

Skyldes ME/CFS energisvikt i kroppens celler?

Institutt for
Biomedisin, UiB

Bergen



Haukeland Universitetssykehus



Hva er ME?

Canadiske (strengt) kriterier: 0,2% av befolkningen
10-20.000 i Norge, > 15 mill i verden. 3-4x vanligere hos kvinner

Omfattende utmattelse

Manglende restitusjon etter søvn eller hvile.

Forverring og sykdomstegn etter belastning

«Post-Exertional malaise» (PEM), smerter...influensalignende

Variierende alvorlighetsgrad

Må skilles fra utbrenthet/ slitenhet

... som rammer minst 2-3% av befolkningen (> 10 x flere)

Stort problem. Store samfunnsutgifter.

LITE KUNNSKAP. Mange fordommer fortsatt.

Aktuell biomedisinsk forskning på ME

Mekanismer og Biomarkører

- Ny kunnskap
- Nye tester

Nye behandlingmåter

- Symptomlindring
- Helbredende

Sammenhenger med andre tilstander

- Infeksjoner
- Autoimmune sykdommer
- Kreftbehandling
- Irritabel tarm
- MS, Fibromyalgi, PTSD....



ME-forskningsgruppen og partnere

The Bergen ME research group

(Haukeland University Hospital and University of Bergen)

Øystein Fluge

Einar Kristoffersen

Olav Mella

Kristian Sommerfelt

Dipak Sapkota

Bjarte S. Erikstein

Kristin Risa

Ingrid Rekeland

Karl Johan Tronstad

Kine Alme

Sissel Dyrstad

Kari Sørland

Lena Hansen

Ove Bruland

Ina K.N. Pettersen

Olav Dahl

Gro V. Røslund

Fredrik Hoel



Clinical trial Centers

Oslo University Hospital

Katarina Lien, Ingrid Herder, Sissel Martinsen, Alexander Fosså

Notodden Hospital

Hanne Thurmer, Ann Elin Lonar

St. Olavs hospital (Trondheim)

Petter Borchgrevink, Merete Eide, Øyvind Kvammen, Katarzyna Baranowska, Ann-Elise Solvang

University Hospital North Norway

Christoph Schaefer, Louis Bohnen, Arne Gya

C. Scheibenbogen, Berlin (Autoimmunity)

P.M. Ueland, and **R.K. Berge**, UiB (Metabolomics)

S. Johnston, Arizona, and **D. Patrick**, Canada (Immunoarrays)

B.A. Lie, **O.D. Saugstad**, **T. Egeland**, OUS, Oslo (Immun&genetics)

Aril Rustan, UiO, Oslo (Cell metabolism)

Elisabeth Steinsvik, HUS, Bergen (GI-study)

G. Cambridge, and **F. Mensah**, UCL (Immunology)



Translasjonell forskning på ME

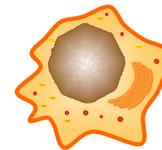
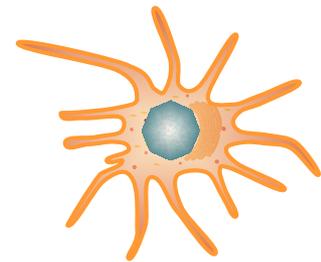
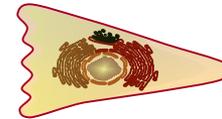
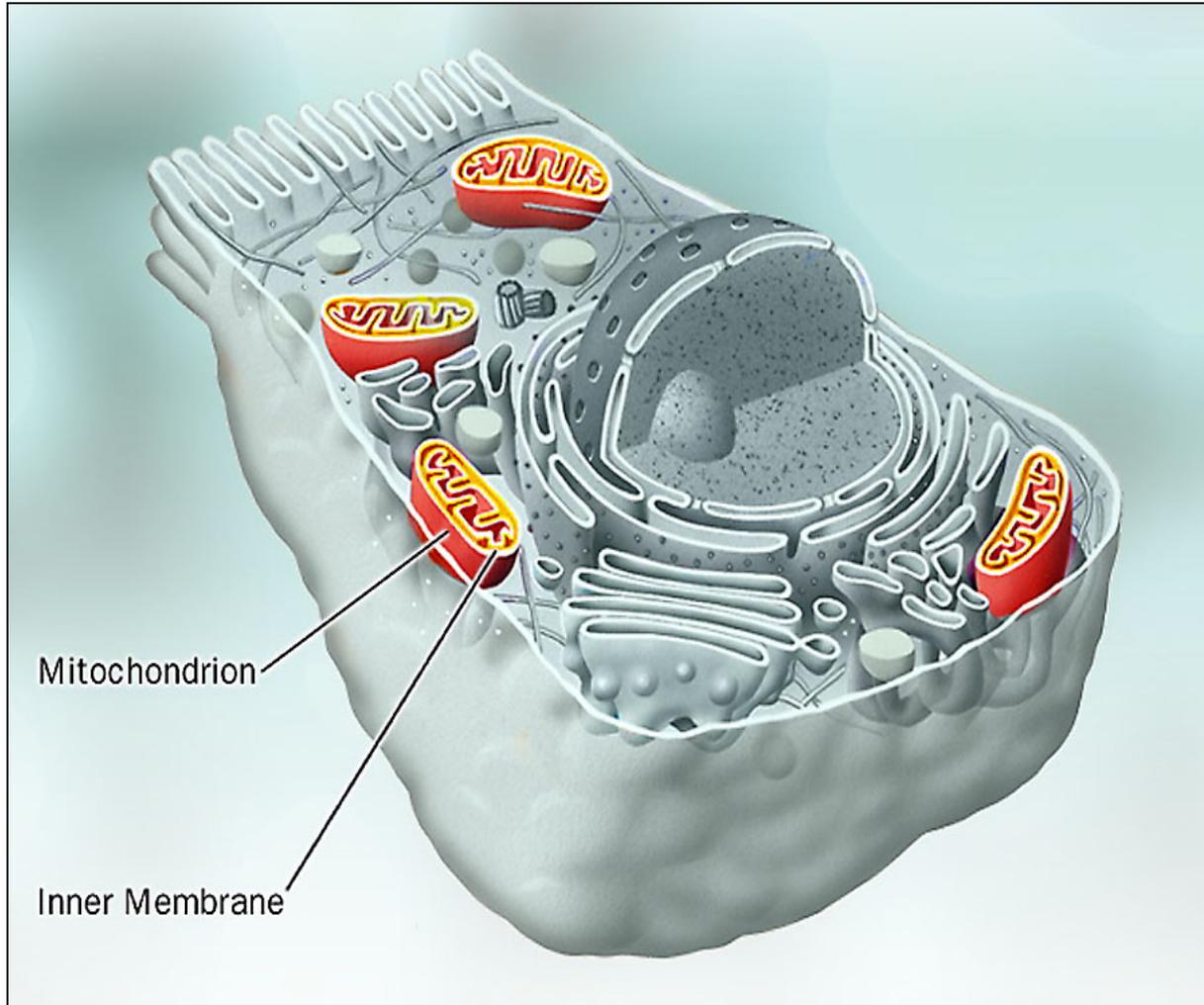


- Måle i prøver fra pasientene
- Forstå og teste betydningen av funnene
- Teste nye biomarkører & ny behandling

Forutsetninger:

- Canadakriteriene (inkl. PEM)
- Fysisk/biologisk årsak
- Forenlig sykdomsmekanisme

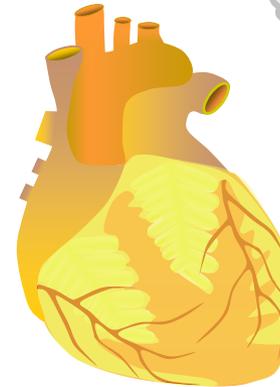
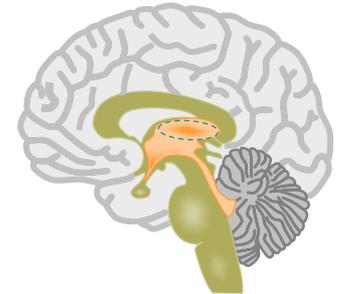
Cellene våre



Daglig ATP-behov



- Energibehov for en voksen: ca 2000 kcal (tilsvarer 8368 kJ)
- Anvendbar energi i ATP: ca 21,5 kcal/kg
- Da kreves ca 93 kg ATP per dag!!
- *Vi har rundt 50 g ATP i kroppen (dvs at hvert ATP molekyl må resirkuleres 1860 ganger)*
- *Aktivitet kan øke ATP-behovet 10-20X (en maratonløper kan bruke 1kg ATP per min)*
- *Energireserver, vedlikehold av «maskineriet» og restitusjon er viktig!*



Hovedenergikveien

«BRENNSTOFF»

Sukker fra
karbohydrater

Aminosyrer fra
protein

Fettsyrer

Glukose

2× ATP

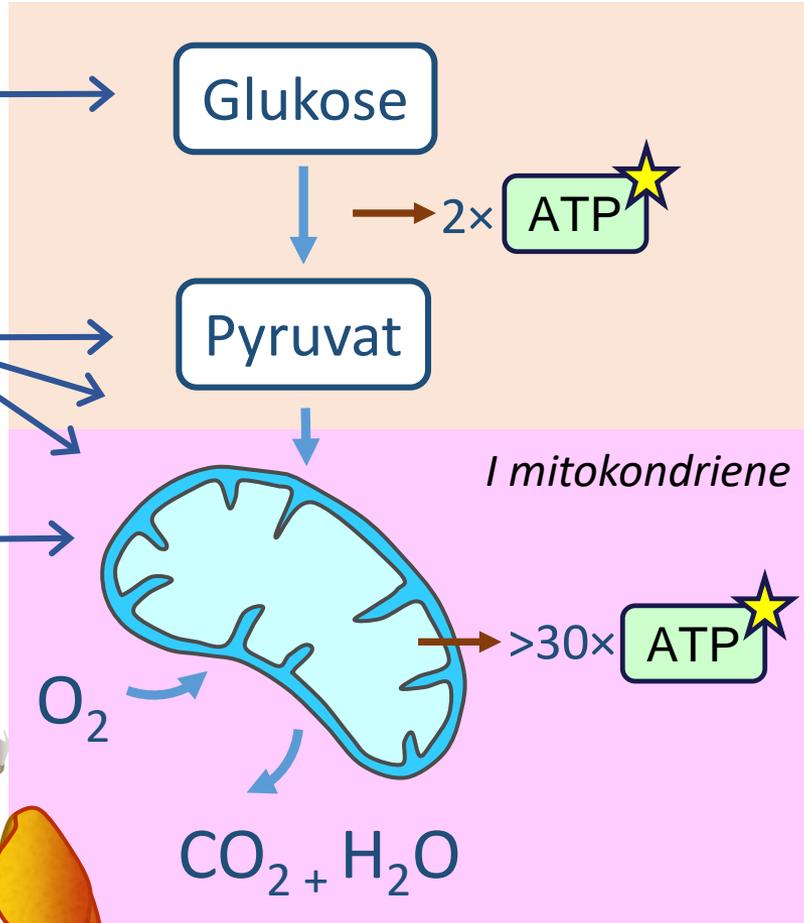
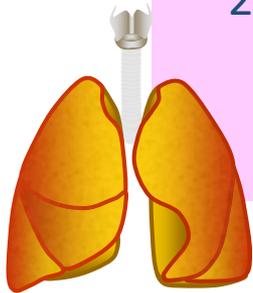
Pyruvat

I mitokondriene

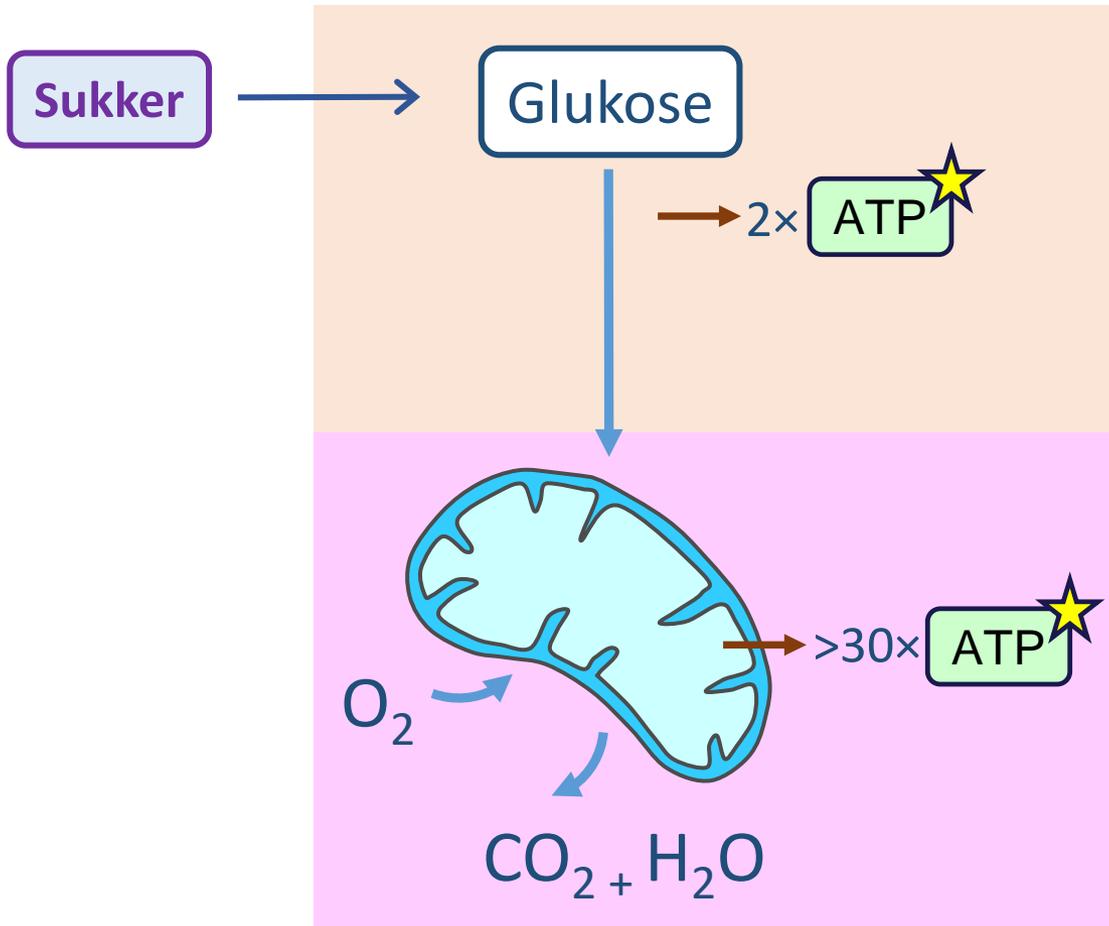
>30× ATP

O₂

CO₂ + H₂O



Hovedenergivæien



AEROBT

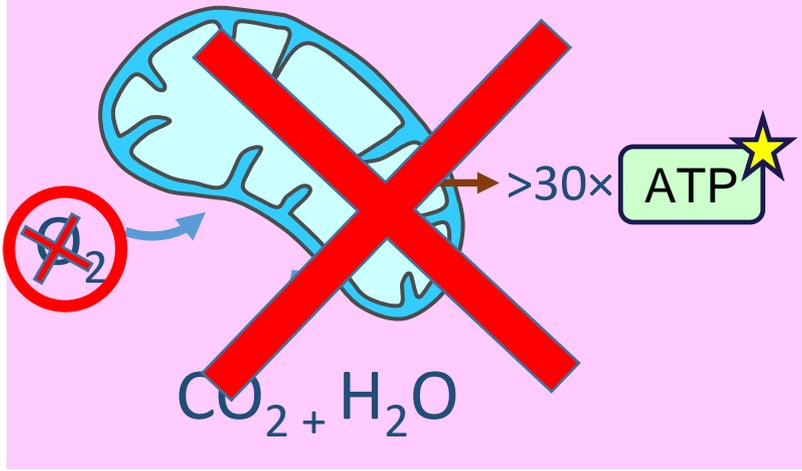
Hovedenergiveien

Sukker

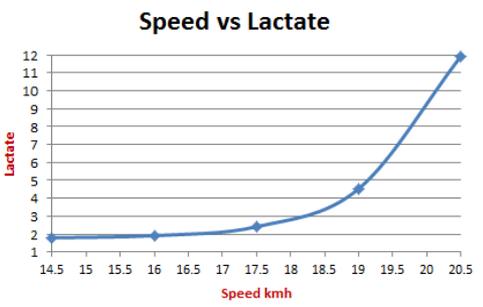
Glukose

2x ATP

Laktat



ANAEROBT



Hovedenergigiveien

«BRENNSTOFF»

Sukker fra
karbohydrater

Aminosyrer fra
protein

Fettsyrer

Glukose

2× ATP

Pyruvat

I mitokondriene

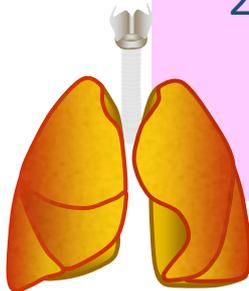
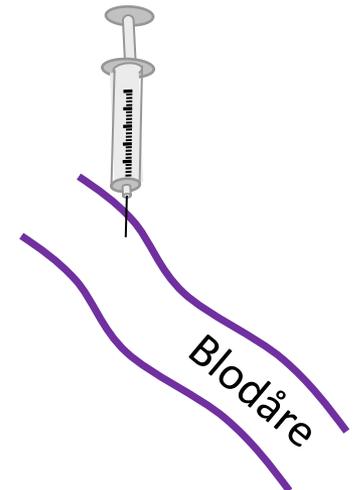
O₂

>30× ATP

CO₂ + H₂O

«MASKINERIET»

- Enzymer
- Vitaminer
- Mineraler
- Kofaktorer



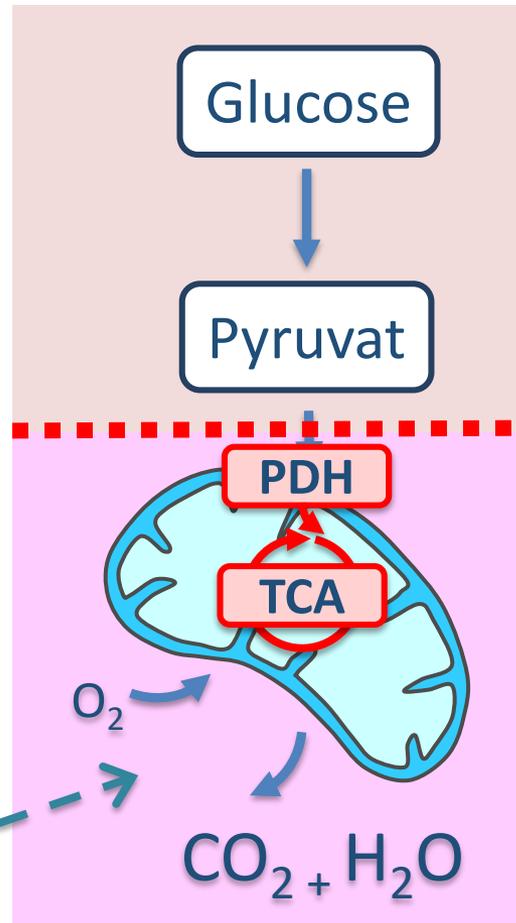
Studier tyder på økt forbruk av «alternative» energikilder

Reduserte nivå av bestemte aminosyrer

(kategori 2 og 3):

- Niblett, 2007 (urin)
- Armstrong, 2012, 2015 (blod, serum)
- Naviaux, 2016 (blod, plasma)
- Germain, 2016 (blod, plasma)
- Fluge, 2016 (blod, serum)

Energikilder



Reduserte nivå av TCA-forbindelser:

- Yamano, 2016 (blod, plasma)
- Fluge/Mella/Tronstad (blod, serum; upublisert)

Endringer i lipid-forbindelser:

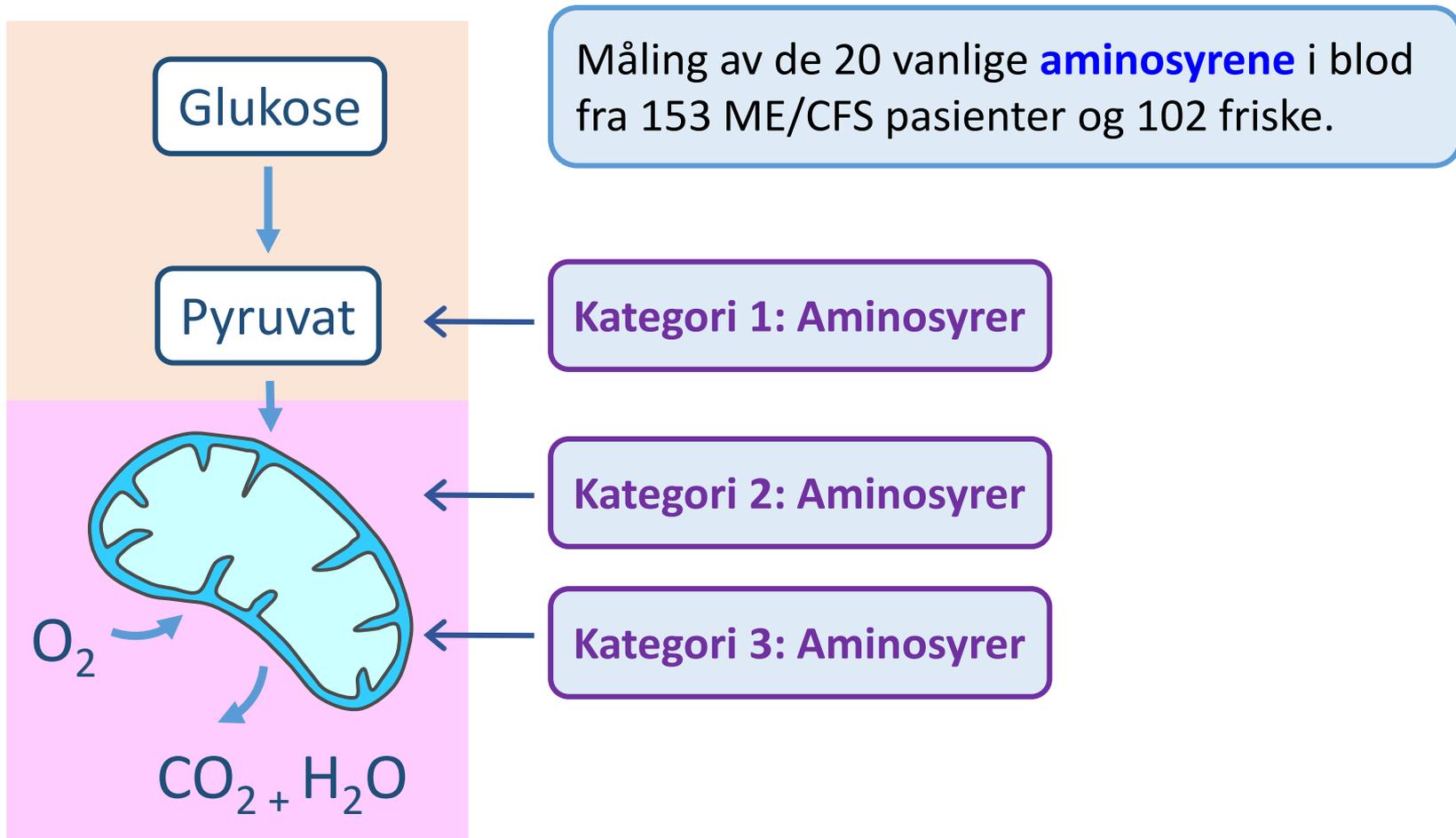
- Naviaux, 2016 (blod, plasma)
- Germain, 2016 (blod, plasma)
- Fluge/Mella/Tronstad (blod, serum; upublisert)

Endringer i redoks-status:

- Germain, 2017
- Armstrong, 2015

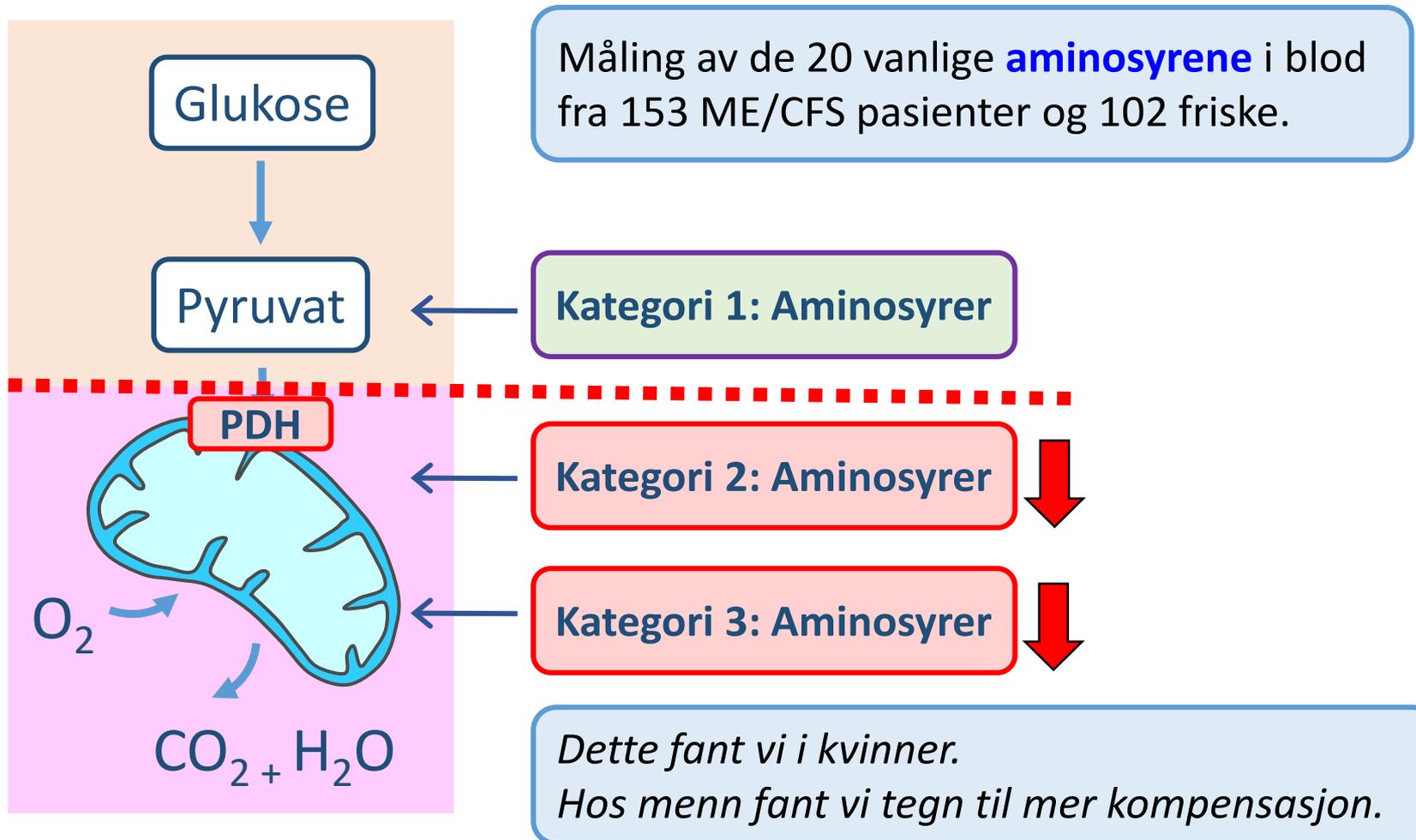
Vårt første spørsmål:

*Er innholdet av **amino syr er** i blod fra ME-pasienter endret – og kan det peke på **energ isvikt**?*

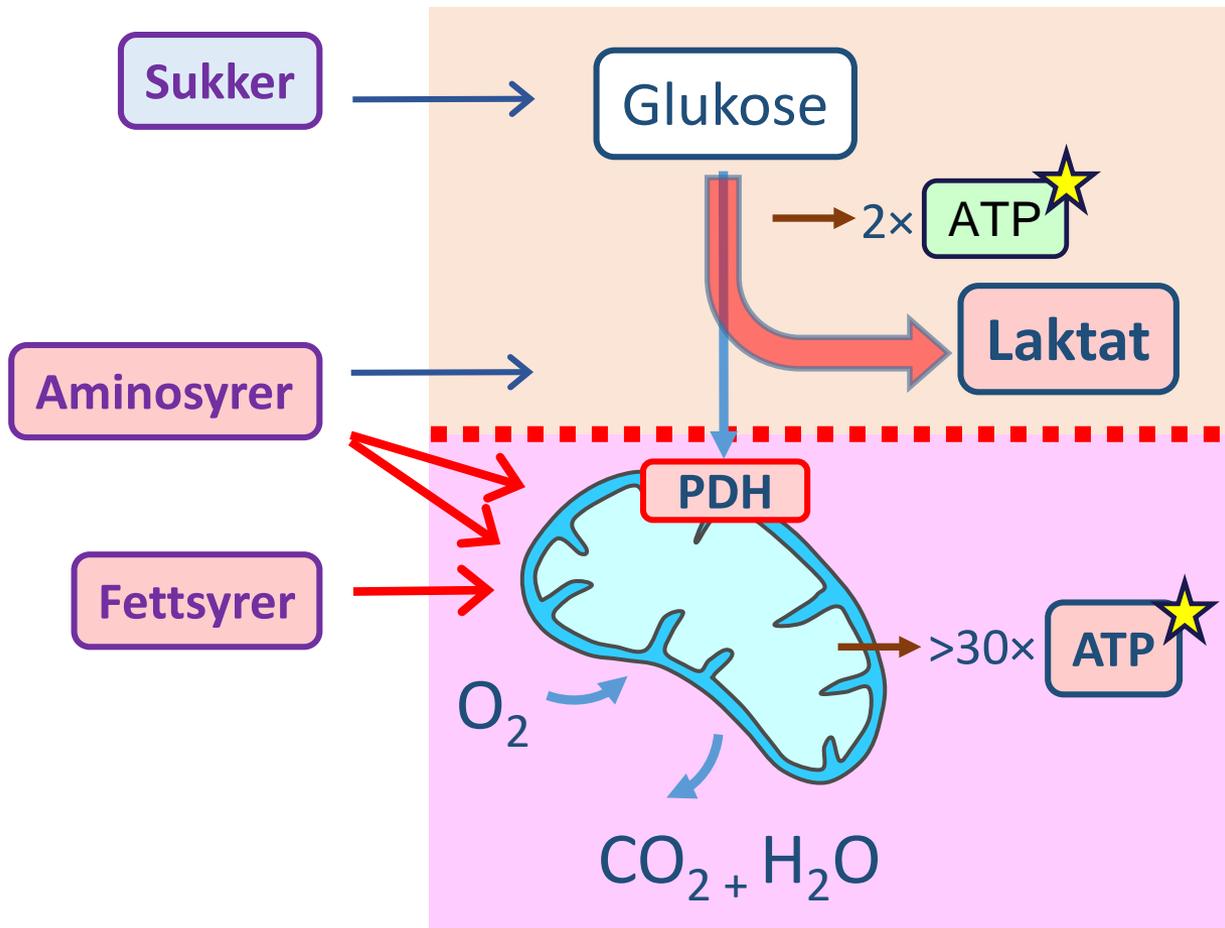


Funn:

Lavere nivå av bestemte aminosyrer
i ME-pasienter sammenlignet med friske



Hypotese: Svekket PDH funksjon ved ME



PDH fungerer som en ventil som stenges litt

PDH-hemming

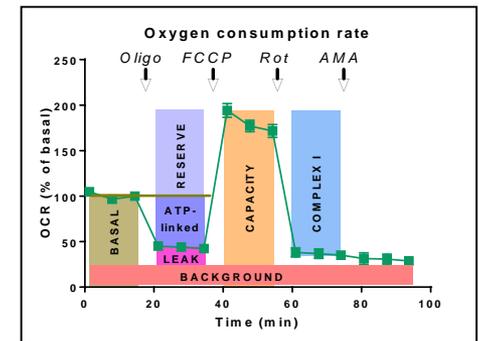
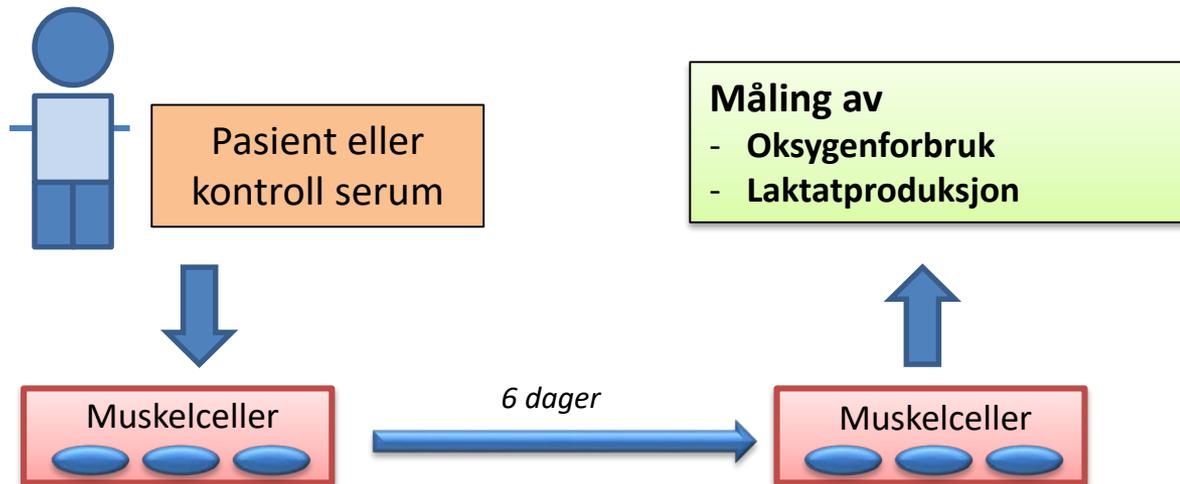
Dette fører til:

- 1) Mer melkesyre
- 2) Mindre energi
- 3) Reserverløsinger

Spesielt ved belastning

Noe i ME-blod stresser energimetabolismen

Maksimal O₂-opptakstest for celler.
For å undersøke mitokondriell energiproduksjon.



Funn:

- Økt oksygenforbruk
- Økt «anstrengelsesutløst» laktatproduksjon

Project: Defective energy metabolism in ME/CFS
- a search for mechanisms and biomarkers

Hovedfokus:

- Finne mulige metabolske avvik (svakheter)
- Forstå de biologiske mekanismene bak sykdommen

1. ME/CFS biobank
2. Metabolittmålinger
3. Risikogener (sekvensiering av familier)
4. Biomarkører og mekanismer (laboratoriestudier)

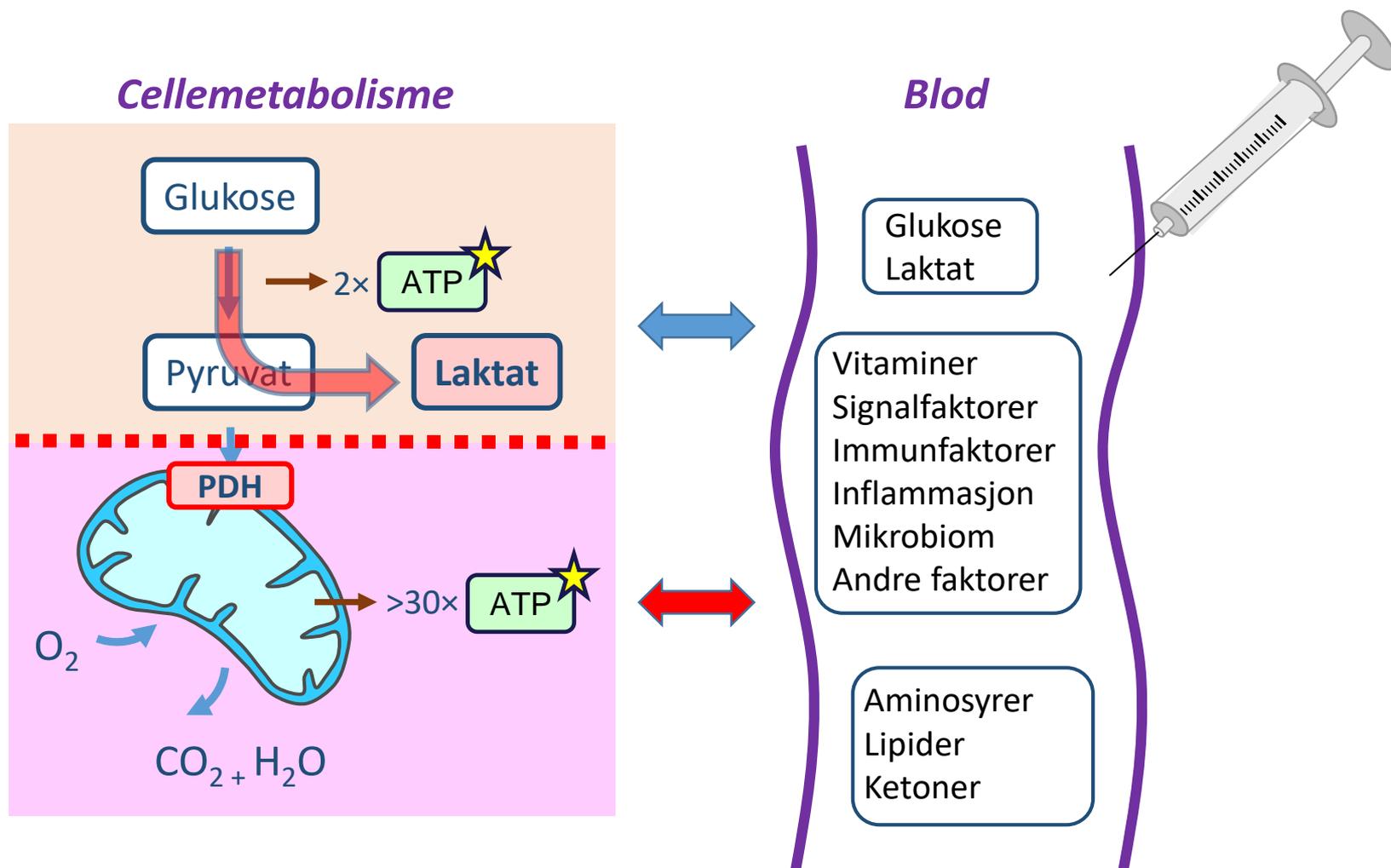
Mål 1: ME/CFS biobank

Haukeland Universitetssykehus (Fluge & Mella)

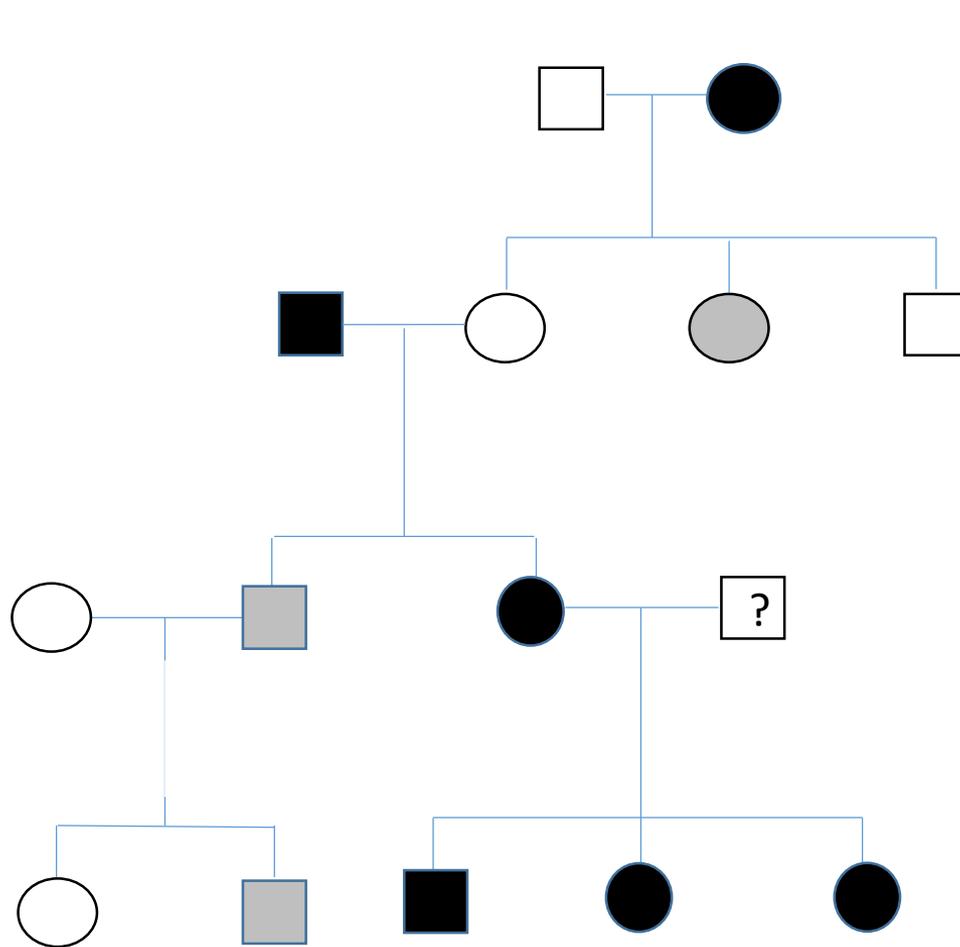
- 6 Kliniske forsøk
- 311 ME/CFS pasienter og 255 friske kontroller
- 5 Nasjonale sentre
- Omfattende kliniske data og oppfølging



Mål 2: Omfattende analyser av blodprøver



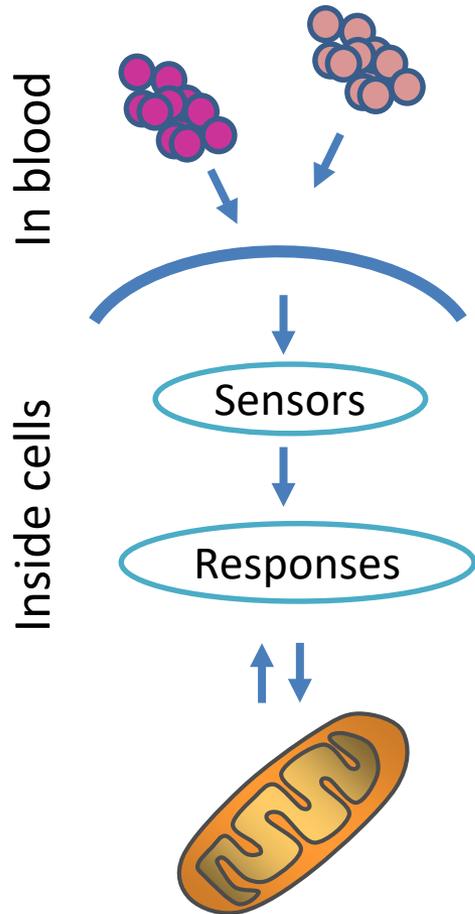
Mål 3: Identifisere risikogener i ME/CFS familier



- *Healthy*
- *ME/CFS*
- *Not clear*

- Eksomsekvensiering
- 3 familier så langt
- Undersøker mulige risikogener

Mål 4: Undersøke hypoteser/mekanismer



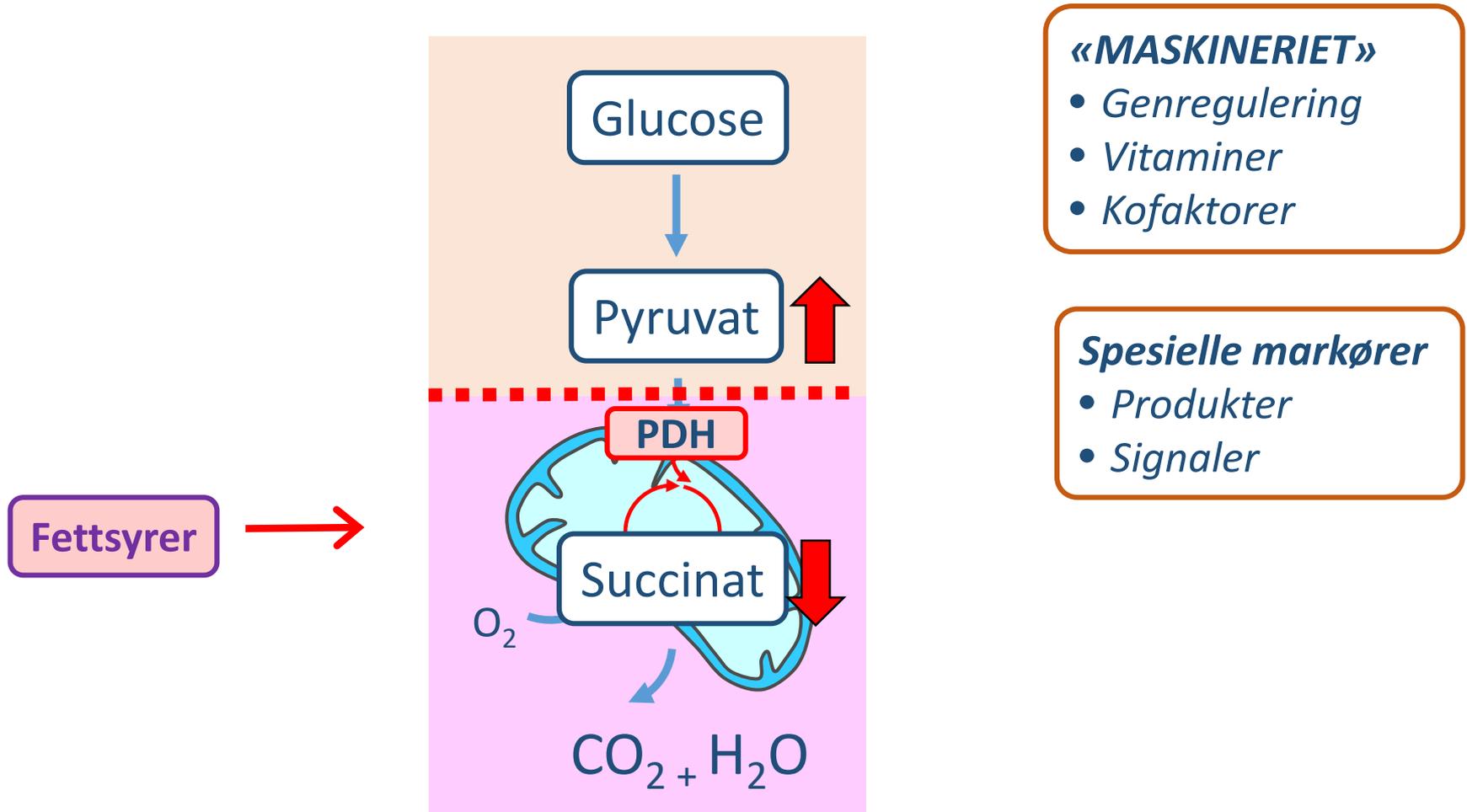
Bygge på funn fra blodprøveanalysene.

Benytte kunnskap fra andre forskningsfelt!

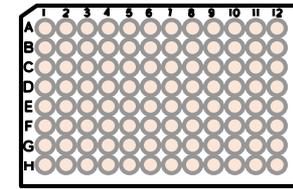
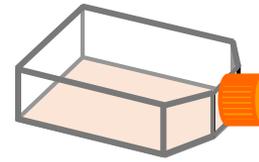
Metabolske tilpasninger:

- Sult, faste, kaloribegrensning
- *Hypoksi*
- *Trening*
- *Metabolsk stress*
- *Aldring, kreft, neurodegenerering, diabetes*

Nye funn støtter teorien om nedsatt PDH funksjon ved ME/CFS



Laboratoriestudier



Cellestudier (HeLa, muskelceller, etc)

- For å undersøke mulig mekanismer
- Målrettede strategier for å etterligne sykdomsmekanismer (vha genmodifisering, farmakologiske forbindelser, o.l.)

Celler og andre prøver fra pasienters

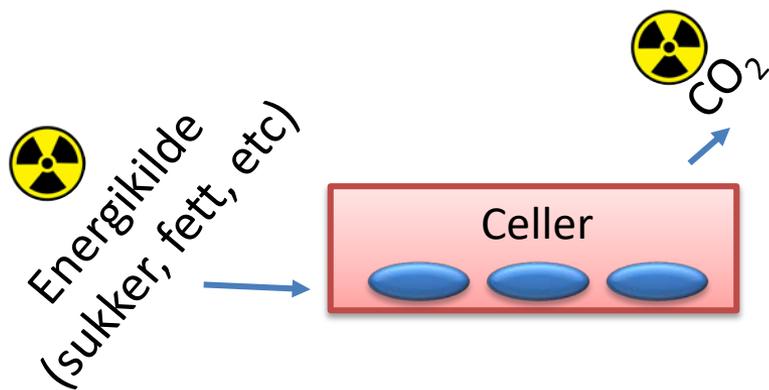
- Levende celler: blodceller, fibroblaster...muskelceller
- Serum

For å oppdage funksjonelle avvik og svakheter

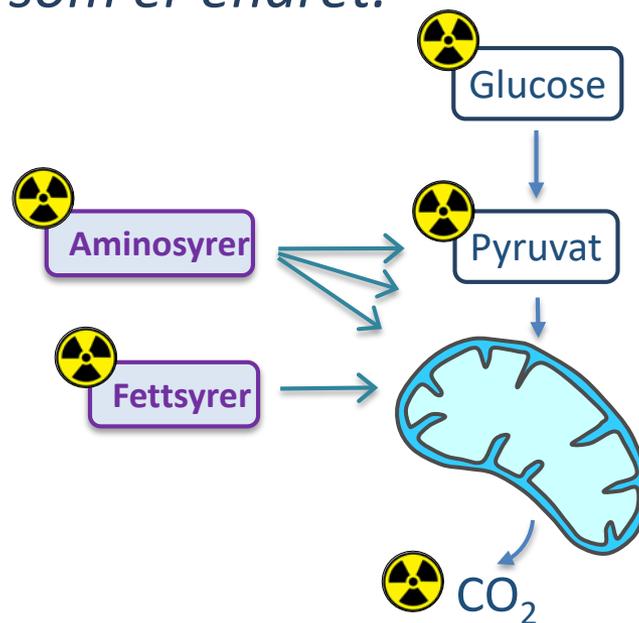
Dra nytte av verktøy fra andre forskningsfelt...

Bruk av radioaktivitet for å måle forbrenningen

1. *Glukose eller fettsyrer merket med radioaktivitet*
2. *Måling av radioaktiv CO_2*

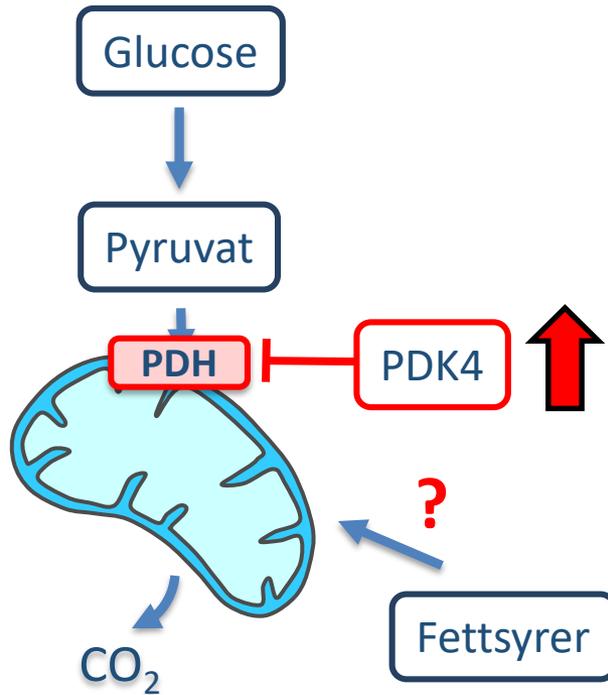


Kan undersøke hvilke deler som er endret.



PDH hemming gir økt fettforbrenning i cellestudier

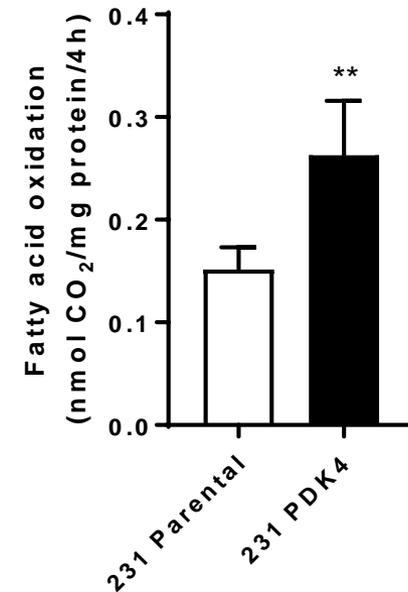
I pasientene så vi:



I celler med **økt PDK4 nivå**
(laget eksperimentelt)



Øker fettforbrenningen



Forteller blodprøvene at cellene er i vedvarende «treningsmodus»? (...energiunderskudd...)

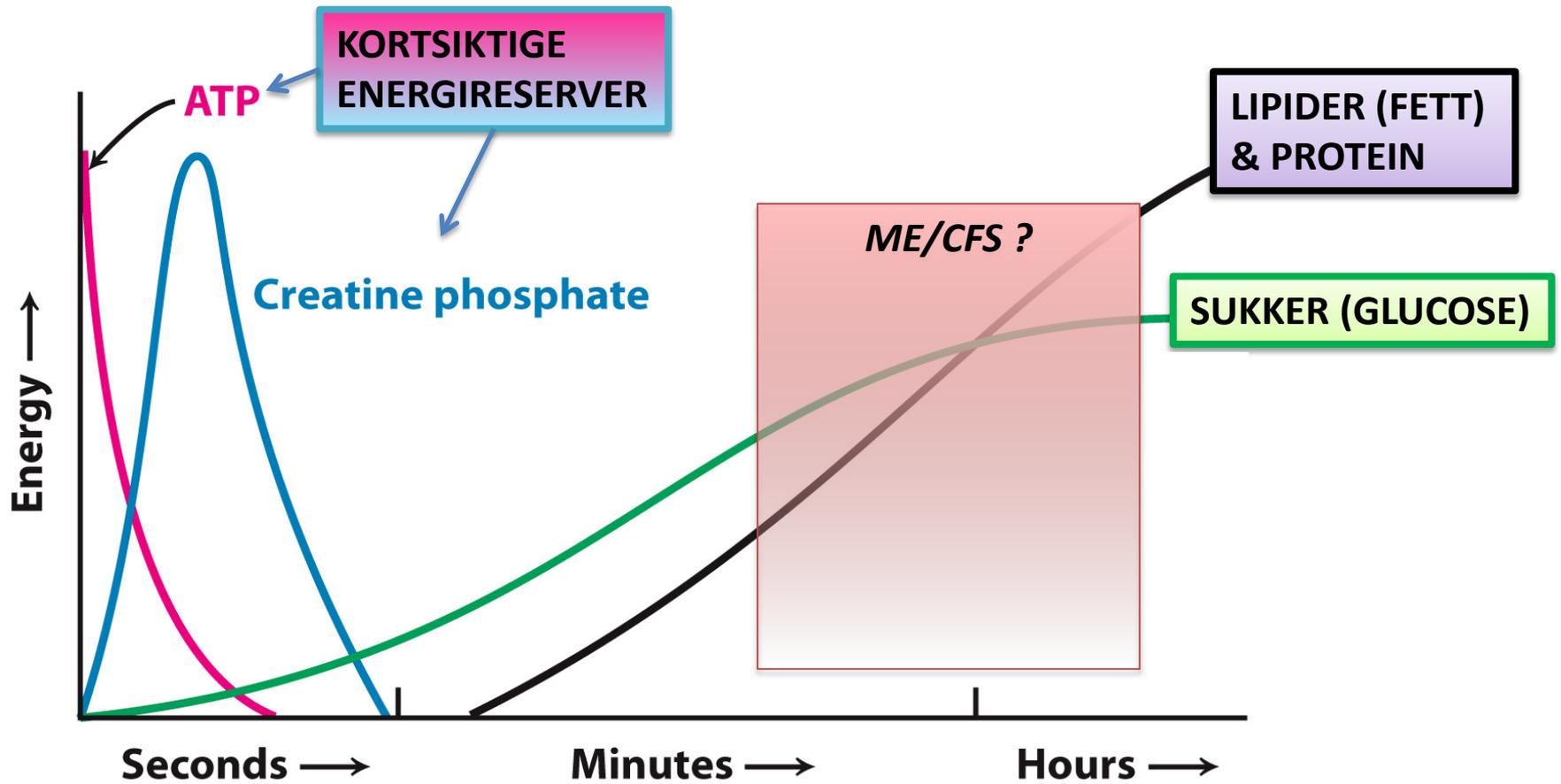


Figure 15.7
Biochemistry, Eighth Edition
© 2015 Macmillan Education

Forteller blodprøvene at cellene er i sultemodus?

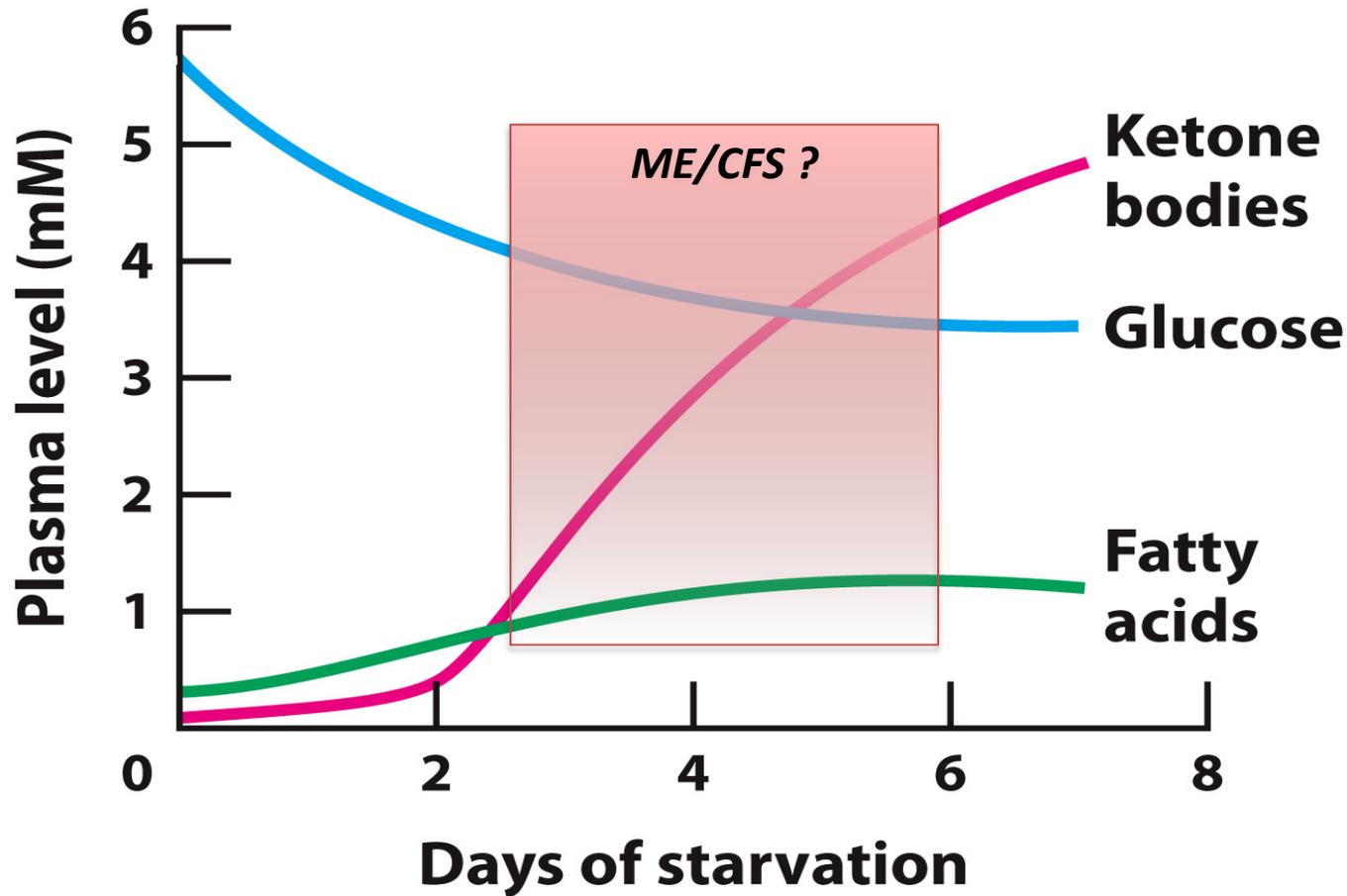


Figure 27.13
Biochemistry, Eighth Edition
© 2015 Macmillan Education

Konklusjoner så langt...

ME/CFS ser ut til å fremkalle **energisvikt** på cellenivå.

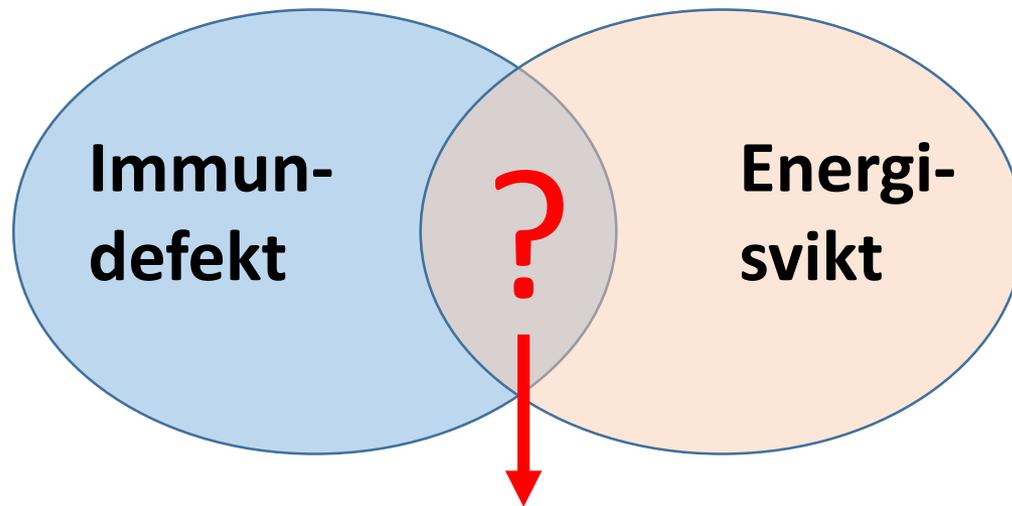
- Reduserte energireserver
- Redusert metabolsk fleksibilitet
- Involverer sannsynligvis reversible mekanismer

Videre arbeid...

- Lete etter flere biokjemiske forskjeller.
- Knytte de biokjemiske effektene til symptomer og forløp.
- Bruke funnene for å foreslå og teste ny behandling, kanskje rettet mot bestemte undergrupper.

Veien videre:

Observasjoner så langt tyder på at både immunforsvaret og energimetabolismen er påvirket ved ME.



Vi vil lete etter immunfaktorer som kan utløse feilaktige metabolske responser.

- Mange takk -

