

## Oplæg til forskning i komplekse sygdomme

Den 19. marts 2014 blev der afholdt høring<sup>1</sup> i Folketinget om funktionelle lidelser.

I den forbindelse kunne man i medierne bl.a. læse:

” Overraskende mange danskere har en lægelig diagnose på en sygdom, som ingen kan måle, veje eller finde”<sup>2</sup>

og den fornuftige konklusion:

” Det nytter ikke noget, at sundhedssystemet sidder på hænderne og venter på at nabolandene finder evidens for deres forskning. Vi må selv ud af busken.”<sup>3</sup>

Under høringen kom oplægsholder professor og overlæge Peter Bytzer med et godt eksempel på, hvordan lægerne i 1975 anså mavesår for en psykisk lidelse, der skulle behandles med psykiske skånehensyn. Og hans næste slide viser det australske forskerteam Barry J. Marshall og J. Robin Warren, der vandt Nobelprisen i medicin i 2005 for at finde bakterien bag mavesår, som man i dag kan helbrede med en uges antibiotikakur.

Sådan er det ofte. Når man ikke kan måle, veje og finde noget ved en åbenlys alvorlig sygdom, så er det som regel, fordi de teknologiske målemetoder endnu ikke er udviklet, eller man ikke har søgt efter svar det rigtige sted.

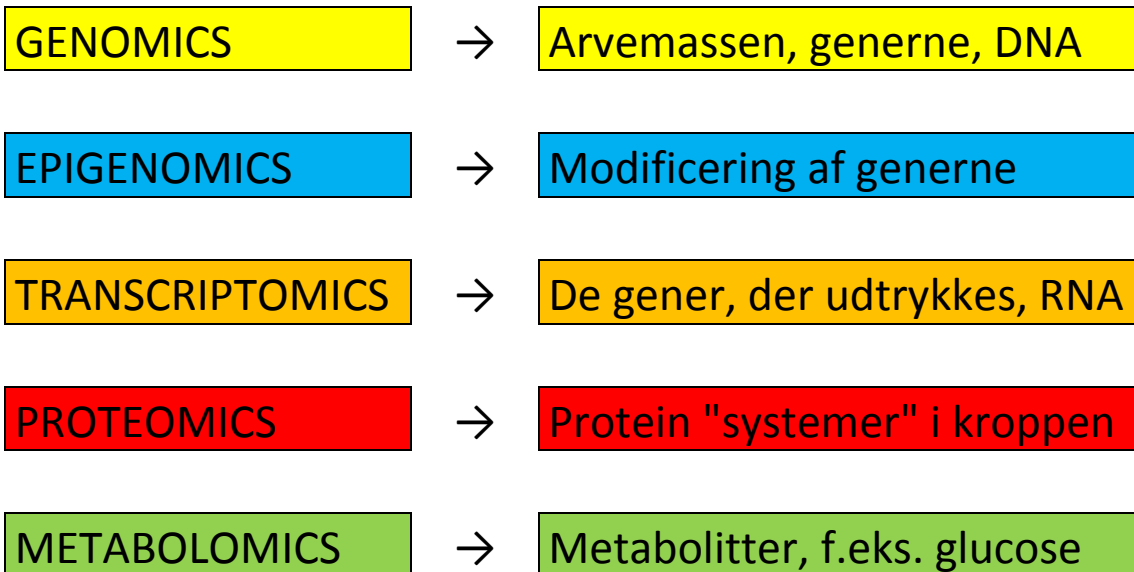
Men kan det virkelig være sandt, at en alvorlig, invaliderende, kompleks sygdom som Myalgisk encephalomyelitis (ME), som henregnes til funktionelle lidelser, slet ikke kan måles eller vejes? I en tidsalder, hvor fjerne planeter udforskes med den mest avancerede rum-teknologi, er der så ikke teknologi til at undersøge ME nærmere?

Svaret er: Selvfølgelig er der teknologi og metoder til at måle på og forske i ME. Der er blot manglende kendskab til mulighederne, og der er ikke udarbejdet en systematisk plan for det. Så lad os komme i gang!

## Anvendelse af OMICS

OMICS<sup>4</sup> er teknologiske metoder til at forske i biologiske systemer, og anvendes i stort omfang til at afdække årsagen til sygdomme, og til at udvikle biomarkører og behandlingsmetoder.

De grundlæggende OMICS teknologier er Genomics, Epigenomics, Transcriptomics, Proteomics, og Metabolomics.



Genomics: Genomics benyttes til at kortlægge vores gener. Arvemassen, som består af DNA, undersøges. Det kan bestemmes, om man er genetisk disponeret for en sygdom.

Epigenomics: Epigenetiske ændringer foregår ved noget, der hedder DNA methylation og histone modifikation. Det sker, når udefrakommende faktorer ændrer og påvirker generne. F. eks. kan kost og miljøgifte føre til epigenetiske ændringer i form af sygdom. Epigenomics kan således anvendes til at se, hvilke ændringer der er sket i DNAet, og hvilken mulig relevans det har for udvikling af sygdom.

Transcriptomics: DNAet transkriberes ved hjælp af forskellige RNA molekyler. Når det sker, så kommer det pågældende DNA til udtryk. F.eks. er der en stigende interesse for at anvende en bestemt slags RNA, micro-RNA, som biomarkører for sygdomme.

Proteomics: Her er vi kommet så langt, så DNAet er transkriberet via RNA, og der kan nu måles på de forskellige protein "systemer" i kroppen. Når man benytter denne teknologi, kan man se nogle større sammenhænge i, hvad der er gået galt i kroppens systemer. Teknologien giver hermed et godt fingerpeg om, hvad man skal lede efter med Metabolomics for at finde en enkel, let målbar biomarkør for en sygdom.

Metabolomics: Teknologien kan anvendes til at søge efter metabolitter, dvs forskellige molekyler, som er en del af stof omsætningen i kroppen. Det kan være f. eks. være aminosyrer og sukkerstoffer.

Fælles for teknologierne er, at de er systematiske, avancerede og grundige metoder til at søge efter forandringer i kroppens systemer på flere niveauer. Ved at anvende teknologierne i kombination opnås en ekstrem styrke i kortlægning af sygdomme.

## OMICS og Myalgisk encephalomyelitis (ME)

Men er da ingen, der har tænkt på at anvende OMICS til ME? Og i givet fald, har de så kunnet finde afvigelser i denne sygdom, "hvor intet kan måles og vejes"??

Svaret er: Jo, det er der! Og der er fundet masser af afvigelser.

Udfordringen er, at når man har fundet afvigelser, så er det et meget, stort stykke kompliceret biokemisk arbejde at forstå og tolke, hvad disse afvigelser betyder.

Og her er det somme tider, at godt arbejde går i stå, fordi det koster naturligvis både tid og penge at forske og følge op på forskningsresultater. Og det er kun en lille håndfuld eksperter, der virkelig forstår betydningen af mange af de artikler, der findes om ME.

Et eksempel: En gruppe forskere har anvendt teknologien proteomics til at undersøge spinalvæsken fra en række CFS patienter. (Husk ME kaldes også for Chronic Fatigue Syndrome (CFS)). Det er denne artikel:

Distinct Cerebrospinal Fluid Proteomes Differentiate Post-Treatment Lyme Disease from Chronic Fatigue Syndrome<sup>5</sup>

Analysen af poolede prøver af spinalvæske fra ME/CFS patienter viste følgende afvigelser (top 5 af de fundne afvigelser):

Pathways significantly enriched by proteins identified only in the pooled sample proteome for CFS patients. (-log p-value).

CDK5 Signaling	4.06
Cardiac beta-adrenergic Signaling	3.40
Dopamine Receptor Signaling	3.30
Protein Kinase A Signaling	2.58
Relaxin Signaling	2.21

Analyseresultatet giver IKKE en forklaring, på hvad ME patienter fejler, eller hvad behandlingen skal være. Men det viser, at der er noget galt!! At der er noget, der kan vejes og måles på disse patienter. Og vigtigst af alt, - i hvilken retning, der skal forskes.

CDK5 er en kinase, og CDK5 signalering er bl. a. involveret i sensorisk opfattelse. Et resultat, som kunne sættes i forbindelse med teorien om central sensitivering hos ME patienter, men der er også andre sammenhænge. Samtidig fremgår det også, at det adrenerge system er stærkt involveret i sygdommen, hvilket også er helt foreneligt med viden om autonom dysfunktion hos ME patienter. Der er mange flere sammenhænge, som man kan få mistanke til at gå videre med.<sup>6</sup>

Et andet eksempel på anvendelse af avanceret teknologi incl OMICS, er fra den australske ME forskergruppe ved Griffith University<sup>7</sup>. De forsker i de immunologiske dysfunktioner, som man finder hos ME patienter. Disse forskere har bl.a. fundet dysregulering af immunforsvarets NK celler. Og dette fund er så underbygget af en anden forsøg med anvendelse af en anden teknologi, der viser at microRNA i forbindelse med NK celler også er dysregulerede. Hermed opnås en tungere bevisbyrde på, at her har vi fat i noget, der i nogle patologiske mekanismer hos ME patienter.<sup>8</sup>

Tanken om en systematisk forskningsplan med brug af forskellige avancerede teknologier for at afdække sygdomsmekanismerne bag ME er hverken ny eller epokegørende. Den er bare ikke taget i brug.

I bogen "AN INTERNATIONAL PERSPECTIVE ON THE FUTURE OF RESEARCH IN CHRONIC FATIGUE SYNDROME"<sup>9</sup> på side 50 findes nedenstående figur, der anskueliggør anvendelsen af kombinationen af avanceret teknologi:

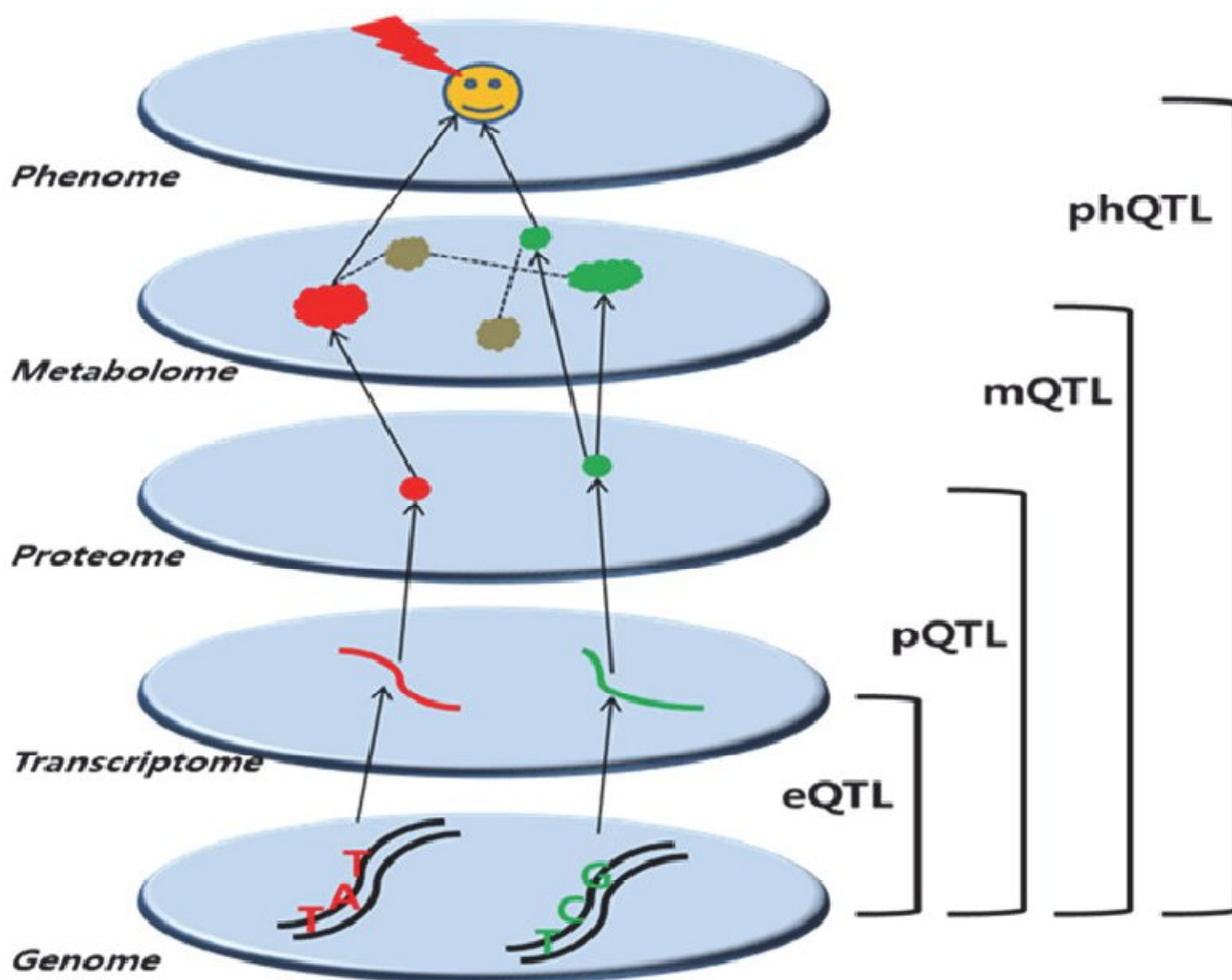


Fig. 2. A schematic representation of extended xQTL analysis.

Fænomenet eller fænotype (phenome) kan anvendes som et udtryk for patientens symptomer. Det kan være ME symptomer, eller det kan være uforklarlige symptomer fra en række unge kvinder, der har fået

HPV vaccine bivirkninger. Og det er faktisk meget enkelt. Symptomerne giver den retning, hvor man skal lede efter biokemi, der er gået galt. Så udtager man væv eller "væsker" – det kan være blod, sput, tårevæske, spinalvæske, urin og så starter man med at analysere med f.eks. proteomics og metabolomics, for at finde, hvad der er afvigende i forhold til raske mennesker. Senere kan man undersøge med epigenomics og genomics, om det er specielt genetisk disponerende personer, der får udløst ME eller HPV vaccine bivirkninger.

Man anvender disse teknologier til at afdække kræftens gåde og til kontinuerligt at finde bedre biomarkører og behandlingsmetoder.

Årsagen til, at man ikke anvender OMICS metoderne til forskning i ME og HPV vaccine bivirkninger er, at man ikke er kommet i gang endnu i Danmark, og den udenlandske forskning kun er sporadisk i forhold til den indsats, der gøres for andre alvorlige sygdomme.

## Hvor og hvordan skal vi starte med at lede efter årsagen til komplekse sygdomme og symptomer?

Som figuren viste, så skal man karakterisere sit fænomen. Dvs. man skal nøje have beskrevet og udvalgt sin patientgruppe. Man kan ikke samle patienter med både, ME, bækkenløsning, piskesmæld og HPV vaccine bivirkninger og udtage blodprøver til analyse, og så tro, at man får noget fornuftigt ud af at sammenligne resultater fra denne blandede patientgruppe. Men man kan naturligvis sammenholde data fra de forskellige patientgrupper og se om der fælles "fænomener" og hermed fælles biokemi. F.eks. kan mennesker med hovedtraumer, Alzheimers og ME godt have en delvis fælles fejlagtig biokemi og fælles symptomer i form af kognitive problemer.

Altså skarpe diagnostiske kriterier skal anvendes for at udvælge en homogen patientgruppe til forskning.

Hvis man så vil lede efter "fejlen", dvs den biokemi der er gået i stykker i ME patienter. Hvor starter man så?

Svaret er:

Først er en grundig litteratur-gennemgang nødvendig, så man kan starte på toppen af eksisterende viden og ikke på bar bund. Man skal naturligvis altid være åben over for at foreliggende forskning, kan være fejlbehæftet pga tidligere mangelfuld teknologi eller anvendelse af for brede diagnostiske kriterier. I dag er megen teknologi jo blevet håbløs forældet på bare et par år. Og ME patienter og kronisk trætte patienter er uheldigvis også set sammenblandet i mange tidligere studier.

Dernæst skal der findes sammenhænge i forskningen, der kan pege forskerne i den rigtige retning af problemet.

Et litteraturstudie i ME vil hurtigt afdække f.eks. denne række af iagttagelser:

- nøglesymptomet i sygdommen er forværring ved aktivitet og lav iltoptagelse i muskelcellerne

- sammenhæng til autonom dysfunktion, Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS), hvor der er set forhøjede plasma niveauer af H<sub>2</sub>S og en hypocapnia problematik
- mistanke om dysreguleret NO omsætning
- mulig autoimmun ætiologi

Herefter formuleres hypoteser, hvordan tidligere foreliggende analyse resultater kan hænge sammen. Dette skaber fundamentet for hvilke nye studier og analyser, der skal foretages.

Dette kræver trænede specialister i at kunne gennemskue disse mulige sammenhænge. Ofte høres udsagn om, at den udenlandske forskning stritter i alle retninger. En anden forklaring kan være, at mønsteret og sammenhængen i forskningen slet og ret ikke er blevet gennemskuet endnu.

Det trænede biokemiske øje vil straks se, at der her muligvis kan være tale om en forstyrrelse i reguleringen af blodgasserne O<sub>2</sub> og CO<sub>2</sub>, og de tilhørende interagerende gasotransmittere CO, H<sub>2</sub>S og NO. Man kan således opstille en hypotese om, at der er et autoimmunt angreb på en biokemisk stivej, der forstyrrer den fine balance mellem disse elementer. Er der mon problemer med svovl og nitrogen omsætningen? – med iltoptagelsen i muskelceller, udtrykt ved en for lav arteriel-venøs O<sub>2</sub> difference?

## Hvordan kommer vi fra idé til handling?

Der har tidligere været fremsat forslag om et læge-tværfagligt center til komplekse sygdomme herunder ME, og der er et nyopstået behov for behandling af de unge kvinder med HPV vaccine bivirkninger.

Udfordringen er imidlertid, at selv det bedste læge-tværfaglige team vil få problemer i at udrede og behandle denne gruppe patienter, da ætiologien bag symptomerne er ukendt. Forskning og avanceret teknologi skal være snævert knyttet til det læge-tværfaglige team, som derfor skal have support fra andre faggrupper. Det er typisk ikke læger, der udvikler og benytter OMICS, men ingeniører og biokemikere - i samarbejde med læger.

Samtidig skal der skaffes finansiering til forskning. Meget forskning bliver til ved samarbejde med medicin producenter. Det kan der så være både fordele og ulemper ved, men faktum er, at det sker i vid udstrækning. Tænk på hvor langt Novo Nordisk er kommet med diabetesforskningen.

I det her tilfælde med ME patienter kunne man søge forskningsmidler og samarbejde med producenter af OMICS- og andet avanceret måleudstyr. Det sker allerede flere steder både i udlandet og i Danmark. Idéen er blot ikke benyttet til ME og lignende tilstande.

Kan man forestille sig, at Danmark kunne blive forgangsland for udvikling af et koncept, hvor forskning og behandling af komplekse sygdomme fulgtes ad for hurtigst muligt at komme patienterne til hjælp. Dette kaldes også for et Bench-to-Bedside Program<sup>10</sup>.

Der er muligheder og teknologi nok til at hjælpe både ME patienter og HPV vaccine bivirkningsramte – er der vilje og handlekraft i danske sundhedssystem til at få det implementeret?

Referencer:

- 
- <sup>1</sup> Høring om funktionelle lidelser <http://www.ft.dk/webtv/video/20131/suu/tv.2106.aspx>
- <sup>2</sup> Hver syvende lider af uforklarede sygdomme. Overraskende mange danskere har en lægelig diagnose på en sygdom, som ingen kan måle, veje eller finde  
<http://politiken.dk/forbrugogliv/sundhedogmotion/ECE2238933/hver-syvende-lider-af-uforklarede-sygdomme/>
- <sup>3</sup> Politikere om funktionelle lidelser: Der skal gøres noget nu  
<http://nyhederne.tv2.dk/samfund/2014-03-19-politikere-om-funktionelle-lidelser-der-skal-g%C3%B8res-noget-nu>
- <sup>4</sup> Viden om OMICS:  
Wikipedia: <http://en.wikipedia.org/wiki/Omics>  
<http://en.wikipedia.org/wiki/Genomics>  
<http://en.wikipedia.org/wiki/Epigenomics>  
<http://en.wikipedia.org/wiki/Transcriptomics>  
<http://en.wikipedia.org/wiki/Metabolomics>  
Danske forskere beskriver anvendelse af OMICS:  
Measuring consequences of protein misfolding and cellular stress using OMICS techniques  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20700709>
- <sup>5</sup> Distinct Cerebrospinal Fluid Proteomes Differentiate Post-Treatment Lyme Disease from Chronic Fatigue Syndrome  
<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0017287>
- <sup>6</sup> CDK5, ME and TRPA1  
<http://www.followmeindenmark.blogspot.dk/2014/03/cdk5-me-and-trpa1.html>  
Inspiration til forskning i ME på dagens høring  
<http://www.followmeindenmark.blogspot.dk/2014/03/inspiration-til-forskning-i-me-pa.html>
- <sup>7</sup> ME/CFS forskning ved Griffith University  
<http://www.followmeindenmark.blogspot.dk/2014/03/inspiration-til-forskning-i-me-pa.html>
- <sup>8</sup> Cytotoxic lymphocyte microRNAs as prospective biomarkers for Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22572093>
- <sup>9</sup> An International Perspective on the Future of Research in Chronic Fatigue Syndrome "Free download of the book <http://www.intechopen.com/books/an-international-perspective-on-the-future-of-research-in-chronic-fatigue-syndrome>
- <sup>10</sup> NIH Bench-to-Bedside Program (formerly Bedside-to-Bench Program)<http://www.cc.nih.gov/cc/btb/>