

Det 2. Internasjonale symposiet for kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalomyelitt i regi av det nyopprettede nasjonale senteret for nevroimmunologi og nye sykdommer

Mandag 2. desember 2013, Gold Coast, Australia

Referatet er skrevet av Rosamund Vallings, høyt dekorert allmennlege og ME-spesialist fra New Zealand. Hun er sekretær i International Association for CFS/ME (internasjonal forening for helsepersonell som er interessert i ME). Norsk oversettelse ved Eva Stormorken.

Advarsel! Dette handler om komplisert biomedisin som er vanskelig å forstå for svært mange. Forhåpentligvis kan alle få noe ut av det som står i referatet likevel. Det blir for omfattende om alle medisinske og vitenskapelige ord skal forklares her. Søk heller opp mer informasjon om saker du selv er interessert i.

Program

8:30-9:30 Åpningsseremoni ved National Centre for Neuroimmunology and Emerging Diseases (NCNED)

8:30 Introduksjon ved professor Sonya Marshall-Gradisnik, visedirektør ved NCNED, Griffith University (GU), Gold Coast, Australia

8:35 Velkommen ved professor Allan Cripps, Visekanseller for helse (GU)

8:45 Åpningstale ved dr. Elizabeth Unger, leder av avdelingen for kroniske virussykdommer, CDC, Atlanta, USA

9:00 Avdekking av en offisiell plakett ved professor Allan Cripps og dr. Elizabeth Unger

9:05 Avslutning av åpningsseremonien ved professor Sonya Marshall-Gradisnik

Sesjon 1

Møteleder sesjon 1: Dr. Donald Staines

10:40-12:45 *Presentasjon av internasjonale delegater*

10:45 *Åpningstale*. Professor Sonya Marshall-Gradisnik

10:50 *Alison Hunter Memorial Foundation's innledningstale*. Professor V. Hugh Perry, Universitetet i Southampton, Storbritannia

11:35 *Hvilken terapeutisk og fysiologisk relevans cortistatin (neuropeptid) har som et nøkkelmolekyl i utviklingen og progresjonen av inflammatoriske og autoimmune sykdommer.* Dr. Elena Gonzalez-Rey, Institutt for parasittologi og biomedisin, Granada, Spania

11:50 *Terapeutisk potensial for det vasoaktive intestinale peptidet ved autoimmunitet: Er vi klare for klinisk anvendelse?* Professor Mario Delgado, Institutt for parasittologi og biomedisin, Granada, Spania

12:05 *Hvordan tryptofan-metabolismen er involvert ved neuro-inflamasjon.* Professor Gilles Guillemin, Macquarie Universitetet, Sydney, Australia

12:20 *Hvordan nevro billedundersøkelser kan bidra til å skille myalgisk encefalomyelitt/kronisk utmattelsessyndrom fra angst og depresjon.* Dr. Richard Kwiatek, Lyell McEwin Hospital, Adelaide, Australia

12:35 *Spørsmål og paneldebatt*

Sesjon 2

Møteleder sesjon 2: Førsteamanuensis Brett Lidbury

1:25–3:00 *Presentasjoner fra NCNED*

1:25 *Aktuelle forskningsløp ved NCNED.* Professor Sonya Marshall-Gradisnik

1:40 *Immunologiske funksjonsforstyrrelser ved kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalomyelitt.* Ekua Brenu PhD, post doc-stipendiat ved NCNED

2:00 *Den immunologiske profilen ved undergrupper av kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalomyelitt.* Sharni Hardcastle, doktorgradsstipendiat ved NCNED

2:25 *Anvendelsen av sykdomsdefinisjoner ved forskning på kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalomyelitt.* Samantha Johnston, doktorgradsstipendiat ved NCNED

2:40 *Spørsmål og paneldebatt*

Sesjon 3

Møteleder sesjon 3: Professor V. Hugh Perry

3:15–4:30 *Presentasjon av internasjonale delegater*

3:15 *Nye horisonter for myalgisk encefalomyelitt/kronisk utmattelsessyndrom.* Dr. Daniel Peterson, Simmaron Forskningsinstitutt, Sierra Internal Medicine, Nevada, USA

3:30 *Langtidsresultater for unge personer med kronisk utmattelsessyndrom: Finnes det noen prediktorer for utfall?* Dr. Katherine Rowe, Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Australia

3:45 *Pediatrik kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalomyelitt: Kunnskapsstatus og veien videre.* Dr. Sarah Knight Murdoch, Children's Research Institute

3:55 *Den kliniske håndteringen av kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalomyelitt i allmennpraksis.* Dr. Rosamund Vallings Universitetet i Auckland, New Zealand

4:10 *Strategier for å forstå molekylære signalveier som er berørt ved myalgisk encefalomyelitt/kronisk utmattelsessyndrom og å stille en diagnose.* Professor Warren Tate, Universitetet i Otago, Dunedin, New Zealand

4:20 *Spørsmål og paneldebatt*

4:30-5:00 Avsluttende del av det 2. internasjonale symposiet for CFS/ME

4:30 Innledning ved Ross Humphreys, styreleder for styringskomiteen for NCNED

4:35 Avslutningstale ved Dr. Elizabeth Unger, CDC, USA

4:50 Avsluttende bemerkninger ved Christine Hunter, Alison Hunter Memorial Foundation, Sydney, Australia

4:55 Konklusjon og veien videre ved dr. Donald Staines

5:00 Symposiet avsluttes

Referat fra det 2. symposiet for CFS/ME, Gold Coast, Australia, 2. desember 2013

Jeg (dr. Rosamund Vallings) følte meg privilegert fordi jeg ble invitert til å delta på dette symposiet, som var kombinert med åpningen av det nasjonale senteret for nevroimmunologi og nye sykdommer (NCNED) ved Universitetet i Griffith. Universitetsområdet er nytt og ligger ved siden av det nye sykehuset, Gold Coast Hospital, med 750 senger.

Programmet for dagen begynte ved Universitetet i Griffith med åpningsseremonien for det nasjonale senteret for nevroimmunologi og nye sykdommer (NCNED). Vi ble ønsket velkommen av professor og visedirektør Sonya Marshall-Gradisnik. Hun introduserte deretter visekanseller for helse ved Universitetet i Griffith, Allan Cripps, som ønsket oss velkommen. Så introduserte han dr. Elizabeth Unger (USA), som ga en kort åpningshilsen før Cripps og Unger sammen avdekket en plakett som markerte etableringen av det nye senteret.

Hugh Perry (Southampton, UK) stod for innledningstalen på vegne av Alison Hunter Memorial Foundation (ME-forening som var sponsor). Han startet sitt innlegg med å peke på at nevroimmunologi spiller en stor rolle i forståelsen av og forskningen på ME/CFS. Han gjentok hvor mye oppmerksomhet Christine Hunter (AHMF) (<http://www.ahmf.org>) hadde skapt om sykdommen.

Den første delen av talen handlet om å informere om det britiske forskningsrådets (Medical Research Council -MRC) oppgave. Forskningsrådet har eksistert i 100 år og dets oppgave er å oppmuntre til forskning, produsere dyktige forskere, spre kunnskap og skape dialog. ME/CFS-forskning er blitt støttet siden 2003. Et strategidokument ble utarbeidet i 2008, noe som førte til opprettelsen av en ekspertgruppe som har knyttet til seg eksterne forskere for å få til et samarbeid. Ideen var å bringe inn nye folk, ny forskning og ny teknologi.

En av de største utfordringene var et klinisk behov som ikke er møtt (opp til 600.000 personer med ME i Storbritannia). I starten var tildelingen av forskningsmidler til ME/CFS liten fordi det ikke fantes noen klar patologi (påviselig sykt vev eller dokumenterbare funksjonsforstyrrelser) og ingen målrettede medisinske terapier. Behandlingen den gangen var rettet mot støtte og symptomkontroll. Det er nå behov for å definere fenotyper og undergrupper av fenotyper og omfavne ny teknologi. Perry skisserte en prioritering av forskningsemner: autonom dysfunksjon, kognitive symptomer, utmattelse, immunforstyrrelser, smerter og søvn.

Det er behov for å bringe inn mer ekstern ekspertise. I mellomtiden er det behov for å ta tak i komorbiditet og kronisitet, mottagelighet og motstandskraft, mitokondriefunksjon, bruk av godt dokumenterte

kohorter (forskningsutvalg) og utvikling av intervensjoner (f.eks. hemming av cytokiner/cytokinutskilling). På lang sikt bør det være utvikling av billedteknikker, vurdering av genetisk risiko og gjennomgang av nevrobiologiske endringer (f.eks. hjerneaktivitet).

Forskningsrådet finansierer for tiden ny forskning som skal se på mekanismene ved ME/CFS (1.6 millioner pund). Det er nødvendig å danne partnerskap med nye forskere for at man skal få tildelt forskningsmidler, og å ha fokus på ett av de seks emnene som er listet opp ovenfor.

Så langt har følgende forskningsemner fått midler: mitokondriefunksjon, autonom dysfunksjon, biologiske fingeravtrykk for utmattelse, søvn med langsomme bølger og dagstidsfunksjon og vedvarende utmattelse induisert av interferon- α (en ny modell for ME/CFS). Forskningsrådets rolle er å støtte kvalitetsmessig god og innovativ forskning. Det legges økt vekt på kunnskapsoverføring og engasjement som kan bidra til utvikling av forskning som kan anvendes på nye terapier. Dette krever en forskerledet "nedenfra-opp" tilnærming, noe som har ført til etablering av et britisk samarbeidsprosjekt (UK ME/CFS Research Collaborative). Samarbeidsprosjektet ble lansert i april 2013 og er koblet til dr. Stephen Holgate (MRC). Dette samarbeidsprosjektet innebærer at finansieringsinstitusjoner og ME-foreninger knyttes sammen. Forskningsrådet (MRC) fungerer som en observatør. Målet er å samarbeide med ME-foreninger og å øke bevisstheten/kunnskapen om ME i forskersamfunnet. Nøkkelen til suksess er at forskning skal drive frem agendaen, en "nedenfra-opp"-tilnærming og et engasjement hos forskere utenfor feltet. Initiativet som er tatt, har ført til den første britiske samarbeidsbaserte forskningskonferansen som skal finne sted i Bristol i september 2014 i regi av MRC.

Den andre delen av talen handlet om konsekvensene av systemisk inflammasjon i hjernen. Perry beskrev hvordan sykdommer "snakker" med hjernen, og hvordan infeksjon fører til at man føler seg "syk". Inflammasjon fører til endring av atferd. Disse symptomene kan være de samme som personer med ME/CFS opplever. Denne sterkt organiserte strategien som skjer i menneskets fysiologiske systemer, er viktig for å overleve i vill tilstand. Systemisk inflammasjon aktiverer utvalgte hjerneregioner. Infeksjon forårsaker en lokal inflammasjonsrespons, med utskilling av proinflammatoriske cytokiner, som så kommuniserer med hjernen. Cytokinene virker på endotelcellene (<http://sml.snl.no/endotel>), som igjen påvirker makrofager (<http://snl.no/makrofager>) i hjernen (som kalles mikroglia). Mikroglia er immunceller som spiller en nøkkelrolle i kommunikasjonen mellom immunsystemet og hjernen/sentralnervesystemet. Dette systemet er sterkt regulert gjennom et samspill mellom hjernen og det aller nærmeste miljøet. Det kan oppstå en feilregulering av mikroglia slik at det flykter unna kontrollen fra sentralnervesystemet. Dette kan igjen føre til massiv patologi (sykt vev/syk funksjon) og symptomer som svarer til aktivering av mikroglia.

De aktiverte mikroglia kan proliferere (spre seg raskt) og lede til nevrodegenerasjon (nervecelledød). Mikroglia kan påføres et "grunnstrøk" som gjør dem mer sårbare ("priming") (f.eks. ved Alzheimers sykdom). Makrofager (<http://snl.no/makrofager>) får et "grunnstrøk" som gjør dem mer sårbare når de utsettes for γ -interferon og deretter blir trigget av infeksjon, som blir den sekundære stimulus.

Hos en yngre populasjon kan mikroglia (hjernenervesceller) bli påført et "grunnstrøk" fra miljøet de lever i og som vil gjøre cellene mer sårbare. I dyremodeller er det vist at det å leve i skitne omgivelser, gjør hjernen mer sårbar slik at det kan oppstå en kraftigere respons på infeksjon (enn uten denne "primingen"), noe som kan føre til en aktivering av mikroglia over flere måneder. Røyking og overvekt fører til en større mengde cytokiner og dette vil igjen føre til mer aktivering av mikroglia - som om det eksisterer en sykdom utenfor hjernen. Faktorer som blant annet livsstil, systemiske infeksjoner og genetiske forhold kan påføre mikroglia et "grunnstrøk" som gjør dem sårbare.

Avsluttende konklusjon/hypotese var at systemisk infeksjon og inflammasjon, som normalt fører til sykdomsutfordring hos en person med en frisk hjerne, utgjør en homeostatisk mekanisme som skal sørge for å opprettholde en likevekt i de fysiologiske systemene uten at det oppstår noen uheldige langtidseffekter. Hos individer som allerede har fått et "grunnstrøk" på hjernenervescellene, slik at disse cellene er blitt sårbare, er homeostasemekanismen "skjev" og feilfungerende. Utfordringen er å finne "hemmere" som kan komme inn i hjernen og nedregulere aktiviteten i mikroglia.

Elena Gonzales-Rey (Granada, Spania) var neste taler som snakket om terapeutisk og fysiologisk relevans for cortistatin som et nøkkelmolekyl i utviklingen og progresjonen av inflammatoriske og autoimmune sykdommer. Cortistatin er et syklisk neuropeptid som produseres i hjernebarken og immunceller. Det har en unik funksjon som viser potent antiinflammatorisk aktivitet. Hun gjentok at homeostasen (kroppens likevektsystem) bidrar til overlevelse, og at immunologisk homeostase virker beskyttende. Immunsystemet "snakker" til det endokrine systemet via cytokiner og neuropeptider (kjeder av aminosyrer i nervevev). Den terapeutiske effekten av cortistatin fører til en god respons. Hun hadde forsket på musemodeller og funnet en god respons ved multippel sklerose (eksperimentelt fremkalt autoimmun encefalomyelitt - EAE). Cortistatin reduserer symptomer, nedsetter inflammasjonsprosessen, hemmer demyelinisering og Th1/Th2-responser samt induserer regulatoriske T-celler. Det induserer også produksjon av trofiske faktorer, modulerer immunresponsen hos vevsbundne celler og beskytter mot oksidativt stress.

Alvorlig sykdom fører til en reduksjon av cortistatin-mengden. Lavt nivå av cortistatin fører til angst- og fryktatferd, rammer nevrogene prosesser

og fører til kognitive problemer (se artikkel i tidsskriftet *Arthritis and Rheumatism*, 2013: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23371349>). Dette kan være en potensiell behandling for ME/CFS.

Mario Delgado (Granada, Spania) diskuterte det terapeutiske potensialet for vasoaktivt intestinalt peptid (forkortes VIP). VIP er vidt utbredt i kroppen og blir produsert i mange organer. Det har en lang rekke funksjoner. Man har funnet ut at det er en pleiotropisk immunmodulerende faktor med potensial til bruk ved inflammatoriske og autoimmune sykdommer. VIP er en nøkkelfaktor. Ulike autoimmune sykdommer er studert. VIP er funnet å redusere eksperimentelt fremkalt autoimmun encefalomyelitt (EAE) hos mus, senker graden av EAE og gjenoppretter immuntoleransen. Spørsmål som ble stilt: Er VIP nødvendig for å ha et friskt immunsystem? Er VIP klart til klinisk bruk (på pasienter) og kan det spille en rolle ved ME/CFS?

Endogent VIP og dets signalfunksjon er kritisk involvert i opprettholdelsen av immuntoleransen. Klinisk bruk av VIP (Aviptadil: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11566015>, <http://www.bachem.com/api-products/generic-apis/aviptadil/>) inkluderer behandling for erektil dysfunksjon, for høyt blodtrykk i lungene av ukjent årsak og akutt systemisk respiratorisk sykdom. Inhalert Aviptadil blir brukt for å lindre lungeinflammasjon ved sarkoidose (Antall T-reg celler øker). En publisert artikkel om ciguatera forgiftning (gift som finnes i spesiell fisk) (Shoemaker et al 2010; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20685390>) fant at VIP ble redusert, noe som førte til mange symptomer. I en annen "open label" studie (da vet både helsepersonell og pasientene hvilken behandling som gis), fikk pasienter som var utsatt for forurensete "syke bygninger" redusert sine symptomer etter inhalasjon med VIP-behandling. Inflammasjonen ble korrigert, T-reg cellene ble normalisert, og det førte til en økt livskvalitet hos alle pasienter. Vi trenger å se om VIP er redusert ved ME/CFS og også om en infusjon med VIP kan være til hjelp.

Gilles Guillemin (Sydney, Australia) presenterte sitt arbeid der han har sett på hvordan tryptofan-mekanismen er involvert ved nevroinflammasjon. Han forklarte at kynurenine-signalveien er en viktig rute for tryptofan-katabolisme, noe som resulterer i produksjonen av flere neuroaktive overgangssubstanser (http://en.wikipedia.org/wiki/Kynurenine_pathway). Tryptofan er ett av 20 aminosyrer, og denne må tilføres kroppen fra næringen vi får i oss. Tryptofan fungerer som et "beroligende" signalstoff i nervesystemet og et søvndyssende hormon. Kynurenine-signalveien blir trigget under inflammatoriske hjernesykdommer, noe som fører til tryptofan-katabolisme og deretter produksjon av ulike neuroaktive metabolitter, inkludert quinolinsyre (QUIN) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1422788>).

Dette forskningsfeltet er i vekst, og det finnes nå et tidsskrift for tryptofan-forskning (Journal of Tryptophan Research). Fosteret beskytter seg selv mot avstøtning via denne signalveien.

Mikroglia og makrofager hos mennesker produserer QUIN, som raskt kan føre til nevronal død, og kronisk sett til funksjonsforstyrrelse i nevroner og som gift for nervevev. Nevroinflammasjon kan føre til selvmordstanker (det kan foreligge en ubalanse med for høyt QUIN). QUIN kan indusere apoptose (programmert celledød) av primære astrocytter hos mennesker. Det induserer også oligodendrittisk apoptose og rammer kjemokin-produksjon og astrocytt-ekspressjon. Dette er ikke spesifikt for noen spesiell nevrologisk sykdom. Kynurenine-signalveien blir aktivert og QUIN stiger ved nevroinflammasjon. QUIN stiger også ved ulike nevrologiske sykdommer. Denne signalveien er potensielt sett mulig å nedregulere, noe som kan være en terapeutisk mulighet.

Richard Kwiatek (Adelaide, Australia) har sett nærmere på nevro billedundersøkelser for å skille ME/CFS fra angst og depresjon. Han forklarte innledningsvis hvordan ME/CFS fortsatt ikke er blitt vitenskapelig validert (gyldiggjort) og synes å være en multisystemisk tilstand. Det har vært en opphetet debatt om psykologiske aspekter. ME/CFS og fibromyalgi – modeller er nært knyttet til de modellene som finnes for regionalt smertesyndrom og et antall psykiatriske tilstander. Forstyrrelser i immunologiske, inflammatoriske og oksidative signalveier har overlappende symptomer. Laktatmengden (melkesyre) i hjernes væskefylte hulrom har vist seg å være forhøyet ved ME/CFS sammenlignet med generalisert angstlidelse.

Sammenligning av glutation-nivået i hjernebarken med mengden laktat i hjernes væskefylte hulrom ved depresjon, ME/CFS og hos kontrollpersoner, har vist at glutation-nivået samsvarer sterkt med ME/CFS. Det finnes en strukturell, perifer nevropati hos fibromyalgipasienter. Kwiatek diskuterte deretter voxelbasert billedteknikk, og han hadde undersøkt 25 ME/CFS-pasienter som ble sammenlignet med kontroller. Det ble funnet endringer i hvit hjernesubstans i fremre del av hjernen. Analysene omfattet både kategorier og korrelasjoner. Når Bells skåre er lav, er uførheten større. Når det var korrigert for depresjon, korresponderte T1w-signaler med alvorlighetsgrad, mens T2x-signaler ikke gjorde det. Ved ME/CFS, samsvarte myelinisering i prefrontale hvit hjernesubstans med alvorlighetsgrad. Kwiatek konkluderte med at ME/CFS kan ha felles trekk med angst og depresjon, men at data som finnes i dag tyder på at ME/CFS er forskjellig fra angst/depresjon.

Sonya Marshall-Gradisnik (Gold Coast, Australia) åpnet sesjonen etter lunsj og forklarte hva de forsker på ved NCNED. Hun skisserte forskning som gjøres av ulike medlemmer i hennes team og forklarte betydningen av å lete etter de mange endringene som skjer i immunsystemet og dets

celler. NCNED vil drive en klinikk der de kan gjennomføre forskningsprosjekter og opprette en nasjonal pasientdatabase, som kanskje senere vil bli internasjonal. Søken etter biomarkører vil fortsette. NK-celler (naturlig drepeceller) er konstant uttømt (for lite), og studier på cytokiner viser sprikende resultater.

Prosjektene de nå jobber med omfatter undersøkelse av nøytrofile, $\gamma\delta$ T celler, T-reg celler, cytokiner (disse varierer over tid ved ME/CFS), CD+8T og mikroRNA, genespresjon, NK-reseptor/gen (longitudinal – disse synes å være konstante over tid). Det er identifisert 9 ulike typer mikroRNA. De ser nå på CD107 som en markør for NK-celle lysis – dette blir kanskje ikke skilt ut av cellen, så hva er egentlig mekanismen bak?

Plasmacytoide dendrittiske celler kan bidra til den inflammatoriske responsen gjennom utskilling av cytokiner og kjemokiner samt aktivering av lymfocytter. Viktige nye forskningsstudier omfatter: gjenta forskning på undergrupper av T-celler, se på undergrupper av B-celler (umodne B-celler og B-huskeceller) og å utforske mikroRNA på viktige områder. Deretter var det flere forskere fra avdelingen som presenterte sine arbeider.

Ekuu Brenu (Gold Coast, Australia) diskuterte immunsystemet ved ME/CFS. Som følge av sprikende funn, er den eksakte immunologiske mekanismen ukjent. At man har funnet redusert NK-celle funksjon over hele verden, kan tyde på at dette er en viktig komponent. Drepecellefunksjonen (NK-cellene) forverres ytterligere hos pasientene over tid. Det er nedsatt NK-celle lytiske proteiner ved ME/CFS (lytiske proteiner: perforin, granzym A og granzym B). Det foreligger økt fragmentering av NK-celler og økt NK-celle-IFN γ . Prosentandelen CD56+ og CD16- er redusert. Undergrupper av dendrittiske celler: MDC er lett forhøyet og PDC redusert. Nøytrofile: fagocytosen er normal, men det foreligger nedsatt nøytrofil funksjon. HNA varierer med HNA2 ned. B-celler: Antall umodne celler er redusert, mens huske- og plasmaceller er lett forhøyet. Ved undersøkelse av undergrupper av T-celler, ble det fokusert på cytokinutskillelse. Gjentatte målinger over et lengre tidsperspektiv (longitudinal testing) viste at funnene ikke var konsistente. Det som var observert om undergrupper av T-celler: FoxP3 T-reg var signifikant forhøyet, CD39+ lett forhøyet, CD73+T signifikant forhøyet. Under lysis av CD8, var NK-celle- og CD8-aktiviteten signifikant redusert. Undersøkelser av molekyler viste at det var signifikant reduksjon i mikroRNA som regulerer celleutviklingen og apoptosen (programmert celledød).

Brenus konklusjon var at det foreligger nedsatt cytotoksisk (celledrepende) aktivitet, en nøytrofil funksjon som er satt på spill, økt T-reg celler, uregelmessig celledistribusjon og ulike genespresjoner.

Sharni Hardcastle (Gold Coast, Australia) fortalte at hennes forskning

hadde dreid seg om medfødte immunceller. Hun gjorde rede for immunprofilen ved ME/CFS og forklarte at NK-celler har en beskyttende rolle hos friske personer (ved at de dreper fremmede celler/celler som ikke normalt skal være i kroppen), men ved ME/CFS, viser det seg at disse cellene fungerer dårligere (de klarer ikke å rydde bort virus og skadede celler like effektivt som hos friske).

Exocytose

(<http://www.wyzant.com/resources/lessons/science/biology/endocytosis-and-exocytosis>) av perforin og granzymmer fører til programmert celledød (apoptose). Hennes studiegruppe hadde forsket på sykdomsprosessen hos svært syke ME-pasienter ved at de hadde oppsøkt dem hjemme for å ta blodprøver. Ved bruk av væskestrømscytometri (flow cytometry: <http://tidsskriftet.no/article/111173/>) hadde de vært i stand til å undersøke cellefenotyper og cytotoksisk aktivitet. Den cytotoksiske aktiviteten i NK-celler var tydelig redusert.

Oppfølgingsundersøkelser både av svært og moderat syke viste at NK-celle aktiviteten var betydelig dårligere hos de sykeste. Det var en økning av NK-fenotyper, varierende antall KIR-reseptorer, DC og B-celleundergrupper og redusert perforin i CB8+T-reg celler sammenlignet med kontrollpersoner. Hardcastle påpekte viktigheten av å se på alvorlighetsgrad, både når det gjaldt pasientens tilstand (klinisk) og i laboratoriet.

Samantha Johnston (Gold Coast, Australia) diskuterte bruken av sykdomsdefinisjoner ved ME/CFS-forskning. Hun beskrev det faktum at det hadde vært 8 sykdomsdefinisjoner gjennom årene, inkludert Holmes 1988, Fukuda 1994, Canada-kriteriene 2003 (CCC) og de nyeste internasjonale konsensuskriteriene (IKK) 2011. Forskjeller i symptomer og bruken av eksklusjonskriterier fører til betydelige variasjoner. Prevalensen ved bruk av Fukuda og de kanadiske kriteriene varierte fra 0,19% til 0,03%. Prevalenstall ved bruk av IKK-kriteriene er fortsatt ikke rapportert. De tidlige sykdomsdefinisjonene har lagt vekt på utmattelse (fatigue) og ledsagende influensalignende symptomer. De nyere definisjonene beskriver en sykdom med nevrologiske, immunologiske og metabolske forstyrrelser. De internasjonale konsensuskriteriene er designet for å brukes i kliniske settinger, men når de brukes i forskning, kan de bidra til å identifisere spesifikke undergrupper av sykdomsbildet. Sensitivitet og spesifisitet for IKK-kriteriene fra 2011 er ikke fastslått enda.

Dan Peterson (Nevada, USA) snakket om diagnostikk og hvordan pasienter med ME/CFS kan håndteres. Han erkjente at det ikke finnes gode nok medisinske tilbud til pasientgruppen eller til dem som trengte hjelp hjemme. Prevalensen (antall rammede personer) i verden kan være så mange som 19 millioner. Sykdommen synes å ha et likt bilde over hele

verden, men den terapeutiske responsen synes å variere veldig. Legemiddelutvikling kan ta opp til 15 år, men et allerede godkjent legemiddel kan brukes til nytt formål. Da kreves ikke nødvendigvis at man har en biomarkør å måle effekten mot. Legemiddelforsøk må være store for at de skal kunne ha verdi. Legemidler kan være "biomarkører" i seg selv (f.eks. respons på cytokinblokkere, immunmodulatorer). Han fortsatte med å snakke om immunologiske og antivirale terapier. Ampligen må tas over lang tid og er veldig dyrt. Det pågår imidlertid innsamling av data knyttet til Ampligen (som ikke er godkjent av FDA – det amerikanske mat- og legemiddeltilsynet). Når det gjelder antiviral legemidler, finnes det undergrupper som responderer bra på legemidlet cidofovir. Legemidlet valganciclovir er blitt brukt på dem som er positive for HHV-6 (Herpes-virus) eller EBV (Epstein-Barr – kysesykeviruset), og da har man sett betydelig bedring. Andre legemiddelterapi inkluderer rituximab, cytokinblokkere og GcMAF.

Kathy Rowe (Melbourne, Australia) driver en stor sykehusbasert klinikk i Melbourne og har sett mange pasienter helt tilbake fra 1991. Hun presenterte sitt arbeid der hun hadde sett på langtidsresultatet for unge mennesker med ME/CFS. Det hadde vært gjort forsøk på å kontakte 788 unge som hadde vært ved hennes klinikk i perioden fra 1991-2009. Åttito prosent (1200) av utsendte spørreskjemaer ble returnert, og disse personene gir tilbakemelding hvert annet år om hvordan det går. I spørreskjemaet inngår spørsmål om rangering av funksjonsnivå (skala fra 0-10) og aspekter som skolegang, videregående utdanning, utdanningsnivå, yrkesliv, ekteskap, barnefødsler etc.

Gjennomsnittlig sykdomsvarighet var fem år (variasjon 1-16 år). Etter fem år, hadde 60 % kommet seg (recovered – et uttrykk som ikke direkte kan oversettes til frisk på norsk). Etter 12 år, hadde 88 % kommet seg. En tredel sa at de måtte passe nøye på arbeidsmengden sin. Av dem som hadde kommet seg, oppga noen at deres helse var 8 på en skala fra 0-10. Det var ingen forskjeller knyttet til alvorlighetsgrad eller alder. Å få tidlig diagnose og ha hjelpsomme profesjonelle helsearbeidere rundt seg, hadde en positiv effekt. Kun 5 % av dem som hadde kommet seg verken jobbet eller studerte, og dette skyldtes ofte andre faktorer enn ME/CFS. Nitti prosent hadde fullført sin utdanning, og et antall var gift og hadde fått barn. Hyppigheten av depresjon (vanligvis som følge av ikke å føle seg bra), var sammenlignbar med antallet i populasjonsdatabasen i Victoria. Det var en høyere frekvens av dem som hadde kommet seg blant dem som ikke var deprimerte. Mangel på foreldrebinding var ikke signifikant. Femtiåtte prosent var EBV-positive og 20% hadde tegn på EBV-infeksjon i serum ved sykdomsstart. Tjuefem prosent hadde unormalt høyt ANA antistofftiter, men dette og positiv EBV, var ikke prediktorer for utfallet (om pasientene kom seg eller ikke). Det viste seg at 10% etter hvert utviklet lupus. Hun stilte spørsmål ved betydningen av en positiv ANA-test. Totalt sett synes resultatene fra denne oppfølgingsstudien å være gode.

Sarah Knight (Melbourne, Australia) gikk gjennom kunnskapsstatus for ME/CFS og diskuterte veien videre. Hun er en barnepsykolog – del av et team. Knight la vekt på betydningen av at man ikke ser på barn som små voksne. Det er mange forskjeller mellom barn og voksne, ikke minst må man rette oppmerksomheten mot de utviklingsmessige aspektene. Det er flere utfordringer for barn med ME/CFS. Tilstanden er vanligere hos kvinner og hos barn over 10 år. Skolefraværet er betydelig. Det kliniske bildet (barnets sykdomsbilde) er ofte komplekst og heterogent. Det tar gjennomsnittlig 15,5 måneder fra sykdomsstart til de kommer til klinikken for å bli diagnostisert. Komorbiditet (samtidige sykdommer) er vanlig. Det er varierende hva fastlegene gjør av undersøkelser, men alle de vanlige undersøkelsene gjøres ved klinikken. Translasjonell forskning (fra laboratoriebank til seng) har ført til utvikling av et klinisk program.

Rosamund Vallings (Auckland, New Zealand) ga et overblikk over hvilken tilnærming hun tar for å utdanne fastlegene om hvordan man skal diagnostisere og håndtere ME/CFS. Hun påpekte at den gjennomsnittlige allmennlege har en minimal forståelse av immunologi og biokjemi, og som følge av tidsnød (vanligvis 15 minutters konsultasjoner), opplever de at tilstanden er for kompleks til å håndtere. Men en veldig forenklet tilnærming for å forstå, kan brukes i legeutdanningen, overfor allmennleger under opplæring og ved meritterende fagkurs. Legen kan måtte bruke flere korte konsultasjoner for å kunne få tak i sykdomsbildet og håndtere situasjonen.

Anerkjennelse og deretter opplæring av pasienten og familien er viktige problemstillinger med en gang en foreløpig diagnose er satt. Legen kan rette oppmerksomheten mot symptombehandling (smerter, søvn, ortostatisk intoleranse) på liknende måte som er vanlig ved enhver annen kronisk lidelse. Legen trenger tilgang på egnede støtteark. Betydningen av en løpende overvåkning, og henvisning til andre helseprofesjonelle ble trukket frem, så vel som bruk av lokale sykepleiere, fysioterapeuter og psykologer. ME/CFS bør håndteres av fastlegen, men på verdensbasis er det mangel på leger med nødvendig kunnskap, noe som fører til manglende trygghet om hvordan man skal takle dette komplekse området i medisinen.

Warren Tate (Dunedin, New Zealand) jobber for å få økt kunnskap om de molekylære signalveiene som rammes ved ME/CFS. Han la vekt på viktigheten av å komme frem til prediktive diagnostiske tester, og dette er noe hans team jobber med. Han studerer pPKR (proteinkinaseR) og pIFa (pifithrin- α) som potensielle prediktive tester (tester som kan forutsi om noen vil utvikle ME/CFS). Tate har interessert seg for en studie som undersøkte molekylære endringer hos en person over en tidsperiode på 726 dager. Det å kunne følge endringer hos en ME/CFS-pasient over tid og gjennom tilbakefall kan være ekstremt nyttig, men det kan bli svært

dyrt. Han er også interessert i relasjonen til andre utmattelsessyndromer og ulike undergrupper.

Tate vil også undersøke cytokiner, mikroRNA, DNS polymorfismer, metabolitter etc. Tidligere har hans team undersøkt plasma-mikroRNA ved Alzheimers sykdom, og da forsøkte de å kombinere og analysere enkeltmolekyler for å lage en mulig prediktiv modell. Denne teknikken kan også brukes ved ME/CFS.

Etter dette innlegget, startet den avsluttende delen av konferansen.

Ross Humphreys, leder for NCNEDs styringskomité holdt et kort innlegg og gjentok hvilken storartet dag det hadde vært, samt hvilken fantastisk begivenhet de alle hadde vært vitne til under åpningen av det nye nasjonale senteret.

Deretter introduserte han Elizabeth Unger (Atlanta, USA) som skulle holde avslutningstalen. Dr. Unger sa at hun hadde lært mye denne dagen og hadde opplevd den som veldig spennende. Unger erkjente at ME/CFS utgjør et offentlig helseproblem og at epidemiologiske studier viser at tilstanden fører til store økonomiske konsekvenser. Det er behov for intervensjoner som utdanning av offentligheten, allmennleger, sykepleiere etc. Læreplaner utvikles langsomt (les: det tar tid å få ME/CFS inn på læreplanene). Mange signalveier er berørt ved denne tilstanden, og det er behov for at dette dissekteres fra hverandre. Hun stilte spørsmål om vi egentlig trengte en sykdomsdefinisjon, siden den ikke løser problemet med heterogenitet. Vi trenger validerte spørreskjemaer. Det finnes ikke noe mål på effekt som er lett tilgjengelig. Det er behov for en multisentergjennomgang av tilstanden, ved bruk av et stort antall måleinstrumenter. Hun diskuterte PROMIS-initiativet (Patient Reported Outcomes Measurement Information System) som er finansiert av det amerikanske helsedepartementet. Til nå har 471 pasienter fylt ut spørreskjemaer. Resultatene viser mindre sprik enn forventet, og de fleste respondentene var hvite fra øvre middelklasse, utdannede personer i høyere inntekstlag. Sykdomsvarigheten blir sett på som lang. Det var noen symptomer som ble rapportert av alle, men også stor spredning av symptomer. Resultatene må kombineres med biomarkører, og studien pågår fortsatt. Resultatene vil også bli sammenlignet med andre tilstander som kroniske smerter.

Christine Hunter sa noen ord på vegne av stiftelsen *Alison Hunter Memorial Foundation* (AHMF). Hun gjentok det vi alle hadde opplevd, at dette hadde vært en fantastisk dag. AHMF føler nå at de har funnet et "hjem" og ser frem til å følge utviklingen ved det nye senteret og den pågående forskningen. Stiftelsens bidrag har resultert i installasjon av en maskin for væskestrømscytometri som vil legge til rette for fremtidig spennende arbeid.

Symposiet ble formelt avsluttet av professor Donald Staines, visedirektør ved NCNED.

Tillatelse til oversettelse og publisering er innhentet fra forfatteren av referatet, dr. Rosamund Vallings, New Zealand.

Nettsider:

<http://www.griffith.edu.au/health/national-centre-neuroimmunology-emerging-diseases/news-and-events>

http://www.griffith.edu.au/__data/assets/pdf_file/0009/566118/CFS-Symposium-2013-Program.pdf