

# Han forskar på cellnivå om ME:s uppkomst

*Hopp om såväl provmetod som behandling*

**Vilande virus kapar cellens kraftverk och använder det till sin egen fördel. Och sedan provocerar de immunsystemets försvarssoldater, så att de angriper de celler och organ, som de skulle försvara.**

**Så här kan man, kortfattat och en smula dramatiserat, beskriva resultat av cellbiologisk forskning om vad det är som kan trigga igång ME. Flera studier runt om i världen pekar åt det här hållet. En av forskargrupperna finns i Linköping och leds av professor emeritus Anders Rosén.**



*Anders Rosén tror att biomedicinska markörer, som i prov visar att en patient har ME, inte ligger långt bort. "Drömmen är att den här forskningen också ska leda fram till att vi kan bota sjukdomen".*

Hans forskargrupp finns vid avdelningen för cellbiologi, inom institutionen för biomedicinska och kliniska vetenskaper.

- Vi följer ett spår i den internationella ME-forskningen som går ut på att en ny virusinfektion, ofta ett herpesvirus, eller en inflammation, väcker upp vilande virus i kroppen. I en del fall kan dessa virus ge ett påslag som leder till att immunförsvarets antikroppar vänder sig mot den vävnad i kroppen som den ska försvara. Antikropparna blir autoantikroppar, säger Anders Rosén.

ME är enligt detta forskningsspår en autoimmun sjukdom, vid sidan av andra autoimmuna sjukdomar som multipel skleros (MS), diabetes typ 1, psoriasis, glutenintolerans (celiaki) och ulcerös kolit (det finns många fler).

I en del fall är autoimmuna sjukdomar en följd av en virusinfektion. Man talar om postvirala sjukdomar. Idag menar många forskare att ME i sju fall av tio är en postviral sjukdom. Långtids-covid är en autoimmun sjukdom, åtminstone en del av formerna.

## **ME-test på väg**

Anders Rosén tror att den här forskningen kan leda till att man kan genomföra prov, som visar om en person har ME eller inte.

Det handlar om att hitta så kallade *biomedicinska markörer*, som många läkare helst vill ha för att ställa en diagnos.

Det blir ett stort steg framåt den dag som man kan genomföra sådana tester, inte minst för att lättare och snabbare utesluta andra diagnoser, och undvika felbehandling. För att det ska fungera i praktiken måste det vara enkelt att ta proven, genom blod eller saliv.

Det är inte helt säkert att samma test kommer att fungera för alla med ME. Det finns mycket som tyder på att det finns olika typer av sjukdomen, med olika ursprung, men med samma grundproblem.

## **Behandlingsmetoder i sikte**

- Drömmen är att den här forskningen också ska leda fram till att vi kan bota sjukdomen, säger Anders Rosén. Tänk om vi kan fiska upp de förrådiska försvarssoldaterna, så att deras angrepp på de egna cellerna upphör.

För åstadkomma detta krävs mer forskning, och utveckling av medicinska metoder med nanoteknik som innebär att man använder teknik som påminner om laser, fast nere på vad forskarna kallar molekylär nivå. Men det är ingen omöjlighet, understryker han. Det pågår arbete i en del forskargrupper. Det finns redan metoder inom detta område, som används för MS och blodcancer. Och MS och ME har en del liknande komponenter.

Forskare prövar också nya behandlingsmetoder för magsjukdomen IBS (irritable bowel syndrom, irriterad tarm), som en del patienter har samtidigt med ME. Forskare tror att IBS kan vara en annan trigger som sätter igång ME.

Det troligaste är kanske att man först kommer att kunna nå målet att få fram de biomedicinska markörerna, och senare utveckla behandlingsmetoder.

Redan idag finns det forskning om vissa immunologiska behandlingsmetoder för cancer, där man enbart avlägsnar cancerceller men inte friska. Dessa metoder skulle också kunna hjälpa ME-patienter, åtminstone en del av dem.

Norska försök, som blivit mycket uppmärksammade, har i en första omgång tyvärr inte kunnat visa tydliga resultat. En del patienter har visserligen blivit bättre, några till och med friskskrivna. Men många andra har inte fått någon hjälp. Eftersom behandlingarna både är dyra och ger tuffa biverkningar, går de inte att använda i vården ännu.

Men det är allmänt känt bland människor med ME, ME-specialister och forskare att det finns vissa typer av behandlingar, som kan lindra för en del - men inte för andra. Återigen: det finns förmodligen olika undergrupper av ME. Förhoppningen är att man kan hitta sätt att i förväg ta reda på vilka patienter som skulle kunna bli hjälpta av immunologisk behandling. Då skulle en sådan behandling vara värd att genomföra för just dessa, trots kostnaderna och biverkningarna.

- Det är för tidigt att säga något om vad som avgör vem som kan bli hjälpt och vem som inte blir det, säger Anders Rosén.

## **Vilande virus som vaknar till liv**

För människor med ME och deras närstående låter det förstås hoppfullt och lovande att det utifrån denna cellbiologiska forskning finns biomedicinska markörer, tester och behandling i sikte. Och det handlar inte om "kanske i avlägsen framtid", utan "mycket troligt inom några år", tror Anders Rosén.

Men vad är det då mer exakt som Anders Rosén, tillsammans med sina forskarkollegor Eirini Apostolou och Muhammad Rizwan, har gjort och sett?

Sedan 2019 har de genomfört tre studier. De har samarbetat med Bragéekliniken i Stockholm, med att samla en bank med idag cellprover från 100 personer med ME och 110 friska studiedeltagare från Linköping, grupperna matchar varandra i ålder. Varje person bidrog med ett stort antal cellprover. Det kräver mycket arbete och tid att bygga upp av sådan cellprovsbank. När detta skrivs, i början av 2022, har de redan hunnit en bit på väg med att analysera vad det är som trigger igång ME. De studerar förekomsten av vilande virus, och hur cellens varningssystem fungerar.

En hel del analyser återstår innan projektiden tar slut, senare under 2022.

Under projektets gång kom covid, och en del människor drabbades av den postvirala sjukdomen långtidscovid (som är ett samlingsnamn för flera åkommor). Forskarna har också tagit med

långtids-covid i studierna. Bland annat studerar de särskilt proverna från människor med ME som har haft covid.

För alla oss med bräckliga förkunskaper i biokemi är det i förstone inte helt lätt att greppa vad forskarna gör och ser. Men det är inte omöjligt att förstå, när Anders Rosen förklarar med hjälp av några liknelser.

- Var och en av de celler som vi är uppbyggda av, kan man se som ett rike, som kan bli attackerat av en potentiell förstörare - virus. En del virus kan ta sig in, orsaka skada en tid, och sen stanna och bli vilande.

- Efter en tid kan olika saker göra att viruset vaknar till liv igen, och då orsaka samma skada som tidigare, säger han. Detta gäller bland annat åtta herpesvirus. Den vanligaste kallas Epstein-Barr-virus, EBV.

- De flesta människor har vilande herpesvirus i sig. I enklare fall får de då och då till exempel munsår, orsakad av ett virus som heter Herpes simplex-1. Men det går oftast ganska snabbt över.

Ibland ger dessa virus svårare symtom hos vissa personer. EBV kan till exempel orsaka den långvariga och allvarigare sjukdomen körtelfeber, som kan vara upp till ett halvår.

- Dessa vilande virus kan orsaka större skada än själva ursprungssjukdomen, genom att under lång tid producera en liten mängd virus som går under immunsystemets radar, utan att bli upptäckta, och därigenom kan de sabotera och hindra att kroppen drar igång sitt immunförsvar. Och i värsta fall kan permanenta skador uppstå, säger Anders Rosén.

- Har man flera sorters vilande virus, kan effekten bli värre.

Det finns flera tänkbara orsaker till att viruset vaknar igen: ny infektion, miljögifter, fysisk skada eller mycket svår mental påfrestning (trauma).

### **När viruset kapar energiverket och larmcentralen**

Det finns två delar i virusets sabotage, förklarar Anders Rosén.

Den första är att det återuppväckta viruset angriper den del av cellen, som fungerar som det lilla rikets energiverk – och som heter mitokondrier. Mitokondrierna är dessutom larmcentraler, de har som jobb att smuggla ut signaler om att det är fara å färde. De två uppgifterna hänger ihop med varandra. Jämför med hur kärnkraftverk både ska producera el och larma om det kommer främmande drönare flygande!

- För att öka sin förmåga att föröka sig, kan viruset kapa mitokondrierna, som en flygplanskapare fast det handlar om det lilla cellrikets energiproduktion. Och detta kan leda till att cellen långvarigt ställer energiproduktionen på sparlåga.

Detta tror forskarna är ett skäl till att människor med ME får den svåra energibrist, som är kärnan i sjukdomen.

- Människor med ME har fastnat i en lågenergisituation. Viruset tar över och släpper inte greppet, säger Anders Rosén.

Fenomenet med långvarig trötthet efter virusinfektion, post-viral fatigue, är en välkänd företeelse. Det drabbar en del, men långtifrån alla, som gått igenom virusinfektionen.

Detta visar studier om bland andra EBV, det tropiska denguefebviruset och ebolaviruset.

En tidigare variant av virus inom "covidfamiljen" orsakade en epidemi 2003. Andelen som då vårdades på sjukhus och därefter drabbades post-viral fatigue upp till ett halvår, varierade i olika studier mellan 11 och 31 procent. De som hade det ett år eller mer, varierade mellan fyra och sex procent. Och med covid-19 tror forskare att det blir mer än 10 miljoner fall globalt som får långtids-covid. Det motsvarar sex procent av de sjukhusvårdade covidpatienterna.

### **Fånga faraåfärdesignalerna**

- När mitokondriens energiproduktion går ner, försvagar det också immunsystemet, eftersom energiproduktionen hänger direkt samman med uppgiften att skicka ut varningssignaler, säger Anders Rosén.

En del av forskningen i Linköping handlar just om hur viruset angriper mitokondriernas jobb med att smuggla ut varningssignaler.

"Terroristerna" som kapat elverket vill få mat och support från huvudkontoret. Men istället för att skicka alla på en gång smyger de ut en och en om natten, för att inte märkas. Eirina Apostolou är expert på att fånga upp faraåfärdesignalerna, som avslöjar dem som smyger ut om natten. Hennes preliminära forskningsresultat tyder på att patienter med långvarig postviral trötthet, inklusive ME, sänder ut betydligt färre och svagare faraåfärdesignaler, jämfört med friska personer. Detta medför att immunförsvaret inte tillräckligt snabbt kan bekämpa, och nedkämpa, virusinfektionen. Istället finns virusinfektionen och viruset kvar under lång tid, men på en låg nivå.

Här försöker forskarna nu hitta metoder som kan stärka signalerna och öka antivirus-skyddet.

### **Vänder soldater mot det som de skulle försvara**

Den andra formen av sabotage av immunförsvaret, som kan inträffa när våra vilande virus vaknar, handlar om immuncellerna - cellens försvarssoldater.

- En form av självförstörelse kan uppstå när kroppen utlöser immunförsvaret mot dessa vilande virus, säger Anders Rosén.

Ända sedan han började studera cellbiologi har han intresserat sig för det här fenomenet. Men fram till för några år sedan handlade hans forskning om andra sjukdomar än ME, framförallt blodcancer. Hans intresse för ME startade när en dotter till en vän fick sjukdomen.

Cellen har två typer av "försvarssoldater", alltså immunceller:

- *B-celler som bildar antikroppar - sådana som i test idag visar om en person haft covid.*
- *T-celler som är en form av vita blodkroppar och som utgör en "andra försvarslinje", efter antikropparna. En typ kallas "dödarceller", eftersom de direkt attackerar och dödar celler som virus har infekterat. En annan typ kallas "hjälpceller", eftersom de förstärker både B- och T-cellsförsvaret.*

Det forskarna nu tror allt mer är att virus i vissa fall kan reta upp B-cellsförsvaret till den grad, att antikropparna vänder sig mot egna celler och organ - de blir *autoantikroppar*.

- Detta händer i dessa fall när ett aktivt immunförsvaret slår till ordentligt, säger han. Det blir för mycket av det goda, och det förvandlar försvarscellerna till någonting dåligt. Och viruset aktiverar mängder av försvarsceller, det är ingen hejd på det.

Forskarna talar om cytokinstorm - "ett immunförsvaret utan broms".

Anders Rosén förklarar att hos en del med ME kan autoantikroppar påverka hur nervledningar fungerar. Och detta kan i sin tur orsaka sämre hjärtrytm, och fenomenet att man får hjärtklappning, och blir svimfärdig när man reser sig upp, det som kallas POTS (Posturalt ortostatiskt takykardisyndrom).

Han beskriver också hur flera virus har utvecklat sätt att lura immunförsvaret, genom att stänga ner en viss typ av antivirusmolekyler (kallas interferoner). Immunförsvaret kan då svara med att försöka svälta ut det attackerande viruset. Men detta sker på bekostnad av att energiproduktionen i cellen blir avstängd under en lång tid. Detta leder till svår trötthet.

- Här finns ärftliga komponenter. Var och en ärver vi vårt immunförsvar och det påverkar hur mottagliga för olika sjukdomar som vi är, förklarar Anders Rosén.

### **Forskning jorden runt**

I forskarens arbete är en viktig del att följa andra forskares arbete inom samma område som man själv forskar i. Anders Rosén berättar om sex betydelsefulla rapporter.

Vid Kaliforniauniversitetet i San Diego, har forskare vid doktor Naviaux laboratorium visat hur mitokondrierna går på sparlåga hos patienter med ME, och att det hänger samman med att ett antal av de beståndsdelar som bygger upp proteiner (aminosyror) och fetter (lipider) är förändrade hos dem.

Vid Cornelluniversitetet, i Ithaca i staten New York, har forskaren Maureen Hanson visat att en speciell sorts T-celler har mitokondrier som inte fungerar som de ska.

Vid Julius Maximilian-universitetet i Tyskland har Bhupesh Prusty visat att 90 procent av de ME-patienter som forskarna undersökt hade mitokondrier med nedsatt funktion (mitokondriefragmentering), med stor energiförlust som resultat.

Vid universitetet i Bergen har Øystein Fluge visat på faktorer som leder till försämrad energiproduktionen i cellen. En faktor är att cellen producerar mycket mer av förbränningsprodukten mjölksyra. Forskargruppen i Bergen har också upptäckt att patienter med ME i sitt blod har något, en speciell molekylär komponent, som inte finns hos friska - en upptäckt som kan ligga till grund för att vidare forskning leder fram till en biomedicinsk markör.

✕ Vid institutet för medicinsk immunologi, universitetssjukhuset Charité i Berlin, har Carmen Scheibenbogen visat att mellan 30 och 50 procent av undersökta ME-patienter har en speciell sort autoantikroppar som angriper nervvävnad. (Forskarna kallar dem för anti-adrenerga och anti-muskarina receptorantikroppar.) Utifrån dessa fynd har forskare i olika länder i Europa börjat samarbeta och testar nu metoder för att kämpa ned just den här typen av antikroppar. Detta skulle kunna minska skadeverkningarna för många med ME.

**Mats Utbult, journalist**  
**Medlem i RMEs kommunikationsutskott**