Referat fra arrangementer i London, 30. mai – 1. juni 2012

av Eva Stormorken

Forord

Konferansen og møte i EMEA
Årets 7. Invest in ME konferanse ble organisert av den britiske ME-organisasjonen *Invest in ME* med støtte fra den australske ME-foreningen *Alison Hunter Memorial Foundation*. Den irske ME-foreningen, *Irish ME Trust*, har sponset aktiviteter knyttet til møtevirksomhet i den europeiske alliansen av ME-foreninger (*European ME Alliance* (EMEA)) som foregikk dagen etter konferansen. Hensikten med opprettelsen av EMEA i 2008 var å etablere et europeisk nettverk av nasjonale ME-foreninger (http://www.euro-me.org/). Det diskuteres hvordan man kan samarbeide, hvilke saker som er viktige å sette på dagsorden, hva man kan videreutvikle og hvordan man kan få anerkjennelse fra EU og få tilgang til eventuelle økonomiske midler til det viktige arbeidet som skal fremme en bedre forståelse for ME blant helsepersonell, sikre bedre og lik pasientbehandling i europeiske land samt bidra til biomedisinsk forskning på ME. Norges representanter i EMEA er Ellen V. Piro og Eva Stormorken.

Det må understrekes at den 7. Invest in ME konferansen ikke var beregnet på pasienter eller pårørende, selv om den var åpen også for dem. Richard Simpson, grunnlegger av Invest in ME, gjorde det helt klart at dette var en biomedisinsk konferanse, ikke tilrettelagt for lekfolk. Dette året var det færre pasienter og pårørende til stede enn det som er observert på tidligere konferanser, mens det var flere leger, annet helsepersonell og forskere til stede enn tidligere år. Det er tydelig at denne konferansen er blitt en svært viktig møtearena for ME-interesserte fagfolk i Europa og at den har stor betydning for etablering av internasjonale nettverk blant forskerne. En rekke erfarne forskere og klinikere fra USA, Australia, Spania, Sverige, Storbritannia og Norge var invitert som forelesere. Kreftlegene Mella og Fluge fra Haukeland var norske forelesere. Flere fagfolk fra ME/CFS-senteret, Oslo universitetssykehus, var til stede (de har også deltatt på tidligere konferanser), ellers var det ingen fagfolk med ansvar for ME å se fra andre helseregioner. Det lover godt for fremtiden at stadig flere klinikere og forskere deltar på disse konferansene.

Stemningen
Atmosfæren i konferansesalen var preget av optimisme, pågangsmot og interesse for videre forskning. Det ble kommentert at forskningen er kommet over i en ny fase og at stadig flere forskere rundt om i verden ønsker å kaste seg inn i konkurransen om å løse gåten. Dette gir håp for de mange som er berørte av alvorlig ME-sykdom over hele verden. Fagfolk møttes og diskuterte, ble kjent med hverandre og fikk skaffet seg internasjonale kontakter. Ellers ble det nevnt at teknologien som kan avdekke de fysiologiske forstyrrelsene, bakterier, virus etc. blir stadig bedre (sikrere) og at man nå kan identifisere forstyrrelser (avvik, sykdomsprosesser) som ikke hadde vært mulig uten dagens moderne teknologi. Dette er viktige forutsetninger for å kunne løse ME-gåten, dvs. identifisere sykdomsårsak og kunne forstå/forklare sykdomsutviklingen som fører til det kliniske bildet som ME-pasienter opplever.

Autoimmunitet foreløpig ikke bevist
Det ble understreket at selv om det foreligger positive resultater fra rituximab-studien, er det fortsatt ikke bevist at ME er en autoimmun tilstand. Rituximab-studien har imidlertid ført til internasjonal interesse. Invest in ME og Alison Memorial Foundation fungerte som

fødselshjelpere ved dannelse av en ny tverrfaglig "autoimmunitets"-arbeidsgruppe som er sammensatt av spesialister på immunologi, autoimmunitet og ME. Disse forskerne vil jobbe videre for å avklare om ME er en autoimmun tilstand eller ikke. De vil også jobbe for å skaffe flere forskningsmidler fra forskningsråd i ulike land. Det finnes intet referat fra dette vitenskapelige møtet, men nedenfor gjengis programmet og temaer som var oppe til diskusjon, noe som i det minste gir et innblikk i hva som skjedde og hvilke temaer som var oppe til diskusjon. Richard Simpson poengterte at initiativet til dannelse av "autoimmunitets"-gruppen var kommet i stand gjennom et samarbeid mellom *Invest in ME* og *Alison Hunter Memorial Foundation* (australsk ME-organisasjon ledet av Chris Hunter, mor til ME-syke Alison Hunter som døde 19 år gammel i 1996: http://www.ahmf.org/smh040502.html)

Sosialt arrangement kvelden før konferansen inkludert markeringer
Under den sosiale sammenkomsten for spesielt inviterte kvelden før Invest in ME - konferansen, holdt journalist og forfatter Jørgen Jelstad en meget god tale til ettertanke. Jelstad har lagt ut informasjon om talen på sin egen blogg (De bortgjemte) og den kommenteres derfor ikke her. I forkant holdt Kjersti Krisner en kort minnestund over en nylig avdød ung, norsk ME-pasient. ME-foreningens deltakere var kjent med dødsfallet før London-turen og opplevde markeringen som et verdig og meningsfylt øyeblikk, spesielt fordi avdøde og familien var godt kjent som følge av sin nære kontakt med ME-foreningen gjennom mange år. Det antas at folk i konferansesalen ble overrasket da dr. Kogelnik, som siste foreleser på konferansen dagen etter, viste frem et bilde av en ung ME-syk amerikansk gutt på 17 år som også nylig hadde dødd. Andreas Kogelnik, leder for Open Medicine Institute (USA), sa at de var lei seg for at de hadde mistet ham. Dette øyeblikket ledet tankene hen mot sykdommens alvorlighetsgrad og det enorme behovet for avklaring av sykdomsmekanismer og medisinsk behandling.

Blomberg og damene
Professor dr. med. Jonas Blomberg er spesialist i klinisk virologi og tilknyttet Institutionen för medicinska vetenskaper, Klinisk Mikrobiologi och Infektionsmedicin ved Uppsala universitet. Han har forsket på retrovirus, endogene retrovirus, utvikling av teknikker og tester for å oppdage ulike viruspartikler og kliniske viktige RNA virus, bl. a. fra enterovirus, Calici virus, influensa virus, Corona virus, hepatitt virus samt virus i Herpes-familien m. fl. Dr. Blomberg og hans team jobber med å utvikle effektive metoder for å avdekke smittestoffer. De har utviklet og bruker nå veldig rimelige tester som kan identifisere mange ulike smittestoffer raskt og effektivt samtidig. Blomberg og hans forskergruppe leter etter smittestoffer som kan forklare/utløse ME og har mottatt finansiering for å forske videre. Han fortalte at de hadde gjort noen funn, men at de ville forske mye mer slik at de ikke risikerte å havne i "XMRV-fellen". Foreløpig ville han ikke røpe noe om hva de hadde funnet, så det blir å vente i spenning til resultatene blir publisert. Blomberg har deltatt på flere biomedisinske ME-konferanser de senere år (Invest in ME og IACFS/ME) og samarbeider med dr. Gottfries klinikk i Gøteborg og har også hatt kontakt med ME/CFS-senteret (OUS). Han har derfor opparbeidet kompetanse på ME de senere år. Jonas Blomberg fortalte at hans far var nevrolog, og at faren hadde innprentet i ham at man måtte lytte grundig til pasientenes historie og deres kliniske symptomer. Det var tydelig at dr. Blomberg hadde tatt dette til seg. Han ville ha Ellen V. Piro og Eva Stormorken til bords ved to middager fordi han ønsket å vite hvordan sykdomsbildet hadde startet, utviklet seg og hvilke symptomer som hadde oppstått underveis. Til vanlig jobber han i laboratoriet, og det var tydelig at han ønsket å lære mer om det kliniske bildet. Blomberg ble overrasket da han hørte at begge kunne fortelle hvilken dato sykdommen startet. Det var en god opplevelse å få oppleve Blombergs genuine interesse for det kliniske bildet og at han lyttet så interessert. Takk til Blomberg for hyggelige samtaler!

Komplisert medisin
Sykdomsmekanismene ved ME er som kjent svært kompliserte fordi de er basert på fysiologiske og biokjemiske prosesser, noe som gjenspeiles i medisinske uttrykk som er ukjente for de fleste. Fordi det som presenteres er svært komplisert stoff både for pasienter, pårørende, mange helsearbeidere og til og med leger/forskere som ikke har tematikken som sitt spesialområde, er det gjort et forsøk på å forklare mange ord og begreper i en ordliste som er plassert helt bakerst. Ikke alle ord eller forkortelser er inkludert i ordlisten, slik at spesielt interesserte selv må oppsøke relevant faglitteratur. Når forskningen nå har dokumentert så mange avvik i fysiologiske prosesser og organsystemer, får man se positivt på dette, tåle mange fremmede ord og uttrykk og heller tenke at fagfolk ikke lenger kan si til pasientene at ME ikke eksisterer (helt nylig uttalte en norsk lege til en pasient at ME ikke eksisterer). Da blir det lettere å akseptere at man ikke med letthet kan forstå komplisert medisin. Nedenfor presenteres forskning knyttet til immunologi, hjernen, smerter, nervesystemet, autoimmunitet og siste nytt innen forskningen. Forhåpentligvis kan alle få noe ut av leseanstrengelsen!

Referatets organisering
Nedenfor gis det først informasjon om den nyopprettede, internasjonale arbeidsgruppen som skal fokusere på forskning knyttet til autoimmunitet ved ME. Det som gjengis er oversatt fra programmet for dette vitenskapelige møtet. Deretter kommer det mye informasjon knyttet til den biomedisinske konferansen som ble arrangert av Invest in ME for sjuende gang. Innholdet er basert på a) oversettelse av presentasjoner av foreleserne og b) de abstrakter som er publisert i tidsskriftet til Invest in ME (*The Journal of IiME*, vol 6, nr. 3) som ble utdelt til konferansedeltakerne samt c) dr. Vallings referat fra konferansen.

Dette dokumentet kan fritt kopieres og distribueres til leger og annet helsepersonell.

###

Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Clinical Autoimmunity Working Group Meeting

Før den 7. Invest in ME konferansen startet, ble det avholdt en to dagers vitenskapelig konferanse der det ble etablert en arbeidsgruppe bestående av internasjonale forskere som skal ha fokus på ME og autoimmunitet. Til møtet var det invitert 20 prominente forskere og klinikere fra flere land. På møtet ble det presentert forskning på ME og diskutert hvordan man kan få til et internasjonalt samarbeid. Nedenfor er det listet opp hvem som deltok og hvilken institusjon de er tilknyttet.

Forskere: Dr. *Amolak Bansal* (Epsom and St. Heller University Hospitals, UK), dr. *James Baraniuk* (Georgetown University, USA), *Simon Carding* PhD (Institute of Food Research, University of East Anglia, UK), *Monica Carson* PhD (University of California, USA), dr. *Abhijit Chaudhuri* PhD (Queen' Hospital, Essex, UK), *Mario Delgado* PhD (The Institute of Parasitology and Biomedicine, Spania), dr. med. *Øystein Fluge* (Haukeland universitetssykehus, Universitetet i Bergen), *Ian Gibson* PhD (Parlamentsmedlem, tidligere rektor for The School of Biological Sciences, UK), *Konstance Know* PhD (Wisconsin Viral Research Group, USA), dr. *Andreas Kogelnik* PhD (Open Medicine Institute, USA), dr.

Richard Kwiatek (Lyell McEwin Hospital Adelaide, Australia), *Sonya Marshall-Gradisnik* PhD (Bond University, Australia), professor dr. med. *Olav Mella* (Haukeland universitetssykehus, Universitetet i Bergen), *Stephen D. Miller* PhD (Northwestern University Feinberg School of Medicine, USA), Dame *Bridget Ogilvie* (doktorgrad knyttet til parasitters immunologi, nå pensjonist), *Hugh Perry* PhD (University of Southampton, UK), dr. *Daniel Peterson* (Simmaron Research, Nevada, USA), dr. *Noel Rose* PhD (John Hopkins Bloomberg School of Medicine of Public Health, USA), dr. *Kathy Rowe* The Royal Children's Hospital Melbourne, Australia), dr. *Donald Staines* (Queensland Health, Australia), *dr. Rosamund Vallings* (Howick Health and Medical Centre, New Zealand) og *Tom Wileman* PhD University of East Anglia, UK).

Brukerrepresentanter: *Susan Brookes* (Alison Hunter Memorial Foundation, Australia), *Pia Simpson* (Invest in ME) og *Richard Simpson* (Invest in ME).

Møtedag 1 – onsdag 30. mai
Møteledelse: Ian Gibson, Tom Wileman og Donald Staines
Temaer til diskusjon:

- Velkomsthilsen og åpning (Dame Bridget Ogilvie)
- Gjennomgang av kriterier som må tilfredsstilles for å kunne anta at det ligger autoimmunitet til grunn for ME/CFS (Noel Rose)
- Gjennomgang av erfaringene med bruk av rituximab på ME-pasienter så langt og forskning som pågår/skal starte (Øystein Fluge og Olav Mella)
- Regulering av eksperimentelt fremkalt autoimmun encefalitt (hos dyr) ved bruk av spesifikke antigener – rettet mot B-celler (Stephen Miller)
- Potensielt sykdomsfremkalt autoimmunitet mot vasoaktive nevropeptider og deres reseptorer (Mario Delgado)
- Forskning på autoimmune sykdomsmekanismer ved ME/CFS (Sonya Marshall-Gradisnik)
- Stemmer symptomene med det antatte målet for autoimmunitet ved ME? (Don Staines)
- Symptomene som inngår i det kliniske spekteret ved ME/CFS (Daniel Peterson)
- Plenumsdiskusjon (ledet av Ian Gibson)

Møtedag 2 – torsdag 31. mai

- Oppsummering av dag 1 – mål for dag 2 (Tom Wileman og Don Staines)
- Utvikling innen området nevropatologi (Hugh Perry)
- Hva man har funnet ved MR-undersøkelser: Endringer i mikrosirkulasjonen (minste blodårene) i sentralnervesystemet (Richard Kwiatek)
- Genetikk og informatikk (Andreas Kogelnik)
- Plenumsdiskusjon (ledet av Ian Gibson)
- Hva man har lært innen nevropatologi ved ME/CFS (Abhijit Chaudhuri)
- Pressekonferanse (ledet av Ian Gibson)
- Plenumsdiskusjon – Åpen diskusjon om samarbeidsstrategier når det gjelder å få gjennomslag hos forskningsinstitusjoner som det amerikanske folkehelseinstituttet (NIH), det australske (NHMRC) og det britiske forskningsrådet (MRC) samt å vurdere muligheten for å utvikle en overbyggende strategisk tilnærming (ledet av Ian Gibson)
- Oppsummering og veien videre
- Takksigelser og avslutning på konferansen ved Susan Brookes og Richard Simpson

7. Invest in ME – Internasjonal biomedisinsk konferanse 1. juni 2012

Sted: Birdcage 1, Westminster, London
Arrangører: Invest in ME ved Richard og Pia Simpson og deres stab
Deltakere fra 16 land hadde funnet veien til denne biomedisinske konferansen. Norge hadde flest deltakere, noe som ble påpekt fra talerstolen. I tillegg ble Norge trukket frem som et foregangsland når det gjelder forskning og hvor langt man har kommet med å få bedre helsetjenester og rettigheter for ME-pasienter i forhold enn andre land. Vi får ros fra utlendinger for det arbeidet som er gjort i Norge! Konferansen ble offisielt åpnet av Ian Gibson PhD, medlem av det britiske parlamentet. Han har i mange år vært en viktig støttespiller for Invest in ME og ME-saken i England.

Presentasjon av forelesere, innhold i abstrakter og forelesninger

Presentasjon Ian Gibson PhD er parlamentsmedlem fra Labour Party i Norwich. Han har arbeidet ved University of East Anglia (UEA) i 32 år, ble rektor ved School of Biological Sciences i 1991, har ledet et kreftforskningsteam og etablerte Francesca Gunn Leukemia Laboratory ved UEA. I 2011 mottok Gibson et æresdoktorat i sivilrett ved UEA.

Presentasjon av professor dr. med. Don R. Staines. Tema: *Nye retninger for ME/CFS-forskning.* Staines er lege ved Gold Coast Population Health Unit (Folkehelseinstituttet). Han har jobbet med helseledelse og offentlig helse i inn- og utland. Hans interesser omfatter helsesamarbeid med andre land så vel som samarbeid på tvers av disipliner. Postinfeksiøse utmattelsessyndromer er hans hovedforskningsinteresse. Staines er en ivrig støttespiller for Griffith University Medical School, trives med undervisning og benytter mulighetene for å promotere bevissthet om offentlig helse i undervisning til medisinstudenter.

Abstrakt fra dr. Staines. Hans forskergruppe i Australia har siden 2004 forsket for å finne ut om autoimmunitet kan være en mulig årsak til ME/CFS. Nyere kliniske forskningsdata fra Norge støtter opp om autoimmunitetshypotesen, dvs. at pasientene kan ha nytte av antistoff-CD20 monoklonalt antistoff. Autoimmunitet er et utfordrende forskningsområde der det skjer komplekse samspill mellom responser fra det medfødte og ervervede immunsystemet. Hvordan man kan identifisere et antatt mål for et autoimmunt angrep ved ME, er fortsatt en gåte. Derfor ble det etablert en arbeidsgruppe som har som formål å bringe sammen spesialister innen autoimmunitet og nevrovitenskap slik at man kan vurdere nyere kliniske data og vurdere i hvilke retninger forskningen på dette området burde gå. Temaer som ble diskutert, var hvordan sykdomsmekanismer ved autoimmunitet arter seg, hvordan man kan identifisere et eventuelt autoimmunt mål (hvilke celler i kroppen som autoantistoffene eventuelt angriper), laboratoriemodeller inkludert eksperimentelt fremkalt autoimmun encefalomyelitt, endringer i blodårer i sentralnervesystemet og nyere forskningsbasert kunnskap om vasoaktive nevropeptider (VN) og nye biomarkører som kan bidra til å stille ME-diagnosen.

Nyere fremskritt innen kunnskap om purinerg signalering, nevrologiske modeller for autoimmunitet inkludert reaktiv gliose (opphopning av støtteceller rundt hjernenerveceller), kan bidra til økt forståelse av ME/CFS. Man har nå erkjent at ATP, NO (nitrogenoksid) og VIP (vasoaktivt intestinalt peptid) er ko-transmittere og at de kan være involvert i sykdomsmekanismene. Videre er gliose alltid forbundet med skader i hjernen og kan være et karaktertrekk ved ”virtuell” oksygen-glukose mangel, noe som sannsynligvis skjer som følge

av funksjonssvikt relatert til vasoaktive nevropeptider (VN). Den nevrovaskulære enheten spiller en vital rolle for hjernens blodårer og for immunsystemets funksjonsevne, og disse funksjonene kan gå tapt når vasoaktive peptider ikke fungerer som de skal. Det kan forventes en mer alvorlig situasjon i sentralnervesystemet om blod-hjernebarriere (BBB)- og blod-ryggmargsbarriere (BSB)-funksjonene ikke fungerer som de skal fordi det skjer en aktivering av purinerge reseptorer og igangsettelse av inflammatoriske mekanismer. Andre organsystemer som også kan være påvirket gjennom disse sykdomsmekanismene, er hjerte, mage og lunger, noe som delvis kan forklare det langvarige og kompliserte forløpet ved ME. Nye teknikker for å undersøke BBB og BSB er under utvikling og kan komme til anvendelse ved ME. Terapeutiske muligheter kan oppstå gjennom en bedre forståelse av immunologiske og nevroinflammatoriske mekanismer som er involvert ved ME.

Foredrag av dr. Staines. Han snakket om autoimmunitet som en mulig hypotese når det gjelder årsaken til ME. Staines fortalte om forskningsprogrammet som har foregått ved Bond University de siste åtte årene. Han startet med å stille spørsmålet: Er ME en autoimmun tilstand? Deretter beskrev han autoimmunitet som en reaksjon der kroppen "angriper" seg selv, og i denne prosessen er B- og T-celler involvert. B-celler produserer antistoffer, og CD20 er en potensiell biomarkør. T-cellene trenger svært høy grad av vevstypeforlikelighet (histokompatibilitet), og det medfødte immunsystemet (f. eks. naturlige drepeceller (NK-celler) og makrofager) kan utløse responser. Deretter diskuterte han hva som kan være det antatte målet for kroppens autoantistoffer. Han nevnte at ME ofte er forbundet med infeksjoner slik som Campylobacter eller tilstander som Guillain-Barrés syndrom. Multippel sklerose er forbundet med Epstein-Barr virus (utløser kyssesyke/mononukleose). Molekylær etterligning kan forekomme. Dette er en autoimmun respons på en organisme eller et antigen som likner endogene (kroppens indre) strukturer. Ved Sjögrens syndrom og myasthenia gravis er acetylkolin-reseptorer målorgan for det autoimmune angrepet (GPCR). Vasoaktive nevropeptider (VN) relateres til glukagon, sekretin, insulin – og er en superfamilie av små peptider eller proteinliknende molekyler, og de er potensielle agenter som setter i gang en prosess der adenylat cyclase (AC) omdanner ATP til syklisk adenosin monofosfat (cAMP). Dr. Staines redegjorde for de vasoaktive nevropeptidene PACAP, VIP og CGRP som er av spesiell interesse med relevans for ME. Disse peptidene er veldig utbredt i sentralnervesystemet. Data støtter forestillingen om funksjonsforstyrrelser knyttet til vasoaktive nevropeptider, og symptomene passer de antatte målene (ved autoimmunitet). VPAC2R-reseptorer er feilregulert. Det er forbindelser til Foxp3- og cAMP-metabolisme. Reseptorenes funksjonstilstand er svært viktig for overføring av signaler. cAMP er en meget viktig nevrotransmitter (signalmolekyl/budbringer) som er involvert i overføringen av ATP til AMP. cAMP er en sekundærbudbringer og spiller en nøkkelrolle i cellestoffskiftet. cAMP virker ved hjelp av CREB- og ICER-proteiner og disse spiller en rolle i sentralnervesystemets evne til å forandre struktur/funksjon (nevroplastisitet), inkludert kognisjon (intellektet).

Den videre diskusjonen fokuserte på blod-hjernebarriere (BBB)- og blod-ryggmargsbarrieren (BSB)-funksjonen. Blod-hjernebarrieren skal sørge for å holde uønskede stoffer utenfor sentralnervesystemet og da er pericytter involvert (pericytter er lange celler som ligger rundt årevegger og som kan trekke seg sammen for å regulere størrelsen på blodårene – for å regulere hva som skal slippes igjennom). Om immuncellene kommer inn (passerer barrieren), kontrolleres gjennom utvidelse av blodårene. Interleukin-1β and TNFα er giftig for blod-hjerne- og blod-ryggmargsbarrieren og motvirkes av cAMP. De vasoaktive nevropeptidene GPCR kan virke hemmende eller stimulerende.

Autoimmunitet kan føre til tap av organfunksjon. Nevropeptidene PACAP og VIP er

regulerende kotransmittere, og skjelettmuskulatur og autonom overføring av signaler kan være involvert i prosessen. Nevropeptidene virker også på acetylkolin-systemet. Andre funksjoner kan omfatte reguleringen av elektriske impulser i hjertet, motvirke celledød i hjernens nerveceller (nevrale celler), insulinkontroll, regulering av for lavt oksygeninnhold og glutamat-metabolismen.

Nyere kunnskap om purinergisk signalering (budbringere) bidrar også til å forstå sykdomsmekanismene som inkluder vasoaktive nevropeptider i relasjon til ME/CFS. ATP signaliserer cellulær belastning og regulerer adenylat cyclase negativt. ATP kan også ha ekstracellulære effekter. Vasoaktive nevropeptider spiller også en rolle i Treg-celler (regulerende T-celler) og naturlige drepeceller (NK-celler). Treg-celler bidrar på en viktig måte i immunsystemet.

Følgende spørsmål ble stilt: Er det funksjonsavvik i mRNA og mikroRNA? Det ble diskutert om symptomene ved ME kan knyttes til overføringsprosessen av nervesignaler. Purinerg signalering er involvert ved nevropatiske (nerve-)smerter. De vasoaktive nevropeptidenes funksjon er knyttet til nevrohormonal funksjon, immunregulering og regulering av hjertefunksjon (kardiotrop). Sykdomsmekanismer tyder på forstyrrelser i de vasoaktive nevropeptidenes funksjon. Avvik fra det normale er vist på MR-bilder. Bildene viser forstyrrelser i mikroblodsirkulasjonen, noe som kan knyttes til sykdomsstart, tap av funksjon i sentralnervesystemet og sykdommens alvorlighetsgrad. Professor Staines føler at det kan være en helt ny autoimmun mekanisme som kan være involvert der vasoaktive nevropeptider er innblandet. Forhåpentligvis kan mer kunnskap etter hvert føre til behandlingsmuligheter.

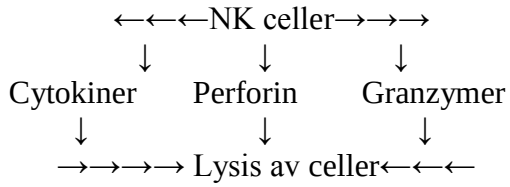
Presentasjon av dr. Sonya Marshall-Gradisnik. Tema: *Immunologiske funksjons-forstyrrelser som mulige biomarkører for ME/CFS.* Dr. Marshall-Gradisnik er første-amanuensis i immunologi. Siden hun fikk sin doktorgrad i 2004 har hun mottatt mer enn 4 millioner dollar i forskningsmidler. Hun ble tildelt den prestisjefylte prisen for ”kommende stjerne” innen Queensland Women in Technology Research, for sin forskning på immunologiske biomarkører ved ME/CFS. Dr. Marshall-Gradisnik har redigert to bøker, åtte bokkapitler og publisert 52 artikler i prestisjefylte internasjonale tidsskrifter samt 64 konferanseabstrakter i immunologi. Hun er fagfellevurderer i det australske forskningsrådet og var i 2011 en av forfatterne bak de internasjonale konsensuskriteriene. Dr. Marshall-Gradisnik har nylig mottatt følgende priser/forskningsmidler: Queensland Government (533 000 dollar), Queensland Co-Investment Fund (830 000dollar), Mason Foundation (831 000 dollar) og Alison Hunter Memorial Foundation Research Grants. Dr. Marshall-Gradisnik leder et stort forskningsteam som ikke bare utvikler immunologiske biomarkører for tidlig oppdagelse av ME/CFS, men som også fokuserer på genekspresjonsstudier hos alvorlig og moderat syke ME/CFS-pasienter. Hun har også mottatt en nasjonal pris for beste, unge vitenskapelige forsker på den australske konferansen for vitenskap og medisin for sine studier på naturlig drepecellefunksjon og genotyping.

Abstrakt fra dr. Marshall-Gradisnik. CFS er en multifaktoriell sykdom som kan omfatte ulikheter i nevroendokrin immunfunksjon. Så langt har et en del nevropeptider blitt forbundet med CFS, basert på nevropeptidenes rolle i reguleringen av immunfunksjonen. Hennes forskergruppe har forsket på pasienter diagnostisert med CFS for å identifisere immunologiske/nevroimmunologiske og genetiske forskjeller hos ME/CFS-pasienter og sammenliknet disse med funn hos ikke-utmattede kontrollpersoner. Resultatene viste funksjonsforstyrrelser i drepecelle-lysis (evnen til å løse opp uønskede celler), naturlig drepecelle-fenotype, cytotoksiske T-celle lysis (T-celler fungerer som cellegift som løser opp

uønskede celler), GZMA lytisk proteinreduksjon for NK- og T-cytotoksisk cellefunksjon, nevropeptid-funksjonsforstyrrelse (VPAC1R og VPAC2R), Foxp3 ekspresjon, cytokinforstyrrelser (T-hjelper 1 og T-hjelper 2 forstyrrelser) samt mikroRNA immunregulering hos CFS-pasienter sammenliknet med ikke-utmattede kontrollpersoner. Til sammen tyder disse studiene på at man kan bruke disse testene som potensielle biomarkører slik at klinikere tidlig kan påvise ME/CFS.

Foredrag av dr. Marshall-Gradisnik. Hun presenterte sitt arbeid på immunologiske funksjonsforstyrrelser som mulige biomarkører for ME/CFS og påpekte innledningsvis at sykdomsmekanismen er ukjent, at det ikke finnes noen diagnostisk test, men at det finnes dokumentasjon på funksjonsforstyrrelser i immunsystemet. Drepecelle-funksjonen er nedsatt, Treg cellefunksjoner er involvert, og forskning på B-celler tyder på at det kan være en autoimmun sykdom. Det er påvist en signifikant (vesentlig) reduksjon i drepecellenes funksjon koblet sammen med en signifikant reduksjon av perforin i cellene – som er ansvarlig for NK-celle lysis (oppløsning av uønskede celler). Potensielle biomarkører inkluderer: NK fenotyper, KIR ekspresjon, nedsatt CD8-celle lysis-funksjon, nedsatt genekspresjon av lytiske proteiner i NK-celler, nedsatt mikroRNA.

Hun beskrev deretter NK-cellenes funksjon ved hjelp av følgende figur:



Det foreligger vesentlig nedsatt drepecellefunksjon (NK) ved ME/CFS, og dette holder seg over tid. Drepecellefunksjonen er like mye nedsatt hos moderat rammede ME/CFS-pasienter, så alvorlighetsgrad har nødvendigvis ikke noen betydning. Det finnes to typer NK-celle fenotyper som i analyser fremkommer som dunkle eller lysende. ME-pasienter synes ikke å ha avvik når det det gjelder den dunkle fenotypen. Den lysende fenotypen er imidlertid svært redusert, noe som holder seg over tid. NK-celler blir regulert av Treg-celler. En KIR-reseptor er forbundet med nedsatt NK-celle lysis. mRNA genekspresjon knyttes til GZMA lytisk protein som er signifikant redusert ved ME/CFS – og dette er en potensiell biomarkør.

MikroRNA er et svært lite molekyl av ikke-protein type som koder RNA. Mekanismen ved post transkripsjonell genekspresjon er basert på komplimentær mikroRNA. Ved ME er det funnet en annen mikroRNA ekspresjon i NK- og CD8-celler enn hos friske. 16 mikroRNA studier er gjort, og det ble påvist en vesentlig forskjell hos ME/CFS-pasienter sammenliknet med friske i ni av disse studiene. MikroRNA regulerer Treg-cellefunksjonen. Treg-celler er blitt målt. Foxp3 er en del av Treg-cellefunksjonen, og man har funnet at denne er forhøyet over tid ved ME/CFS. Det samme er CD39-ekspresjonen. VPACR2 ekspresjon i lymfocytter er også forhøyet ved ME/CFS.

Drepecelle-toksisitet, drepecelle-fenotyper og drepecelle-proteiner fremstår som de mest konsistente immunologiske markørene. Forskningsområder som stiger frem er: CD8 lysis, mikroRNA og Treg-celle undergrupper. Studier av disse kan muligens ha betydning for utvikling av biomarkører.

Presentasjon av professor Hugh Perry. Tema: *Nevroinflammasjon ved kronisk sykdom.* Professor Perry og hans team forsker på inflammasjon i sentralnervesystemet og hvordan inflammasjon bidrar til nevrologisk sykdom. Resultatene av denne forskningen kan bidra til utvikling av metoder for å behandle akutte og kroniske nevrodegenerative tilstander som det i dag stort sett ikke finnes behandling for. Biologien ved inflammasjon i hjernen er et komplekst tema og krever ekspertise på mange ulike områder. Gruppen som jobber med inflammasjon i sentralnervesystemet har samarbeid med akademiske laboratorier ved universitetet i Southampton og andre laboratorier i Europa.

Abstrakt fra Hugh Perry. Det er observert at immuncellene som finnes i hjernen (kalles mikroglia-celler), er morfologisk aktivert (skjedd strukturelle endringer), uttrykker et større mangfold i immunfunksjonsrelaterte molekyler og finnes i et større antall under progresjonen av mange kroniske sykdommer der nervesystemet brytes ned (nevrodegenerative). Vevsundersøkelser er gjort ved obduksjoner av mennesker og forsøksdyr for å finne ut hvilken rolle medfødt immunrespons har i sykdomsutvikling samt progresjonshastighet ved nevrodegenerative sykdommer. Det er godt kjent at alder er en risikofaktor for sykdommer som Alzheimer og Parkinson og at eldre mennesker ofte har flere systemiske sykdommer samtidig, noe som fører til en økt systemisk inflammasjon. Det er en økende mengde dokumentasjon på at systemisk infeksjon og inflammasjon virker inn på progresjonen av kronisk nevrodegenerasjon i dyremodeller. Det innbefatter en mekanisme ved systemisk inflammasjon der en mikroglia-fenotype endres fra å være relativ godartet til en aggressiv vevsskadelig fenotype. Kliniske studier på pasienter med Alzheimers sykdom viser at kronisk, systemisk inflammasjon og akutte infeksjoner er forbundet med akselerering av kognitiv reduksjon og forverring av sykdomssymptomer (sykdomsfølelse). Disse observasjonene viser at kommunikasjonen mellom immunsystemet og hjernen, som er en naturlig del av våre mekanismer for å bekjempe infeksjoner, kan fungere feil hos personer med degenerative hjernesykdommer. Disse funnene peker på nye muligheter for terapeutiske intervensjoner som kan forbedre livskvaliteten hos dem som lider av kroniske degenerative sykdommer.

Foredrag av professor Hugh Perry. Han snakket om nevroinflammasjon ved kronisk sykdom og beskrev hvordan symptomer ved systemisk inflammasjon rammer kroppens atferd. Atferdsendring er ikke en feiltilpasning, men har betydning for overlevelse. Dette er en organisert strategi som skjer naturlig og som fører til homeostase (likevekt). Eksempler på hvordan inflammasjon virker inn på kroppens atferd (reaksjoner) er: feber, hvilebehov og en søvnliknende bevissthet (letargi). Den inflammatoriske responsen sender beskjed til hjernen. Hovedspillerne er makrofagene (immunceller) i hjernen som kalles mikroglia. Mikroglia blir nedregulert ved hjelp av at ulike molekyler blir uttrykt (hemmende reseptorer). I en hjerne som er syk, vil mikroglia-celler formere seg (prolifiere) og dermed aktiveres. Makrofager som ligger rundt/inntil hjernens kar (perivaskulært) kommuniserer med mikroglia, som igjen virker inn på nevroner (nerveceller i hjernen).

Disse inflammatoriske endringene ses ved Alzheimers sykdom. Systemisk infeksjon (ikke bare lokal infeksjon, men i hele kroppen) hos eldre mennesker kan være akutt eller kronisk. Forverring av symptomer er forbundet med økt mengde mikroglia-celler og cytokiner i hjernen. I forbindelse med en studie på 300 Alzheimer-pasienter, ble pasientene undersøkt seks måneder etter at de hadde hatt en infeksjon. Jo flere infeksjoner de hadde hatt, jo større var reduksjonen i kognitiv (intellektuell) funksjon.

Sirkulerende cytokiner fører til forsterket sykdomsatferd (feber, uvelhet, nedsatt matlyst –

tenk på hvordan kroppen reagerer ved influensa), dvs. at mikroglia (hjernens immunceller) har fått et "grunnstrøk" med infeksjon og at symptomene som oppstår ved hjernesykdom, forverres. Det er mulig at mikroglia også kan få et grunnstrøk ved andre hendelser. Grunnstrøk av mikroglia kan skje som et resultat av infeksjoner som har funnet sted uker eller måneder tidligere. Det er sannsynlig at en infeksjon tidligere i livet kan bidra til økte responser i hjernen.

Han beskrev eksperimenter der rotter ble systemisk infisert med Salmonella typhimurium. Dette førte til en økt cytokinaktivitet. Selv om kroppen kvittet seg med bakterien i løpet av 1-2 uker, fortsatte proinflammatoriske cytokiner å utøve sin effekt på hjernen ved at de "skrudde på" mikroglia-celleaktivitet. Aspekter som har med blodgjennomstrømningen i hjernen kan rammes, og effektene kan vedvare i måneder. Faktorer i omgivelsene kan, som sagt, gi mikroglia et grunnstrøk og et eksempel følger her: Dyr som ble holdt i skitne omgivelser hadde fått et mer omfattende grunnstrøk, noe som utløste en større inflammatorisk respons enn det som skjedde hos dyr som ble holdt i rene omgivelser.

Professor Perry sa at ME/CFS synes å være en overdrevet form for systemisk inflammasjon der homeostasen (likevekten) forstyrres. Det kan ha oppstått feil i kommunikasjonen mellom immunsystemet og hjernen, som muligens kan skyldes et medfødt grunnstrøk på sentral-nervesystemet. Dette kan være et resultat av genetisk predisposisjon, infeksjon, inflammasjon eller nevrodegenerasjon.

Presentasjon av professor Maria Fitzgerald. Tema: *Nevropeptider og deres rolle ved kronisk sykdom*. Hun er professor ved Developmental Neurobiology Department, Anatomy & Developmental Biology, University College London (UCL). Fitzgerald ble uteksaminert i fysiologisk vitenskap ved Oxford University og tok sin doktorgrad i fysiologi ved UCL. Hun fikk postdoktortrening ved å jobbe med professor Patrick Wall i gruppen som jobber med hjernefunksjoner, men har nå startet sin egen forskergruppe ved avdeling for anatomi og utviklingsbiologi ved UCL. Hun ble professor i 1995 og valgt inn som medlem av Academy of Medical Sciences i 2000. Fitzgerald er vitenskapelig leder for pediatrisk smertesenter og styremedlem i flere forskingsråd, inkludert forskningsrådet for nevrovitenskap og mental helse, styret for migrenestiftelsen og det franske vitenskapelige nasjonale forskningsrådet. Hun er medlem av redaksjonskomiteen for tidsskriftene *Pain* og *Pain Research and Clinical Management*. Fitzgerald har publisert mer enn 130 forskningsartikler og er fagfellevurderer på feltet smertenevrobiologi.

Foredrag av Maria Fitzgerald. Hun diskuterte smerter ved ME. Innledningsvis ga hun en kort innblikk i temaet smerter og beskrev smerter som et problem knyttet til sentralnervesystemet. Smerter har en hensikt, og de kan fungere som et varsel for: forsvar, flukt, læring, beskyttelse, hvile, helbred etc. Hvile er en del av helbredelsesprosessen. Smerter kan også skyldes en feiltilpasning. Smerter har ikke alltid en god sammenheng med reell "skade". Eksempler på dette er migrene og fibromyalgi. Smerter kan:

- Komme for sent i forhold til å varsle om kreft
- Være nevropatiske (smerter fra nerver som er skadet), f. eks. etter kirurgisk inngrep, etter infeksjon
- Føre til lidelse, depresjon, angst, nedsatt mobilitet etc.
- Resultere i en enorm økonomisk byrde

Hun fortsatte med å beskrive hva som skjer fysiologisk ved smerter og hva som skjer

fysiologisk feil ved smerter. Det kalles for nociceptiv smerte når vevsskade utløser smertestimuli. Vedvarende smerter kan være inflammatoriske eller nevropatiske. Inflammatoriske smerter er vanligvis ømme, verkende og ledsages av stivhet. Nevropatiske smerter er vanligvis stikkende, brennende eller sjokk-liknede (hoggende). Smerter har en kompleks natur:

- Sensorisk komponent (sansekomponent)
- Motorisk/autonom komponent (bevegelser/ikke viljestyrt nervesystem)
- Affektiv komponent (følelsesmessig)
- Kan endre hjernefunksjon
- Berører oppmerksomhet
- Individuelle forskjeller
- Kultur, alder og kjønn virker også inn

Det finnes flere steder der smerter bearbeides. Smerteinformasjonen blir endret etter som smertesignalene ”reiser” fra stedet der de oppstår og til hjernen. Hva som skjer på hvert trinn på reisen kan være uforutsigbart. Nociceptorene (smertereseptorene) kan få et grunnstrøk (av noe som utløser inflammasjon), og dette fører igjen til at smertereseptorene blir overirritable.

Ved ME/CFS skjer det en unormal bearbeiding av smertesignalene i sentralnervesystemet. Fibromyalgipasienter opplever sterkere intensitet og større forbigående smerteomfang. Sansefornemmelser øker i omfang, og sentralnervesystemet skrur seg mer og mer opp. Hos fibromyalgipasienter er det utbredt mangel på kontroll av skadelige smerteimpulser. Normalt finnes det en evne til å hemme smerter ved hjelp av kroppens egne opioider (smertestillende substanser, med effekt som morfin). Måten smerter bearbeides på i hjernebarken er endret hos ME/CFS-pasienter sammenliknet med det som skjer hos friske. Flere områder i hjernebarken er involvert. Det skjer en aktivering av det limbiske system (ganglier (nerveknuter) i fremre insula (område i bunnen av hjernebarken) og et belteliknende område (cingulated cortex) i hjernebarken). Sentralnervesystemet opptrer svært annerledes enn hos friske personer.

Noen mennesker kan ha en genetisk disposisjon for å føle mer smerter. Singelnukleotid polymorfismer (SNPs) tyder på at gener er knyttet til følsomhet for smerter. Det er planer for å inkludere genotyping for å finne mer ut av dette. Opplevelser tidligere i livet kan endre følsomheten for smerter senere i livet – f. eks. kan for tidlig fødte babyer som har vært utsatt for mange smerteopplevelser, vil kunne utvikle en endret smerteterskel. ”Skade” i de 10 første levedager kan utløse effekter som kan vare over i voksenlivet, noe som fører til sårbarhet, særlig hvis samme type skade oppstår. Da kan effekten bli mye sterkere. Det er ikke nødvendig å ha en infeksjon som gir mikroglia et grunnstrøk, også ”sår eller skade” kan føre til aktivering av mikroglia. Konklusjonen var at genetiske determinanter (avgjørende eller bestemmende faktor) og opplevelser tidlig i livet fører til nociceptiv sensitivisering (nedsatt smerteterskel), noe som kan være en potensiell årsak til smerter ved ME/CFS.

Presentasjon av Mario Delgado PhD. Tema: *Nevropeptider og deres rolle ved kronisk sykdom.* Delgado arbeider ved Institutt for parasittologi og biomedisin ved CSIC, Granada, Spania, og er spesialist i nevroimmunologi. Hans hovedfokus i forskning har vært å forstå toveiskommunikasjonen mellom immunsystemet og det nevroendokrine systemet. Et primært mål for Delgados forskningslaboratorium er å identifisere endogene (kroppens egne) antiinflammatoriske faktorer, hovedsakelig inflammatoriske og autoimmune tilstander, med mål om å identifisere terapeutiske legemidler for immunsykdommer der toleransen er svekket.

Abstrakt fra Delgado. Vasoaktivt intestinalt peptid (VIP), et 28 aminosyre-nevropeptid, er vidt utbredt både i det sentrale og perifere nervesystem. Både nevroner og immunceller skiller ut VIP. Ulike celletyper, inkludert immunceller, uttrykker VIP-reseptorer, som virker via stimulering av signalveien cAMP/protein kinase A. VIP har en potent effekt som nevrotransmitter (overfører nervesignaler) og blodåreutvider (vasodilator) og er også en substans som fører til utskillelse av stoffer. Mye forskning de siste to tiår tyder på at VIP er pleiotropisk, dvs. har flere immunmodulerende egenskaper og derfor kan ha et potensial som medisinsk behandling ved inflammatoriske, autoimmune og nevrodegenerative tilstander. Basert på dagens kunnskap om VIP, har hans forskergruppe nylig karakterisert andre nevrobeskyttende og nevromodulatoriske nevropeptider som har vist seg å være effektive ved behandling av kroniske nevroinflammatoriske og autoimmune sykdommer. På denne konferansen vil han trekke frem de nyeste og mest relevante dataene på feltet og formidle forskerteamets mening om behandling med VIP og andre nevropeptider som kan virke inn på kliniske, immunologiske sykdommer, inkludert ME/CFS samt de utfordringene som finnes på feltet og som må overkommes før det blir noen medisinsk fremgang. Til slutt vil han snakke om hvordan fysiologisk, funksjonelle nevropeptider bidrar til generell helse og hvordan nevropeptider utdanner vårt immunsystem til å bli tolerante.

Foredrag av Mario Delgado. Han snakket om sitt arbeid med vasoaktive nevropeptider og sa det finnes potensielle behandlingsmuligheter. Det er et behov for å reetablere homeostatisk (likevekts-)balanse. Cytokiner er involvert i immunbalansen. Hjernen og immunsystemet snakker det samme biokjemiske språket. Vasoaktivt intestinalt peptid (VIP) finnes i hele kroppen og blir laget i sentralnervesystemet, i periferien og i ikke-nevrale celler. VIP har en rekke funksjoner og er involvert i signalsystemer som aktiverer adenylat cyclase, et enzym, som igjen virker inn på ATP- og cAMP-metabolismen. Adenylat cyclase og cAMP-signalene er viktige for at nervecellene i hjernen (nevronene) skal overleve og for andre hjernefunksjoner. VIP-reseptorer blir uttrykt i immunceller og har som oppgave å modulere immunsystemet. Delgado beskrev effekter av VIP-terapi på eksperimentelt utløst inflammasjon og autoimmunitet (hos mus). Resultatene fra denne forskningen kan være nyttig ved flere sykdommer. Effekten virker beskyttende, dvs. VIP sørger for at celler ikke dør som følge av påvirkning fra kroppens egne giftstoffer. VIP beskytter nevroner ved nevroinflammasjon som er oppstått på grunn av hjerneskade og det virker terapeutisk ved kollagen-indusert artritt (leddgikt). Det har også et potensial når det gjelder behandling av eksperimentelt fremkalt autoimmun encefalomyelitt (vist ved dyreforsøk på mus med MS). I den tilstanden hemmer VIP inflammasjons-og Th1-responsen. VIP lokker frem CD4 CD25 Treg-celler under eksperimentelt fremkalt autoimmun encefalomyelitt. Nevropeptider bidrar til dannelse av ulike typer Treg-celler. VIP har vist seg å være et viktig nevropeptid i immuntoleransen.
Dr. Delgado stilte flere spørsmål:

a) Gjør et friskt VIP-system oss enda friskere?
b) Spiller VIP en rolle ved ME/CFS – etter som mange symptomer kan knyttes til effekter av VIP?
c) Er VIP klart til klinisk bruk hos mennesker? Man må vurdere bivirkninger, stabilitet, og administrering av stoffet på andre måter enn gjennom munnen.
d) Hvordan blir effektene av immunsuppresjon (undertrykkelse av immunsystemet)?

Aviptadil (et stoff som likner VIP) er markedsført for noen tilstander slik som erektil dysfunksjon (problemer med reisning av penis) og inflammasjon som er forbundet med sarkoidose. VIP har også hatt noe suksess ved behandling av Guillain-Barrés syndrom og

ciguatera forgiftning (gift i stor fisk som lever ved rev i tropiske farvann). Et klinisk forsøk pågår, og i denne studien undersøkes det om man kan inhalere VIP.

Presentasjon av førsteamanuensis James N. Baraniuk. Tema: *Systembiologi ved interoseptive tilstander*. Baraniuk er født i Alberta, Canada. Han fikk sin universitetsgrad i kjemi og mikrobiologi, og en unik bachelorgrad i medisin (hjertesykdommer) ved University of Manitoba, Winnipeg, Canada. Senere flyttet han til Akron, USA, for å gjøre ferdig turnustjenesten og spesialiseringen i indre medisin ved Duke University Medical Center, Durham. Han fikk opplæring av dr. C. E. Buckley III, i allergi og klinisk immunologi. Baraniuk flyttet så videre til dr. Michel Kaliners laboratorium ved National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, og startet sitt langvarige samarbeid med dr. Kimihiro Ohkubo. Etter å ha studert nevropeptider i to år, begynte han ved dr. Peter Barnes' laboratorium ved National Heart and Lung Institite, Brompton Hospital, London (UK) og Georgetown University (USA), der han nå er førsteamanuensis ved medisinsk avdeling.

Abstrakt fra dr. Baraniuk. Vi bruker begrepet "interoseptive tilstander" som omfatter symptomkomplekser med overdreven langvarig persepsjon (sanseoppfattelse) av ubehag som stammer fra utvidelse og sammentrekning av veggene i hulorganer. I nesen, halsen, bronkiene, spiserøret, magesekken, tynn- og tykktarmen, blæren, urinrøret og vagina er det et utstrakt nettverk av sensoriske nevroner (sanseceller) i veggene. Mekaniske reseptorer oppdager grad av strekk på nerver og organer. De molekylære mekanismene og proteinene i disse sensorene holder man fortsatt på å identifisere. Disse vil være mål for nye typer legemidler som kan behandle betennelse i neseslimhinnen (rhinitt), pustebesvær (dyspné), spiserørsproblemer (motilitet), fordøyelsesbesvær (dyspepsi), irritabel tarmsyndrom og smerter rundt kvinnens ytre kjønnsorganer (vulvodyni). Disse interoseptive tilstandene er fundamentale i sykdomsmekanismene ved ME/CFS og beslektede sykdommer. De kan påvises ved analyse av syndrom-undergrupper ved bruk av Fukuda-kriteriene og spørreskjemabaserte definisjoner av utmattelse (fatigue). Disse kriteriene tyder på at sentral sensitivisering av nociceptive sensoriske inndata til ryggmargskanalen fører til smerter, ømhet, økt følsomhet for smerter (hyperalgesi) og smertefull respons på en vanligvis uskyldig stimulus (allodyni). Viktige mekanismer omfatter (i) økt aktivering og oppregulering av sensorprotein-systemer på perifere nociceptive nerveender (perifer sensitivisering); (ii) økt glutamat-utskilling fra perifere nerver i bakre ryggmarg; (iii) endringer i glutamat- og AMPA-reseptorekspresjon på andre nociceptive, somatosensoriske internevroner som formidler smertebeskjeder til hjernestrukturen talamus og høyere sentre i hjernen; (iv) aktivering av mikroglia-celler som potenserer disse effektene; (v) endring av hemmende, regulerende internevron-signaler i ryggmargens bakre horn med tap av beskyttende, anti-nociceptive effekter; (v) utvikling av nye synaptiske (nerve-)forbindelser ved lett berøring, proprioseptive- og andre myeliniserte nevroner på nociceptive sekundære internevroner slik at normale, uskyldige sanseopplevelser stimulerer smerter (allodyni). Vi antar at liknende mekanismer står bak økt persepsjon av interoseptive beskjeder til hjernen.

Forelesning av dr. Baraniuk. Han fortalte om potensielle mekanismer som ligger til grunn for ME-symptomer og hadde laget et enkelt spørreskjema med utgangspunkt i Fukuda-kriteriene som også omfattet spørsmål om alvorlighetsgrad. Han hadde laget et 3D diagram av svarene og delt funnene i 4 grupper. ME/CFS-symptomene kunne samles i klynger som hang sammen med funn av proteingrupper i ryggmargsvæsken. Baraniuk fortsatte med å diskutere ME/CFS-symptomer generelt:

A) *Hodesmerter*: Hans forskning har vist at hodesmerter av migrenetype fantes hos 75-80 % av pasientene. Av disse hadde 2/3 ikke aura, mens 1/3 hadde aura. Disse hodesmertene var ledsaget av en lang rekke symptomer. Legemidlet triptan syntes å føre til en bedring. Ved undersøkelse av migrenepasienter, viste det seg at 67 % av dem også hadde fibromyalgi. Det var også en høy forekomst av hodesmerter av migrenetype ved Gulf krig-sykdommen. Migrene kan forårsake unormal depolarisering (elektrisk utladning) i hjernebarken og unormal bearbeiding av smerter. Baraniuks hypotese er at migrene utløses i hjernestammen.

B) *Smerter og ømhet*: Det foreligger en økt følsomhet for trykksmerte ved fibromyalgi samt en økt følsomhet i proprioseptive-(stillingssans) og strekke-reseptorer på nerver som innerverer leddkapsler, leddbånd etc. Det kan være tap av anti-nociceptivt system (system som skal dempe smerter) og tap av noradrenalinutskillelse. Noradrenalin er et nevrohormon som iverksetter autonome responser som blant annet sammentrekning av blodårer og blodtrykksøkning. Det er som om "lyset er på, men det er ingen hjemme" og at hjernen er innstilt i hvilemodus. Han så på smertegrenser ved bruk av dolorimetri (hvor mye trykk som skal til ved ulike smertegrader) for å identifisere trykk-induserte terskler og hadde gjort frekvensanalyser. Sentral sensitivisering starter i periferien – det kan være perifer sensitivisering slik som skjer ved høysnue. Spinal sensitivisering fører til man får lettere smerter – at noe som egentlig ikke er veldig smertefullt, utløser smertereaksjon (hyperalgesi) og smerte ved lett berøring og andre stimuli som normalt ikke gir smerte (allodyni). Mikroglia er nøkkelspillere, og mikrogliose (opphopning av støtteceller) forekommer ved smerte. Det ligger et potensial i å bruke mikroglia-nevronale biomarkører og nyttige terapeutiske metoder. Potensielle behandlinger som ble diskutert var: Resevatrol (et stoff i rødvin), antipsykotiske midler, trisykliske antidepressiva, antioksidanter og endokannabinoider (medisinsk marihuana).

C) *Hjernetåke*: Han omtalte funn i grått hjernevev, særlig retikulærsubstansen i midthjernen og den grå substansen rundt akveduktene (vannkanaler i hjernen). De endringene som er funnet, tyder på at kroppens alarmklokke er ødelagt. Det var en reduksjon i hvitt hjernevev avhengig av varigheten av utmattelsen, og forskerne fant at den krympet 1 % pr. år.

D) *Søvn*: Det er sannsynlig at hjernestammen er involvert, og at man ville gjøre funn her.

E) *Effekt av opptrening av kognitiv evne*: Når friske mennesker trener for å øke kognitiv funksjon (får høyere skåre på en test), kan dette vises ved hjelp av fMR-undersøkelse. Ved en funksjonell MR-undersøkelse tas MR-bilder mens personen løser intellektuelle oppgaver. Baraniuk har undersøkt hva som skjer i hjernen hos ME-pasienter dersom de forsøker å trene hukommelsen ved å jobbe med kognitive oppgaver. Resultatene viste at ME-pasientene kunne deles i to grupper. Den ene gruppen kalt han "økerne". Disse klarte opptreningen ganske greit på testdag 1 ved at skåren økte, men de måtte jobbe svært hardt for å forbedre sin mentale skåre på testdag 2. Friske personer kan trolig øke sin skåre uten å jobbe hardere, men ME-pasienter i denne gruppen måtte anstrenge seg mye mer. Den andre gruppen kalte han "minkerne". Disse ME-pasientene anstrengte seg svært hardt for å øke skåren på testdag 1, noe som vistes under fMR-undersøkelsen. På testdag 2 hadde de ingen kapasitet til å øke skåren. Hos dem hadde hjernen brukt opp sin kognitive energi/kraft på første testdag. Hjernen var parkert i "hvilemodus" (default) fordi pasientene hadde slitt seg totalt ut i den kognitive testen dagen før.

Konklusjonene i dette foredraget var følgende: 1) Utmattelsen (fatigue) er et resultat av alle

symptomer, 2) Hodesmerter er et resultat av muskelsmerter (myalgi) og 3) Generelle symptomer skyldes en fundamental effekt i hjernestammen.

Presentasjon av professor dr. med. Olav Mella og overlege dr. med. Øystein Fluge. Olav Mella er avdelingssjef for Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk på Haukeland universitetssykehus og har en professor II stilling ved Institutt for indremedisin, Seksjon for onkologi, Universitetet i Bergen. Øystein Fluge er ansatt ved samme institusjoner som Mella. Fluge fikk sin medisinske eksamen i 1988 ved Universitetet i Bergen, og han har vært kreftsspesialist siden 2004. Han har jobbet som forsker med støtte fra Den norske kreftforening. Hans doktorgradsarbeid ble gjennomført ved Kirurgisk institutt og Avdeling for molekylær biologi, Universitetet i Bergen.

Professor Olav Mella og dr. Øystein Fluge, arbeider nå med kliniske forsøk med B-celle deplesjon ved bruk av en kunstig monoklonal anti-CD20 antistoff rituximab hos alvorlig syke ME-pasienter. Denne studien er basert på pilotobservasjoner av pasienter og erfaringer fra en tidligere studie fra 2008. Forskerne antar at svært syke ME-pasienter kan ha nytte av B-celle deplesjonsbehandling ved bruk av rituximab-infusjoner og vedlikeholdsbehandling.

Foredrag av Olav Mella og **Øystein Fluge**. De holdt en felles presentasjon der de fortalte om B-celle deplesjon (reduksjon av antall lymfocytiske B-celler) ved ME/CFS. De gjentok hvordan de tre første lymfom-pasientene som også hadde ME, hadde opplevd en bemerkelsesverdig bedring etter å ha fått behandling for sitt lymfom med legemidlet rituximab som angriper B-celler. Etter behandlingen hos disse pasientene, forsvant alle deres ME-symptomer. B-celler kan ha noe med sentrale mekanismer å gjøre. Responsen på behandlingen lot vente på seg i opp til 6-12 uker, selv om antall B-celler ble borte i løpet av to uker.

En ny, større kontrollert studie med flere pasienter ble startet opp etter forsøket med de tre første pasientene. Pasientene i den nye behandlingsgruppen fikk to infusjoner med rituximab med to ukers mellomrom. Kontrollgruppen fikk også infusjoner, men dette var bare fysiologisk saltvann (placebo). Forsøkspersonene ble fulgt opp hver annen uke i 12 måneder. Hos alle pasientene var det stor forekomst av autoimmun sykdom i familien. Det var ikke mange bivirkninger. To behandlede pasienter opplevde en forverring av sin psoriasis. To pasienter opplevde ubehag og noe innsovningsproblemer. Flere pasienter opplevde at menstruasjonssyklusen ble normal, noe den ikke hadde vært tidligere. Resultatene viste en positiv respons hos 67 % av pasientene. Det var respons hos 13 % av kontrollpersonene (placebogruppen). Også i denne nye studien viste det seg å komme en forsinket respons. Ettersom effekten av medisinen avtok, ble også responsen mindre. Det ble så gitt en ny infusjon med rituximab. Noen pasienter fortsatte bedringsprosessen, men det var ikke noe felles mønster for hvordan bedringsprosessen foregikk. B-celle aktiverende faktor (BAFF) var på et lavere nivå hos ME-pasienter enn hos kontrollpersoner (placebogruppen) etter behandlingen. BAFF er forhøyet ved autoimmun sykdom. BAFF hadde økt igjen ved oppfølgning etter 3-6 og 8 måneder. Dette er en forventet, normal tilbakekoplingsprosess (feedback). Psykiske symptomer endret seg ikke, noe som tyder på at ME ikke er en psykisk sykdom.

Det er flere studier som pågår nå: 1) 26 pasienter skal observeres i 15 måneder, en subjektiv studie uten kontrollpersoner. 2) Studie på seks alvorlig syke ME-pasienter. Hos disse skal det muligens skje et plasmaskifte før behandling med rituximab. Pasientene skal få to infusjoner med to ukers mellomrom og en vedlikeholdsterapi etter 3-6-10-15 måneder og følges opp i tre

år. De som ikke responderer på dette skal få etanercept (salgsnavn: Enbrel), et legemiddel som brukes ved autoimmune sykdommer, ukentlig subkutant (sprøyter under huden). 3) De jobber også med å undersøke om det finnes noen genetisk disposisjon i tre familier.
Så langt finnes det ikke en klar kandidat som er et mulig målorgan for en autoimmun prosess. I de siste tre årene har de lett etter et spesifikt autoantistoff, men har fortsatt ikke funnet noen. Det kan også være noe annet som utløser en pro-inflammatorisk tilstand. Fluge og Mella gjentok at pasientene ikke bør behandles med rituximab uten at de er med i kliniske forsøk.

Presentasjon av professor Indre Bileviciute Ljungar. Tema: *Ett års erfaring med en standardisert team-basert vurdering av personer der man mistenker ME/CFS i et nytt prosjekt ved et universitetssykehus i Stockholm.* Dr. Ljungar er førsteamanuensis i rehabiliterings-medisin ved Karolinska Institutet i Stockholm og arbeider som spesialist knyttet til et ME/CFS-prosjekt ved Avdeling for rehabiliteringsmedisin, Karolinska Institutet, Danderyd universitetssykehus, Stockholm. Ljungar er spesielt interessert i kompliserte smerteproblemer slik som hos pasienter med kronisk utmattelse. Hennes tidligere forskning har handlet om mekanismer for smertefysiologi og nevroimmunologisk kommunikasjon i eksperimentelle smertemodeller. Nå for tiden utfører hun forskning på nevroimmun kommunikasjon hos pasienter med fibromyalgi i samarbeid med immunologer ved universitetet i Stockholm. Sammen med dr. Per Julin driver hun også forskning på ME/CFS-pasienter.

Abstrakt fra dr. Ljungar. ME/CFS er en kompleks sykdom karakterisert ved kronisk utmattelse, anstrengelsesutløst sykdomsfølelse, søvnforstyrrelser, kognitiv svikt, smertesymptomer, autonome, endokrine og immunologiske manifestasjoner. Det kliniske bildet hos ME/CFS-pasienter er ganske komplisert og krever en detaljert undersøkelse så vel som eksklusjon av andre sykdommer eller syndromer. For ett år siden ble et flerfaglig teambasert klinisk prosjekt startet ved Avdeling for rehabiliteringsmedisin, Karolinska Institutet, Danderyds universitetssykehus. Målet med prosjektet er å forbedre diagnostikken av ME/CFS-pasienter, overføre klinisk kunnskap til primærhelsetjenesten og å etablere rehabiliteringsmetoder for ME/CFS-pasienter. Forskning på ME/CFS gjøres ut fra et bredt perspektiv, inkludert medisinsk vurdering, biomarkører, rehabilitering og behandling. Det flerfaglige teamet består av lege (1,5 stilling), sykepleier, fysioterapeut, psykolog (1,5 stilling), sosionom og ergoterapeut. Tre ukers teambasert undersøkelse inkluderer ett besøk hos lege, sykepleier og sosionom; to besøk hos psykolog og ergoterapeut og tre besøk hos fysioterapeut. ME/CFS-diagnosen er basert på pasientens sykehistorie, subjektive og objektive funn i henhold til Fukuda 1994 og de kanadiske konsensuskriteriene. For å ekskludere andre somatiske tilstander, tas mange blod- og urinprøver, polysomnografi (søvnregistrering) og 3T hjerneskanning (MR) inkludert vurdering av blodgjennomstrømning i hjernen for forskningsformål. Det er også inkludert en to dagers registrering av aktivitetsnivå og utfylling av spørreskjema om søvn, skjemaet SF-36 og nevropsykologiske tester (WAIS). Videre blir tidligere undersøkelser, tidligere behandling og rehabiliteringserfaringer også vurdert.

Siden april 2011 har prosjektet tatt i mot 101 nye henvisninger med mistanke om ME/CFS. I 55 % av tilfellene (55 pasienter: 11 menn og 44 kvinner) var det en tydelig indikasjon for ytterligere teamvurdering fordi man mistenkte ME/CFS. Etter teambasert vurdering var det 33 pasienter som tilfredsstilte kriteriene for ME/CFS: 28 i henhold til de kanadiske kriteriene og fem som kun tilfredsstilte Fukuda-kriteriene. Hos de tilfeller som ikke tilfredsstilte kriteriene for ME/CFS, fant man andre sykdommer: 10 tilfeller av kroniske psykiatriske eller nevropsykiatriske tilstander, og sju av disse hadde også kronisk smertesyndrom/fibromyalgi. To tilfeller hadde idiopatisk utmattelse som ble forklart ved kroniske søvnforstyrrelser. Hos

17 tilfeller som tidligere hadde fått ME-diagnosen av andre leger, ble denne bekreftet. 11 pasienter fikk ME-diagnosen for første gang. Det er av interesse å legge merke til at hos 14 tilfeller som hadde fått ME-diagnosen av andre leger tidligere, ble tilstanden forklart av andre tilstander enten under første besøk hos legen eller etter en teambasert vurdering. Disse ble fratatt ME-diagnosen. Resultatet fra ett års teambaserte undersøkelser viser at det er en stor fordel å bruke en flerfaglig tilnærming til ME i kombinasjon med en grundig medisinsk undersøkelse fordi symptomene er veldig komplekse og overlapper med andre tilstander som noen ganger er veldig vanskelig å ekskludere bare ved hjelp av legeintervju/undersøkelse og standard laboratorietester. Fra et klinisk ståsted er en korrekt diagnose viktig fordi spesifikke medisinske behandlinger eller effektive rehabiliteringsteknikker finnes for mange sykdommer som synes å likne ME, f. esk. pustestopp under søvn (søvnapné), kronisk stressrelaterte psykiatriske tilstander med ledsagende smertesyndromer, nevropsykiatriske tilstander etc. De tror også at en grundig flerfaglig vurdering er nyttig av forskningsmessige hensyn, f. eks. som en klinisk basis for studier av immunologi og fysiologiske avvik i sentralnervesystemet, både med hensyn til diagnostiske biomarkører og behandlingsstudier.

Foredrag av Ljungar. Hun fortalte om erfaringer etter ett års standardisert teambasert vurdering av pasienter som var henvist med mistanke om ME (se beskrivelse i abstraktet ovenfor). Ljungar hevdet at det var viktig med en teambasert vurdering, sammen med grundig medisinsk undersøkelse. Ved bruk av en slik tilnærming blir det mulig å identifisere en homogen (ensartet) gruppe som man potensielt kan forske på. Subjektive symptomer kan bli objektivt testet, og en pålitelig diagnose bidrar til at det gis riktig behandling.

Presentasjon av dr. Daniel Peterson. Tema: *Oppdatering om klinisk forskning på ME/CFS i 2012*. Han er spesialist i indremedisin med base i Incline Village, Nevada, USA. Dr. Peterson er grunnlegger av Simmaron Research og er medlem av firmaets vitenskapelige råd. Han har viet 25 år av sitt liv til å jobbe med ME-pasienter og forskning på ME og beslektede nevroimmune sykdommer. Peterson har også samarbeidet med andre forskere for å forstå sykdommen bedre. I hans biobank er det lagret mer enn 1000 biologiske prøver fra pasienter, og denne biobanken utgjør en viktig ressurs for ME-forskning. I 2011 ble han utnevnt som gjesteprofessor ved Faculty of Health Sciences, Bond University i Queensland, Australia.

Abstrakt fra dr. Peterson. På tross av mange års intensiv forskning både i basalmedisin og i den kliniske virkelighet, er ME fortsatt en utfordring for forskere og klinikere når det gjelder årsak, sykdomsutvikling, diagnostiske kriterier og behandlingsstrategier. Kanskje den største utfordringen med hensyn til å gjøre fremskritt innen ME-forskningen, er sykdommens egenart. Den er både multisystemisk, multisymptomatisk og har ulik sykdomsutvikling. ME er også en heterogen (uensartet) tilstand både når det gjelder oppstart, varighet og årsak, og det mangler enkle objektive og reproduserbare biomarkører.

I løpet av det siste tiåret har det vært lagt stor vekt på translasjonell medisin over hele verden for å øke effektiviteten på forskningen slik at man lettere kan komme frem til egnede diagnostiske undersøkelser og behandlingsformer for ulike pasientgrupper på en mer moderne, tidsriktig og kostnadseffektiv måte. Translasjonell medisin innebærer at det er en kort vei mellom ”forsknings-/laboratoriebenken” og ”pasientsengen”. Denne filosofiske endringen er reflektert i mange nyere studier på ME. Det har vært lagt større vekt på å ta i bruk informasjonsteknologi ved studier av ME for å etablere geografisk spredte ulike databaser og biobanker som forskere og klinikere kan søke i og benytte innenfor sine respektive disipliner.

Den amerikanske pasientforeningen *CFIDS Association of America* har vært en foregangsfigur når det gjelder å finansiere små pilotprosjekter, særlig når det gjelder innovative tilnærminger til forskning. I 2012 ble seks slike studier valgt ut blant et stort antall kvalifiserte prosjekter som nå pågår.

National Institutes of Health (NIH), USA, sponset nylig en multisenter studie under ledelse av Ian Lipkin for å avklare forholdene rundt XMRV. Resultater fra den studien forventes sommeren 2012.

Den private stiftelsen *Chronic Fatigue Initiative* (CFI) har også støttet en multisenterstudie. Hensikten er å opprette en database av prøver og identifisere patogener (sykdomsfremkallende mikrober) hos ME-pasienter. Mange ME-pasienter skal undersøkes, med særlig fokus på dem som er blitt akutt syke etter virusinfeksjon og at de ikke har vært syke i mer enn tre år – senere skal resultatene sammenliknes med pasienter med langvarig ME. Informasjonen samles nå i en stor database med opplysninger om familiehistorie, sykdomsstart, sykdomsutvikling, ledsagende laboratoriefunn inkludert blodprøver, immunologiske undersøkelser, hjernebilder og funksjonsstudier (søvnstudier, trenings-toleransetester). I fase én av dette prosjektet vil pasienter og kontrollpersoner bli undersøkt for å se om de har menneskelige sykdomsfremkallende mikrober (patogener) så vel som nye smittestoffer ved bruk av teknologi som er tilgjengelig ved infeksjons- og immunologisenteret ved Mailman School of Public Health, Columbia University. Det er allerede innrullert mange pasienter ved flere sentre, og de første funnene kan snart være ferdige. I fase to vil det gis støtte til forskerinitierte prosjekter og tilgang til databaser og prøver i biobanker.

Det har vært en økende interesse for studier av ryggmargsvæsken som følge av de mange nevrologiske symptomene og de objektive funnene som er gjort ved billedundersøkelser av ME-pasienter. En studie som fokuserer på ryggmargsvæske hos ME-pasienter og der resultatene skal sammenliknes med ryggmargsvæsken hos multippel sklerose pasienter og friske personer, er nylig startet. Dette prosjektet kalles ”Samarbeidsforskning for oppdagelse av nye patogener ved undersøkelse av ryggmargsvæske”. I samarbeid med Population Health and Neuroimmunology (Australia), ble det startet et pilotprosjekt som skal forske på cytokiner og mikroRNA i ryggmargsvæsken. Dette skal sammenliknes med naturlig drepecellefunksjon i blodet og fenotyper for å finne klinisk relevante biomarkører.

Et samarbeidsprosjekt med forkortelsen CASA (Collection, Aggregation, Storage and Analysis) går ut på å forene krefter fra det amerikanske folkehelseinstituttet (NIH), Sentrene for sykdomskontroll og forebygging (CDC) samt klinikere og forskere med ulik bakgrunn for å vurdere hvilke viktige aspekter ved ME-sykdommens egenart som det kan være enighet om å studere. Ett av målene med dette samarbeidet er å etablere standarder for forskningsområder ved ME der man vil vektlegge egnede redskaper. Dette inkluderer spørreskjemaer, laboratorietester, sykehistorier og fysiske undersøkelser som er validert og som dermed kan anbefales til bruk for forskere og klinikere – som skal brukes ved forskning og behandling.

Foredrag av dr. Peterson. Han ga et overblikk over det siste som finnes av forskning på ME. Det er nå registrert mer enn 6000 forskningsartikler i PuBMed. Translasjonell forskning fører til et tverrfaglig forskningssamarbeid, ansvarlighet, standardisering, deling av data og dataintegrasjon. Felles mål for forskningen ansporer til fremgang innen anvendt forskning. Fordelene er større pasientutvalg, reduserte kostnader, flere kontrollpersoner, økt verdi på resultatene og kortere tidsforløp. I tillegg er hele tilnærmingsmetoden mer håndterlig for klinikere og forskere siden mange av dem bare jobber deltid. Ulempene er at teknologien

alltid ligger på etterskudd og at det genereres for mye informasjon. Dr. Peterson beskrev flere nyere prosjekter:
a) XMRV/MLV – finansiert av NIH på fem steder der de bruker et sentralisert laboratorium. Det er etablert et utvalg av prøver, noe som kan åpne opp for videre forskning.

b) Chronic Fatigue Initiative prosjektet har startet forskning på 40 pasienter og 40 friske kontrollpersoner fordelt på fem steder. Det skal tas prøver av blod, spytt, urin, avføring og tårer. Dette vil bidra til å identifisere undergrupper, noe som er spesielt viktig ved leting etter patogener. En sentral biobank vil bli etablert, og prøvene skal fryses ned til minus 80°C.

c) Samarbeidsforskning der man skal undersøke ryggmargsvæske. Målet er å lete etter avvik, patogener og markører. Tretti pasienter blir undersøkt, og det måles cytokiner og mikroRNA i ryggmargsvæsken.

d) Simmaron/Bond University foretar undersøkelser av molekyler og celler for å måle naturlig drepecellefunksjonen (NK-celler).

e) Forskningsprosjekter finansiert av CFIDS Association of America. De har etablert et "forskningsinstitutt uten vegger" for translasjonell forskning og finansierer fem studier: 1) Bildeundersøkelser av hjernen for å lete etter blodmarkører etter trening, 2) Forskerne leter etter effektive (allerede markedsgodkjente) legemidler som kan gjøre at pasientene våkner uthvilt slik at kognitiv funksjon kan bedres, 3) Leting etter epigenetiske markører – arvelige endringer i genekspresjon, 4) Hjernetåke, ortostatiske problemer og terapeutiske tilnærminger og 5) Undersøkelser av autonome funksjonsforstyrrelser ved å studere nevromuskulær belastning og sentral sensitivisering.

f) CASA – et samarbeidsprosjekt mellom NIH, CDC, klinikere og forskere der man sammenlikner studier av ME/CFS. Bruk av mange forskjellige spørreskjemaer er ikke til nytte, man trenger i stedet et konsensusdokument med standardiserte spørreskjemaer. Erfaringer har vist at ulik praksis når det gjelder bruk/valg av spørreskjemaer og tester gjør det vanskelig å sammenlikne resultater fra forskjellige studier. Funnen spriker og er således ikke til stor nytte. Målet er derfor å etablere forskningsstandarder og bli enige om egnede redskaper (tester, spørreskjemaer, utfallsmål etc.).

Presentasjon av dr. Andreas Kogelnik. Tema: *Nytt paradigme og samarbeid ved diagnostikk og behandling av ME.* Dr. Kogelnik er grunnlegger av, og direktør for, Open Medicine Institute (OMI), et forskningsinstitutt dedikert til personalisert medisin tuftet på menneskelighet og bruk av siste fremskritt innen medisin, informatikk, genomikk og bioteknologi. Instituttet har et nært samarbeid med Open Medicine Clinic og andre klinikker for å utføre forskning og anvende ny kunnskap i klinisk arbeid. Dr. Kogelnik har gjennomført sin legeutdanning ved Emory School of Medicine i Atlanta og sin doktorgrad i bioingeniørarbeid og bioinformatikk fra Georgia Institute of Technology. Etter dette fullførte han spesialisering i indremedisin og hadde et stipendiat i infeksjonssykdommer ved Stanford University og tilknyttede sykehus. Etter den kliniske opplæringen ble han værende ved Stanford med finansiering fra det amerikanske folkehelseinstituttet (NIH) for å drive videre forskning i mikrobiologi, immunologi og bioinformatikk sammen med dr. Ellen Jo Baron og dr. Stanley Falkow, der han forsket på vertsresponsprofiler hos svært syke mennesker. Sammen med dr. Jose Montoya, har han medvirket til forskningsideen, designet og utførelsen av EVOLVE studien – en placebokontrollert, dobbelt blind studie av en undergruppe av CFS-pasienter med dokumentert virusinfeksjon. Kogelnik har arbeidet sammen med dr. Atul Butte

i translasjonell informatikk for å identifisere mønstre som indikerte en høy risiko for bivirkninger hos pediatriske pasienter ved Lucille Packard Children's Hospital. Kogelnik har publisert utallige forskningsartikler og bokkapitler og er en av redaktørene for *Computers in Medicine and Biology* og gjesteprofessor ved Stanford University.

Sammen med Open Medicine Institute har han ledet opprettelsen av CFS- og Lyme registre samt biobanker. I tillegg har han etablert en infrastruktur for bidragsytere som skal sørge for å samle inn bedre data og implementere kliniske forsøk på tvers av nettverkssteder.

Forelesning av dr. Andreas Kogelnik. Han mener det er mye optimisme nå fordi det synes å komme ulike behandlingstiltak, vitenskapssamfunnet begynner å bli interessert og teknologien blir bedre slik at man kan få bedre forståelse. Sykdomsforståelsen er mye bedre i 2012 enn i 1992. Kogelnik pekte på at mange sykdommer har vært gjennom en liknende historie der forståelsen av sykdommen hadde gått langsomt. Vi er nå over i en ny æra fordi nå begynner genetisk profilering å vise seg nyttig og testene er mer nøyaktig, slik at disse undersøkelsene kan brukes ved diagnostikk og behandling. Syndromet ME/CFS er i seg selv en forskningsgåte. Det er stor grad av symptomoverlapping med andre sykdommer, definisjonene er enda ikke gode nok, det mangler biomarkører, behandlingene er ikke standardiserte og resultatdataene er begrensede. Kogelnik mener det er behov for at disiplinene klinisk medisin og forskning går sammen. Han mener at nytten av et stort nettverk er langtidsoppfølging av kontrollpersoner, mange prøver, mange pilotprosjekter, kontroll over protokoller og standarder, kontroll over laboratoriemålinger og standarder og muligheter for å bruke det beste av det beste.

Han fortalte videre om det arbeidet som gjøres ved OMI når det gjelder diagnostiske studier: a) virusflora (sekvensering og kvantifisering), b) antistoff/antigen tester, c) cytokintester og d) dypsekvensering. Av behandlingsstudier foregår følgende. A) Valganciclovir og andre antivirale midler, b) antiinflammatoriske midler, c) rituximab og d) antibiotika (rifaxamin). Studier som leter etter årsaker: a) immunologiske studier, b) infeksjoner (bakterier, virus), c) metabolske forstyrrelser (VO2max, mitokondriene etc.) og d) miljøfaktorer (tungmetaller, diett etc.). I dag skjer mye av samarbeidet internasjonalt mellom akademia, industrien og myndighetene. OMI er sterkt involvert og har nå en biobank som oppbevarer prøver fra 10 000 pasienter.

#######

Takksigelse og tillatelse

Takk til dr. Rosamund Vallings fra New Zealand og Invest in ME for tillatelse til oversettelse og bruk av deres materiale. Linker til informasjon om konferansen og referatet til Ros Vallings: http://www.investinme.org/IiME%20Conference%202012/IIMEC7%20Home.htm http://www.investinme.org/Documents/MECFS%20Conference%202012/Ros%20Vallings%20IIMEC7%20Report.pdf

Ordforklaringer

adenylat cyclase = et enzym/signalstoff som overfører kjemiske signaler fra utsiden av en celle, gjennom cellemembranen og inn i cellen
akvedukt = hjernens akvedukt er en anatomisk struktur i hjernen, som er en liten kanal fra bakre del av tredje væskefylte hulrom inn mot fjerde væskefylte hulrom. Væsken som sirkulerer i hjernen og ryggmargen (cerebrospinalvæsken) dreneres gjennom denne kanalen, derav navnet *akvedukt*.
allodyni = smerte ved lett berøring og andre stimuli som normalt ikke fører til smerte
AMP = adenosinmonofosfat: et enzym som spiller en rolle i cellenes energilikevekt, finnes i ulike typer vev som lever, hjerne og skjelettmuskler. AMP regulerer cellestoffskiftet. Se mer her: http://da.wikipedia.org/wiki/Adenosinmonofosfat
AMPA (alpha-amino-3hydroxy-5methylisoxazole-4-propionic acid) = en type reseptorer som er uttrykt i sentralnervesystemet, humane T-celler og andre immunceller. De fungerer både som glutamatreseptorer og kationkanaler som er en nødvendig forutsetning for plastisitet og synaptisk transmisjon ved mange post-synaptiske membraner
apoptose = programmert celledød
astrocytt = stjerneformet nevrogliacelle: astrocyttene har som oppgave å støtte nerveceller og hjelpe dem med næringsopptak
astroglia = det vevet i nervesystemet som bygges opp av astrocytter (støtteceller)
ATP = adenosintrifosfat: energirik kjemisk forbindelse som er involvert i alle energikrevende prosesser i kroppen (muskelsammentrekninger, overføringer av signaler i nerver etc.), ses på som en universell energileverandør i alle celler og vev, kalles "livets molekyl" fordi uten ATP, intet liv. Les mer her: http://snl.no/.sml_artikkel/adenosintrifosfat
aura = sansemessige opplevelser kommer forut for, eller i starten på anfall av migrene (eller epilepsi); flimmer for øynene/lysglimt/flekker, nevrologiske utfall, nummenhet, taleforstyrrelser
autoimmunitet/autoimmun sykdom = et resultat av at kroppen angriper seg selv (egne celler). Ved f. eks. leddgikt (revmatoid artritt) er målorganet leddene, ved sykdommen skleroderma er målorganet hud og bindevev (som hardner til og krymper).
Les mer her (engelsk): http://www.drshrader.com/autoimmune_diseases.htm
http://en.wikipedia.org/wiki/Molecular_mimicry
Kommentar: Om ME er en autoimmun sykdom, er pr. i dag ikke bekreftet. Man har enda ikke identifisert noe målorgan. Forskerne spekulerer på hva det kan være og leter etter mulige målorganer i pågående forskningsstudier
blod-hjernebarrieren = et skille mellom blodstrøm og hjernevev som skal hindre at ulike stoffer (f. eks. peptider, aminosyrer, celler og molekyler fra immunsystemet) skal komme over fra blodbanen og inn til hjernevevet
blod-spinalbarrieren = et skille mellom blodstrøm og ryggmargen
cAMP = syklisk adenosinmonofosfat: en budbringer (signalmolekyl) i mange biologiske prosesser, avledes av ATP og brukes til signaloverføringer inne i celler
cytokiner = dette er polypeptider (peptider bestående av mer enn 10 aminosyrer) som makrofager, T-lymfocytter og andre celler i immunforsvaret sender ut. De fungerer som signalmolekyler mellom celler og har mange forskjellige biologiske virkninger
cytotoksisk = giftig eller ødeleggende for celler
dolor = smerte
dolorimetri = trykkdolorimetri er et reliabelt og valid mål på trykksmerteterskel – test for måling av smerteterskel

ekstracellulært = det som er utenfor cellen
encefalitt = hjernebetennelse, ofte som følge av virussmitte, men betegnelsen kan også brukes om hjerneskader som følger av forgiftninger og nedbrytende tilstander i sentralnervesystemet. Symptomer: feber, oppkast, tyngdefølelse i hodet (letargi) som kan utvikle seg til bevisstløshet, hjernenervelammelser (dobbeltsyn, talevansker), ufrivillige bevegelser, rykninger i armer og ben, kramper, hodepine, kroppssmerter, depresjon/apati
encefalomyelitt = betennelse i hjerne og ryggmarg
endogen = som gror innenfra, som oppstår i legemet/kroppen – det motsatte av eksogen, som kommer utenfra
fenotype = enkeltindividets egenskaper slik de er formet av arv og miljø (fremtoningspreg), utgjør den biologiske ekspresjonen av en celle eller organismes genotype, utgjør et protein som tilsvarer et gen
foxp3 (forkhead box P3) = også kjent som scurfin, er et protein som er involvert i immunsystemets responser. Foxp3 synes å fungere som et hovedregulator i utviklingen av, og funksjon til, T-regulerende celler. Se også under T-regulerende celler. Funksjonen er enda ikke fullt ut kjent. Les mer her (engelsk): http://en.wikipedia.org/wiki/FOXP3
genekspresjon = at et gen uttrykkes: i hver celletype er det bare visse gener som til vanlig får uttrykke seg
genotype = arveanlegg hos et individ, det vises til et gen
gliose = økt mengde astroglia (støtteceller rundt nerveceller) i skadde områder i hjernen
granula = små kornliknende substanser som finnes inne i celler
hyperalgesi = får lettere smerteopplevelse av noe som egentlig ikke er veldig smertefullt
idiopatisk utmattelse = utmattelse av ukjent årsak, tilfredsstiller ikke kriteriene for ME/CFS
KIR (killer cell inhibitory receptors) = en nylig oppdaget familie av reseptorer i drepecellesystemet, hemmende reseptorer som gjør det mulig for naturlige drepeceller å identifisere og løse opp enkelte typer celler
K-celler (killer cells) = drepeceller
ko-transmitter = nevrotransmitter som blir frigjort fra nerveendene sammen med den egentlige transmitteren (budbringeren) og enten fremmer eller hemmer virkningen av denne
letargi = søvnliknende bevissthet http://snl.no/.sml_artikkel/letargi
lymfocytter = de to typene lymfocytter som finnes, kalles B- og T-celler. B-cellene hjelper immunsystemet med å produsere antistoffer som kan eliminere infeksjoner. T-cellene er viktige i reguleringen av immunsystemet og i bekjempelsen av infeksjoner.
lysis = oppløsning, prosess der celler løses opp. Celle lysis er en av oppgavene for immunsystemet
lytisk = oppløsende, løsende, noe som løser seg
makrofager = en gruppe store celler med evne til å "sluke" partikler (mikrober, syke celler, kreftceller), de jobber som renholdsarbeidere, sender ut cytokiner og frembyr antigen. Dette er monocytter som er vandret til vev, ofte stedbundne, men kan vandre mot vev med inflammasjon
metabolisme = stoffskifte
mikroglia = små støttevevceller i hjernevev, de kan vandre og også sluke mikrober (ved infeksjoner). Dermed fungerer de som renholdsarbeidere og immunceller. Mikrogliaceller samles i områder som rammes av skader eller sykdommer og jobber der med å fjerne ødelagte celler eller celler som er skadet av sykdomsprosesser. Les mer: http://snl.no/.sml_artikkel/gliaceller
mitokondrier = cellenes kraftverk/produserer energi
mikrogliose = økning/tilstedeværelse av mikroglia i nervevev i kjølvannet av en skade

mikroRNA = bitte små molekyler i cellene som kan slå av gener, de fungerer som biologiske regulatorer, virker inn på regulering av gener, er involvert i de fleste biologiske prosesser, involvert i RNA-forstumming. Les mer her: http://www.nito.no/Fagmiljoer/Bioingeniorfaglig-institutt/Bioingenioren/Alle-Bioingeniorene/Bioingenioren-2009/Bioingenioren-5-2009/MikroRNA---sma-molekyler-med-stor-betydning-i-genregulering/
molekylær etterlikning = dette innebærer at en del av et molekyl i et gitt protein har meget stor likhet med en del av et helt annet protein. Det er foreslått at molekylær etterlikning er sykdomsmekanismen ved autoimmune sykdommer, og dette kan vise seg å være en viktig faktor når det gjelder å avdekke sykdommens årsaksmekanisme
morfologi = formlære, vitenskap om form og oppbygning av legeme (kropp) eller kroppsbygning
morfologisk = som har med vev/celler strukturelle oppbygning å gjøre
mRNA (messengerRNA) = bringer med seg DNA-sekvensen, en budbringer med DNA-informasjon. DNA (deoksyribonukleinsyre) er individets arvestoff
naturlige drepeceller = store, litt granulerte lymfocytter som er i stand til å drepe målceller
nevroglia = nervestøttevev, forskjellig celler som skal støtte nervecellene, fremme næringsopptak og stoffskiftet, de kan danne interleukiner, TNF og andre cytokiner, kalles ofte glia (f. eks. astrocytter)
nevroimmunologi = læren om immun- og nervesystemet
nevromuskulær = noe både har med nervesystemet og muskler å gjøre
nevropatisk smerte = smerte som skyldes skade på perifere nerver, kan være svært sterke, brennende, hoggende
nevropatologi = sykelig (unormal) tilstand i nervevev, læren om sykdommer i nervevev
nevropeptider = en gruppe substanser som oftest består av korte aminosyrer, finnes i hjerne- eller nervevev, fungerer delvis som nevrologiske budbringere
nevrotransmitter = stoffer som overfører nervestimuli ved at de blir sendt ut fra nerveender ved nerveimpulser og påvirker nerveceller eller andre målceller (eksempler: noradrenalin, acetylkolin, dopamin, serotonin, glutamat, glysin samt en rekke hormoner og peptider)
NK-celler = naturlige drepeceller. Les mer om naturlige drepeceller – kroppens førstelinjeforsvar: http://tidsskriftet.no/article/60787
nocisepsjon = smertesans ved vevsskade
nociceptiv smerte = opptrer ved aktivering av smertereseptor ved vevsskade eller truende
nociceptor/nocireseptor = smertereseptor: disse reseptorene finnes blant annet i nerveender vevsskade http://nhi.no/foreldre-og-barn/barn/kroppen-var/smerte-30620.html
patofysiologi = sykelige/unormale forandringer i fysiologiske prosesser
patologi = læren om sykdom, sykdomslære
patologisk = noe som er sykt, avvik fra det friske, viser til sykdom
peptid = substans med lav molekylvekt, sammensatt av to eller flere aminosyrer som bygges opp til proteinmolekyl
perforin = proteinsubstans som sendes ut fra granula i celledrepende T-celler, NK-celler og K-celler ved at de lager små hull i cellemembranen i de celler de skal angripe – dermed dør disse cellene
pericytt = langstrakt celle som kan trekke seg sammen: slike celler kan ligge utenpå/rundt membraner som utgjør veggen i små arterier (arterioler), dvs. celler som omkranser/ligger rundt hulrom
proliferasjon = vevsvekst, rask vekst ved hjelp av celledeling
prolifiering = formering ved celledeling eller knoppskyting, rask formering, økning av antall, mangfoldiggjøring

propriosepsjon = menneskers evne til å avgjøre sine egne kroppsdelers posisjon. Fenomenet kalles også dypsensibilitet, og er nødvendig for å kunne holde balansen
proprioseptiv = dybdesans, sansning fra sanseceller muskler, sener m.m. Les mer her: http://no.wikipedia.org/wiki/Propriosepsjon
purinerg signalering = signalsystem (bestående av molekyler) som er involvert i flere cellefunksjoner som blant annet sirkulasjonsreaktivitet, programmert celledød (apoptose) og utskillelse av cytokiner
retikulærsubstansen = avgrenset grå og hvit hjernesubstans som inneholder vitale refleksentre for kretsløp- og åndedrettsorganer. Retikulærsubstansen har stor betydning for sentralnervesystemets regulering av søvn, bevissthet og oppmerksomhet. Se her: http://snl.no/retikulærsubstansen
sensitivisering = når reaksjonen på en stimulus øker for hver gang den presenteres. Aktiviteten i smertebanene til hjernen kan bli forsterket som følge av forandringer i nervecellene i sentralnervesystemet. Nyere forskning viser at det hovedsakelig er endringer i kontaktpunktene mellom nervecellene som gir sentral sensitivisering. Dette kan medføre en kraftigere respons på samme belastning/stimulering som før de funksjonelle forandringene inntraff i nervesystemet. Det kreves også en lavere stimulusintensitet før smerteimpulser sendes videre. Smerteterskelen er redusert. Selv små belastninger og dagligdagse aktiviteter kan av denne grunn oppleves som smertefulle. Nerveceller som vanligvis bare er aktive ved fysisk belastning, kan etter endringer forandre egenskaper og bli aktiv i en rekke andre situasjoner også. Les mer her: http://www.stami.no/langvarig-smerte-en-primitiv-form-for-laring
somatosensorisk = følelsesuttrykk som kommer fra kroppens overflate (smerte, berøring, leddsans og vibrasjon)
Les her: http://snl.no/.sml_artikkel/somatosensorisk
spinal = relatert til ryggmarg
translasjonell medisin = dette er en disiplin i sterk fremvekst, og den har til hensikt å knytte sammen grunnforskning og klinisk medisin, kliniske forsøk og standard klinisk praksis, samt helsepolitikk. I denne disiplinen integreres og gis uttrykk for atskilte men relaterte fagfelt, med et endelig mål om å forbedre medisinske behandlingsmetoder og helseresultat.
T-regulerende celler (Tregs) = en undergruppe av T-celler som nedregulerer immunsystemet og autoimmun sykdom samt bidrar til å bekjempeinfeksjoner. Forsøk har vist at tilførsel av Treg-celler kan behandle autoimmun sykdom og kreft. Dette er en komponent av immunsystemet som undertrykker immunrespons hos andre celler, dvs. de sørger for å forebygge for store reaksjoner i immunsystemet. Det finnes flere former for T-regulerende celler (CD4, CD25, Foxp3). Disse cellene er involvert i prosessen med å stenge ned immunresponsen etter at de har lyktes med å eliminere invaderende organismer (smittestoffer) og de hindrer også autoimmunitet. Foxp3 kan brukes som en god markør for CD4+CD25+T-celler. Disse cellene er også viktige for at immunforsvaret kan forholde seg til allergener uten å reagere med en allergisk reaksjon.
vasoaktivt peptid (VP) = peptid (sammenkoblet aminosyrer) som påvirker blodårene
VIP (vasoaktivt intestinalt peptid) = hormonliknende nevrotransmitter (signalstoff/budbringer) som finnes i tarmveggene, påvirker (utvider) blodårene, fremmer utskilling av vann og elektrolytter med tarmsaften, hemmer utskillelsen av magesaft m.m., muligens en årsak til nevropatisk smerte