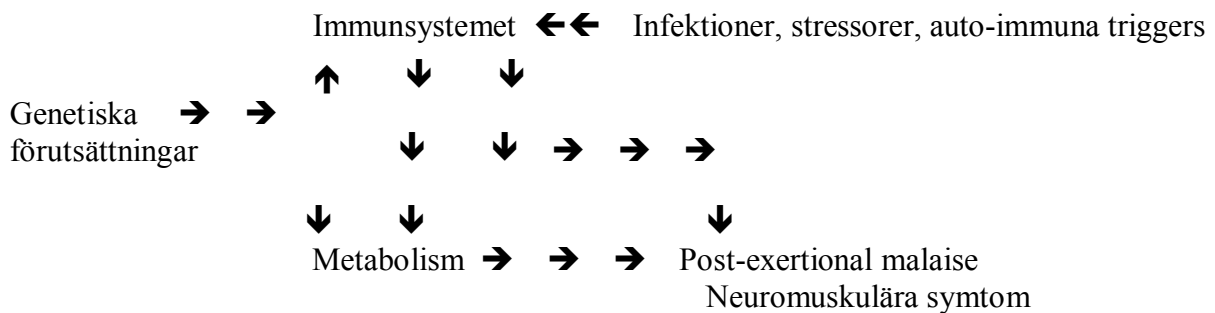
Från University of Otago, Nya Zeeland kom *professor Warren Tate* som blev involverad i forskning kring ME/CFS när hans dotter blev sjuk efter EBV-infektion. Han frågar sig vilket fysiologiskt ”kontrollcenter” det är som utlöser och vidmakthåller så många och så varierande reaktioner i kroppen. Han använder precisionsmedicin, d.v.s. han gör mängder av test på ett

litet antal patienter och har samlat in data rörande bl a genuttryck i immunceller och protein i vävnader, plasma microRNA och cytokiner. Målsättningen är att klarlägga kopplingar mellan olika typer av molekyler och belysa fysiologiska förändringar. En hypotes är att ”stress-centrum” i hypotalamus kan bidra till att sjukdomen upprätthålls.

*Professor Ron Davis*, Stanford School of Medicine, fokuserade i årets föreläsning inte så mycket på provresultat som på tekniska hjälpmedel för att till en låg kostnad analysera den stora mängd prover som samlas in med precisionsmedicinsk metod. Han visade dels en liten kub och dels ett tunt ”plastkort” som innehåller tusentals elektroder och kretsar som kan användas vid analys av mänskliga celler, ”lab-on-a-chip”. Mjukvara måste utvecklas för att tolka resultaten. Med sådan utrustning kan man till en låg kostnad studera hur olika system i kroppen samverkar och påverkar varandra och han gav exempel på flera olika möjliga analyser. Bland annat har man studerat hur celler från personer med ME/CFS reagerar på stress – d v s att man droppar saltlösning på chippet. Celler från ME/CFS-sjuka återhämtar sig mycket långsammare än celler från friska personer.

Enligt professor Davis är det ingen tvekan om att ME/CFS är en molekylär sjukdom, flera olika ”triggers” samverkar och förändrar metabola processer, vilket slutligen leder till utmattning som påverkar hela livet.

Han visade ett flödesdiagram för att belysa hur de underliggande mekanismerna är sammanlänkade:



Slutligen diskuterade han möjligheten att ME/CFS-patienter kan ha nytta av mediciner som använts mot andra sjukdomar. Detta kan också prövas med hjälp av det lilla chippet. Han tog som exempel Suramin, som utvecklades för mer än hundra år sedan för att behandla sömnsjuka. Tyvärr är Suramin numera inte tillgängligt på marknaden.