

6 april 2017

Update over ME/cvs-onderzoek m.b.v. nanotechnologie door Ron Davis

(Transcript van de vertaling van de video van Dr. Davis)

<https://www.youtube.com/watch?v=sGBXXIQO49g>

Hallo, ik ben Ron Davis. Ik zou graag met jullie willen praten over recent onderzoek naar ME/cvs dat door de Stanford Universiteit wordt gedaan. Een gedeelte van dit werk wordt ondersteund door de Open Medicine Foundation, die voor ons absoluut van kritiek belang is geweest.

Onze benadering van het doen van dit onderzoek – dat we fast-tracking [vert.: versnellen] noemen – is om een geneesmiddel te vinden voor deze ziekte. Ons doel is om een geneesmiddel te vinden, niet alleen data te vinden die we kunnen publiceren. Dus dit alles wordt aangestuurd door het verzamelen van veel data, het analyseren van die data en verder te gaan. Het wordt niet aangestuurd door het testen van hypothesen. We onderzoeken geen grote aantallen patiënten om de kosten laag te houden, maar we denken dat we deze ziekte kunnen begrijpen door slechts kleine aantallen patiënten te onderzoeken.

Waar we naar zoeken, is een handtekening bij deze ziekte. Een aantal hiervan zullen biomarkers zijn en we richten ons echt alleen op het verkrijgen van data van hoge kwaliteit en het herhalen hiervan in de loop van de tijd. Een van de dingen waar we echt goed in zijn, is het ontwikkelen van nieuwe diagnostische technologie, en ik ga daar met jullie over praten in deze toespraak.

We zullen ook een technologie ontwikkelen die ons in staat stelt om medicijnen te screenen. Momenteel zijn we beperkt door het testen van medicijnen op patiënten, hetgeen traag en duur is, en lang duurt. Dus wat ik jullie ga laten zien, is een technologie waarvan wij denken dat we die waarschijnlijk kunnen gebruiken voor high-throughput screening. [screening met een hoge doorvoersnelheid voor gegevens, n.v.d.r.]. Ook is het waarschijnlijk dat deze technologie toepasbaar zal zijn voor andere ziekten, zoals Lyme, fibromyalgie enzovoorts.

Nu is het doel van het Stanford Genome Technology Centre om innovatieve technologieën te ontwikkelen, om de kosten van de gezondheidszorg te drukken. We stellen dat dit geen hoge prioriteit heeft voor de NIH, waarover ik verbaasd ben. Echter, particuliere donaties helpen ons erg bij het ontwikkelen hiervan.

Een van de zaken waar wij ons op richten is het ontwikkelen van zelf ontworpen biosensoren en apparaten. We hebben ook een synthetische biologiekern, die wordt gebruikt om nieuwe manieren te ontwikkelen om medicijnen te produceren en te testen. Dus proberen we om een systeembenadering toe te passen om ziekte te begrijpen en een behandeling voor die ziektes te vinden.

Voor de Open Medicine Foundation stellen wij een adviesraad samen, die ons hiermee zal helpen, omdat het een complex probleem is waarbij medische en andere technologieën betrokken zijn, en we hebben experts in een scala aan werkterreinen die ons zullen helpen om dit te doen. En het is een nogal uitmuntende adviesraad, en ze hebben ons veel geholpen bij het verzinnen van ideeën en benaderingen.

Studie M.B.V. Big Data

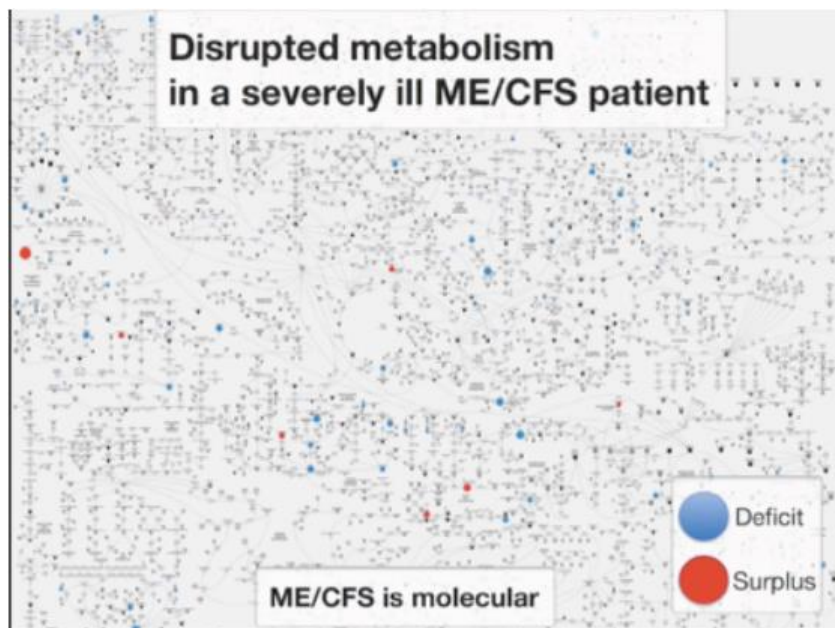
Nu, laat mij een poosje afdwalen, om over [onze studie](#) m.b.v. big data te praten. Die werd een tijdje geleden gelanceerd, we boeken er vooruitgang mee. Het is een moeilijk probleem, omdat we alleen een kleine hoeveelheid bloed konden afnemen bij deze patiënten en we slechts voldoende bloed hebben om elke test één keer te doen. We hebben geen reserves. En we hebben hen ook beloofd, dat we niet weer bij hen zouden terugkomen voor nieuwe bloedmonsters. Dus zijn we erg zorgvuldig, om er zeker van te zijn dat alles werkt, voordat we de monsters van de ernstig zieken gebruiken.

We hebben heel veel data verzameld over hen. We hebben een lijst van wat is gedaan. We gaan verder met het werken aan deze studie o.b.v. big data. Ik zal nog één ding noemen, dat is dat we, om dit alles uit te testen, één patiënt hebben gedaan – dat was mijn zoon – en in zijn geval ging hij er mee akkoord, dat we zouden terugkomen om nog een bloedmonster af te nemen, en dus gebruikten we zijn bloed als vrijwilliger.

Een van de problemen die ik tegenkwam, was dat ik twee verzoeken om subsidie schreef voor de NIH. Die werden beide afgewezen, omdat we een ontdekkende benadering probeerden en zij slechts wilden dat wij alleen het een hypothese zouden testen en, zoals ik tegen hen zei: de wetenschappelijke methodiek is eerst observatie, daarna hypothese. En als je helemaal geen observaties hebt, kun je geen goede hypothese genereren. Ik denk dat een van de grote problemen die we hebben, is dat we niet genoeg weten op moleculair niveau om hypothesen te genereren.

We analyseerden zijn bloed en deden een groot aantal metingen. We pasten metabolica toe, wat door Metabolon werd gedaan. Daarna analyseerden zij de data en stuurden die mij toe. Ik had er ongeveer 15 seconden voor nodig om naar hun lijst metabolieten te kijken en ik zei “Ik begrijp deze ziekte nu redelijk goed”, en dat heeft ons een richting ingestuurd waarvan ik denk dat we er vooruitgang in gaan boeken met deze ziekte. Dus dat was een ontdekking, en die ontdekking was cruciaal voor alles wat we nu gaan doen, en die kwam van Metabolon.

We zijn experts in veel dingen, en die centreren zich meestal rond DNA en RNA. We zullen die vervolgen in deze studie o.b.v. big data. Maar ik wil jullie iets meer laten zien, specifiek in het metabolisme. Er is dus een verslag dat ons door Metabolon werd gestuurd. Het bevat alle metabolische reactiepaden van een mens. Jullie kunnen het niet echt zien, omdat er zoveel data zijn, maar ik heb een kleurcode toegevoegd en dat zou moeten helpen. De kleurcode is blauw en rood. Blauw is een tekort, rood is teveel van een metaboliet. En dit zijn wat we twee standaarddeviaties verwijderd van de gezonde controles noemen, en nogal een serieus probleem zijn. Je kunt erg veel blauw en rood zien. En het is heel duidelijk dat er een metabolisch probleem gaande is.



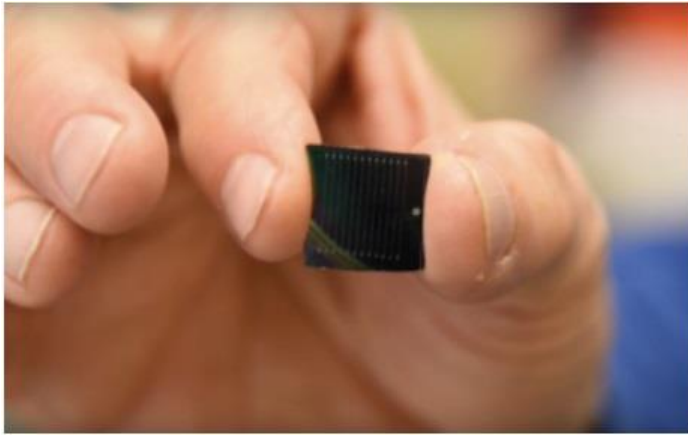
Je kunt enorm veel meer blauw zien dan rood, wat suggereert dat het een hypometabolische ziekte is. Dat is wat ik in de eerste 15 seconden kon zien. Dus je kunt naar alle metabolische cycli kijken en veel details leren over een bepaalde patiënt, maar van speciaal belang is het kijken naar de [citroenzuurcyclus](#), die alle energie voor iemand genereert. En als je daar naar kijkt, realiseer je je dat daar erg veel blauw is, dat betekent dat er een erg, erg groot tekort is aan alle tussenproducten in de citroenzuurcyclus. Dat suggereert dat deze patiënt niet erg goed energie of ATP kan genereren.

Als we kijken naar een patiënt die een mitochondriaal defect heeft, dan zie je alles in het rood. Dat betekent dat het de citroenzuurcyclus opstapelt, omdat hij dit niet kan verbranden. Dus dat is een geval waarin iemand de glucose niet kan verbranden die hij/zij binnenkrijgt. Het feit dat de tussenproducten van de citroenzuurcyclus op de een of andere manier stopgezet zijn, en als we daarnaar kijken zeggen we dat de [glycolyse](#) waarschijnlijk is stopgezet [bij ME-patiënten].

[Fluge en Mella suggereren](#) dat [pyruvaat dehydrogenase](#) waarschijnlijk geblokkeerd is. We hebben dat niet onderzocht, maar het is consistent met glycolyse die is stopgezet. We denken ook dat [pyruvaatkinase](#) zou kunnen zijn uitgeschakeld. Die zijn niet inconsistent en het is mogelijk dat er blokkades zijn bij beide. Dit zou de kern van deze ziekte kunnen vormen.

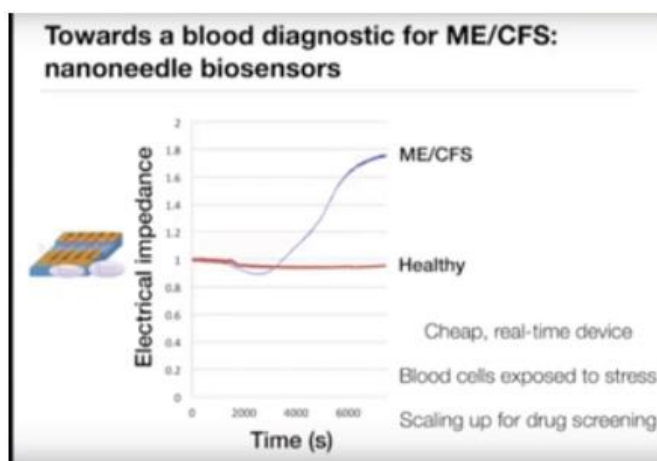
Ontwikkeling Nanotechnologisch Apparaatje

Nu hebben we een apparaat ontwikkeld en het is een nanofabriceerd apparaat. Ik heb er zelfs eentje hier in mijn zak. Dit is ons nieuwe instrument. Hier is het instrument. Het is eigenlijk zoets als een computerchip. Er zit een klein kanaal in, waar we ongeveer een tiende van een druppel bloed in kunnen doen, en dat is alles wat we voor dit onderzoek nodig hebben. Het heeft 2500 elektroden en elke elektrode wordt 100 maal per seconde bemonsterd. Het genereert dus een enorme hoeveelheid data.



Wat ons aan dit apparaat is opgevallen is dat, als we er een bacteriecultuur in deden, we een bepaald elektrisch impedantiesignaal [impedantie of weerstand, n.v.d.r.] kregen. Als we dan een antibioticum toevoegden dat de bacteriën doodde, werd de elektrische impedantie snel vergroot. Als de bacteriën resistent zijn voor het antibioticum, zien we geen verandering. Dit is dus een metabolisch testapparaat, we redeneerden dat de cellen van patiënten misschien op dezelfde manier zouden reageren. Dus dat is iets dat wij op het moment aan het testen zijn geweest en zo ziet dit eruit.

Dus, als we gezonde cellen en hun serum in het apparaat stoppen, is het redelijk stabiel en verandert het niet. Als we ME/cvs-cellen en hun serum in het apparaat stoppen, verandert het niet. Echter, als wij de cellen vragen om iets te doen, vragen wij van ze dat ze energie consumeren en die vraag is te zien in deze grafiek waar er een lichte dip zichtbaar is bij de gezonde controles – maar zij hanteren die vraag redelijk goed en veranderen daarna niet – de cellen van een ME/cvs-patiënt echter laten een snelle toename in impedantie zien. En dat is bij elke patiënt waarnaar wij hebben gekeken, aangetoond, en ook elke gezonde controle proefpersoon is ook hetzelfde.



Nu, hier is hoe we van plan zijn dit te gebruiken. Dit kan een manier zijn om te volgen wat er ook aan de hand is. Het eerste experiment was om een serumverwisseling uit te voeren. Als we het serum van een ME/cvs-patiënt nemen en dit op gezonde cellen plaatsen, zien zij eruit als ME/cvs-cellen. Met andere woorden, de informatie die deze snelle stijging in impedantie veroorzaakt, zit in het serum en niet in de cel. Dat was nogal verrassend, maar ook goed nieuws, omdat er iets wordt afgegeven in het serum, dat veel van de effecten veroorzaakt. Als het zich in het serum bevindt, kunnen we het waarschijnlijk vinden. En dat is wat we nu proberen te

doen, wat het vinden is van het bestanddeel of de bestanddelen – het waarschijnlijkst meervoud – dat dit effect veroorzaakt. En dat is de intensieve inspanning die wij op het moment doen. We hebben goede ideeën. Dit is een goede hypothese en die zijn we nu aan het testen.

Maar nog belangrijker, dit verschaft ons een test voor een medicijn. Met andere woorden, als wij ME/cvs-cellen en serum nemen, of gewoon gezonde cellen en ME/cvs-serum, en wij voegen een stof toe die dit proces blokkeert, kunnen we ze testen. We kunnen dit waarschijnlijk opzetten in een vorm van high-throughput analyse. [test met hoge doorstroomsnelheid, n.v.d.r.].

Nu hebben we al een paar dingen gevonden die dit doen. Helaas zullen ze niet worden gebruikt voor medicijnen. Een daarvan is pyruvaat. Als we pyruvaat in een situatie brengen die de toename in impedantie zou laten zien, vindt dat niet plaats – het zou lijken dat pyruvaat zelf het probleem kan oplossen. Nu, dat zou kunnen zijn omdat het pyruvaat erin komt na de blokkade, of het zou kunnen zijn omdat het pyruvaat in werkelijkheid iets remt – we weten het niet.

We hebben ook ontdekt dat, als je ATP toevoegt, de cellen normaal worden. Wel, dat zou ook niet verrassend zijn omdat een van de problemen mogelijk gebrek aan ATP is. Dus dit zijn een soort van goede begintesten, die erop wijzen dat dit een goede benadering zou kunnen zijn, dus het volgende stadium is proberen om een aantal medicijnen te vinden die ons zouden kunnen helpen met het oplossen van dit probleem.

Nu hebben we eigenlijk ook het plan om alle dingen uit te testen die beschikbaar zijn die mensen hebben ontdekt, zoals Valcyte lijkt te helpen, dat een antiviraal middel is, maar misschien iets anders doet. Van Rituximab is aangetoond dat het een effect heeft – misschien reageert het antilichaam ergens op. Dus die zullen in dit systeem worden getest.

Nu is dit erg goedkoop, en het is een realtime test. We kijken er ook naar om misschien zelfs de doorstroomsnelheid op dit instrument te vergroten, zodat we een enorme screening van medicijnen kunnen doen.

Wel, met dit systeem denk ik niet dat het noodzakelijk haalbaar is voor patiënten in dit stadium om te weten wat hun antwoord is. Zeker niet totdat we er een beetje meer werk in kunnen steken. Waar we naar zoeken is, patiënten die duidelijk de diagnose ME/cvs hebben gekregen, en dan zoeken naar het signaal. Ik denk niet dat het in dit stadium nuttig zou zijn voor patiënten om te weten wat hun reactie is. Als het blijkt dat dit een goede diagnostische test is, en dat zou kunnen, dan zullen wij proberen een manier te zoeken om dat te verspreiden naar de artspraktijk. Je kunt zien dat je dit waarschijnlijk in een handapparaatje kunt stoppen.

Magnetische Levitatie

We hebben een ander apparaat dat we hebben ontwikkeld, dat magnetische [levitatie](#) [verheffing, n.v.d.r.] wordt genoemd. Het scheidt de cellen van elkaar op basis van hun magnetische eigenschappen. Dat wordt momenteel gebruikt om tumorcellen te tellen bij kankerpatiënten, en ook hun profiel. We hebben ook een aantal handtekeningen van ME/cvs-patiënten gezien bij dit apparaat. En we proberen deze beide technologieën te combineren.

Dus de magnetische levitatie is een klein apparaat dat in een iPhone past. Het is heel simpel. Het kost ons ongeveer 5 dollarcent per test. We hebben een andere nieuwe technologie die een inkjetprinter gebruikt om de apparaten te maken. Deze apparaten kunnen worden gemaakt voor ongeveer 1 dollarcent. Dus zijn we sterk gericht op de manieren om de kosten van testen te reduceren, de simpelheid van die testen en de draagbaarheid. Dus we zijn erg optimistisch dat we echt een remmer kunnen vinden, en we verzamelen een lijst van dingen die we met dit apparaat uitproberen, en we hopen om iets te vinden dat de signalen kan blokkeren die we in het serum zien, en echt patiënten zich beter doen voelen. Het zou ons ook in staat kunnen stellen om een geneesmiddel te vinden.

Hartelijk dank.

Doneren

[Ron Davis gaat daarna verder met het aanvragen van financiering zodat zij meer personeel kunnen inhuren, wat ervoor zal zorgen dat het onderzoek sneller vooruit zal gaan. Als je wilt doneren, kun je dat doen op <https://www.omf.ngo/donate-to-the-end-mecfs-project/>]

Wanneer je in Nederland geen gebruik kunt maken van Paypal of creditcard, kun je een bedrag overmaken op het bankrekeningnummer NL58 INGB 0006 9366 10 van de ME/cvs Vereniging te Driehuizen o.v.v. gift Open Medicine Foundation. Zij dragen de ontvangen giften dan weer af aan de Open Medicine Foundation.

Voor mensen uit België die graag een financiële bijdrage willen leveren voor het wetenschappelijke werk van de Open Medicine Foundation, kunnen een gift overmaken via het fonds 'stop cvs' en dit op het rekeningnummer van de Wake Up Call Beweging: BE67 9731 2770 5887 – BIC:ARSPBE22 met de vermelding 'gift OMF'. Alle giften worden doorgestort naar de OMF. Op het einde van dit jaar wordt medegedeeld hoeveel ze in totaal hebben kunnen inzamelen voor het 'End ME/CFS project' van OMF.

© Open Medicine Foundation.

Vertaling Meintje voor ME/cvs Vereniging en ME-gids, redactie ME/cvs Vereniging en ME-gids.