

23 februari 2017

## Update over ME/cvs onderzoek door Ron Davis

Dr Ron Davis presenteert een ME/cvs update vanuit zijn lab in het Stanford Genome Technology Center. Het Centrum heeft significante doorbraken bereikt in het begrijpen van de moleculaire mechanismen van de ziekte en is nu in de positie om chemische mengsels te testen voor behandeling. OMF helpt het werk van het team van Dr. Davis' CFS Research Center te financieren. Tot dusverre zijn hun doorbraken tot stand gebracht door een experiment tegelijk te doen, week na week. Op dit punt is het team er klaar voor om het project te versnellen zodat er meerdere parallel lopende onderzoeken uitgevoerd kunnen worden om zo snel mogelijk antwoorden te krijgen. Echter, er is meer geld nodig om dit mogelijk te maken en uw donaties helpen om de snelheid op te voeren.

Luister [hier](#) naar Dr. Davis en help OMF om het onderzoek te bespoedigen (Engelstalige video, niet ondertiteld). De vertaling van wat Dr. Davis zegt in de video vindt u hieronder uitgeschreven.

Hallo, ik ben Ron Davis. Ik zou graag met jullie willen praten over recent onderzoek naar ME/cvs dat wordt gedaan door de Stanford Universiteit. Een gedeelte van dit werk is 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 hypotheses. Wij 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. Eén 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.

Wij zullen ook een technologie ontwikkelen die ons in staat stelt om medicijnen te screenen. Momenteel zijn wij 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 wij die waarschijnlijk kunnen gebruiken voor high-throughput screening. [vert.: screening met een hoge doorvoersnelheid voor gegevens]. Ook is het waarschijnlijk dat deze technologie toepasbaar zal zijn voor andere ziekten, zoals Lyme, fibromyalgie enzovoorts.

Nu, het doel van het Stanford Genome Technology Centre is 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.

Eén van de zaken waar wij ons op richten is het ontwikkelen van zelf ontworpen biosensoren en apparaten. Wij hebben ook een synthetische biologie kern, 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 werkerreinen die ons zullen helpen om dit te doen. En het is een nogal uitstekende adviesraad, en zij hebben ons veel geholpen bij het verzinnen van ideeën en benaderingen.

Nu, laat mij een poosje afdwalen, om over onze big data studie 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 wij 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 wij 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 big data studie. Ik zal nog één ding noemen, dat is dat wij, om dit alles uit te testen, één patiënt hebben gedaan – dat was mijn zoon – en in zijn geval ging hij er mee akkoord, dat wij zouden terugkomen om nog een bloedmonster af te nemen, en dus gebruikten wij zijn bloed als vrijwilliger.

Eén van de problemen die ik tegenkwam, was dat ik twee verzoeken om subsidie schreef voor de NIH. Zij werden beide afgewezen, omdat wij een ontdekkende benadering probeerden en zij slechts wilden dat wij alleen het uittesten van hypothesen zouden doen 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 één van de grote problemen die wij hebben, is dat wij niet genoeg weten op moleculair niveau om hypothesen te genereren.

Wij analyseerden zijn bloed en deden een groot aantal metingen. Wij 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 redelijk goed nu”, en dat heeft ons een richting ingestuurd waarvan ik denk dat wij 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.

Wij zijn experts in veel dingen, en die centreren zich meestal rond DNA en RNA. Wij zullen die vervolgen in deze big data studie. 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 paden 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 erg veel meer blauw zien dan rood, wat suggereert dat het een hypo-metabolische ziekte is. Dat is wat ik in de eerste 15 seconden kon zien. Dus je kunt kijken naar alle metabolische cycli 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 ernaar kijkt, realiseer je je dat daar erg veel blauw is, dat betekent dat er een erg, erg groot tekort is aan alle citroenzuurcyclus intermediairs. Dat suggereert dat deze patiënt niet erg goed energie of ATP kan genereren.

Als wij 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 één of andere manier zijn stopgezet, en als we daar naar kijken zeggen we dat de glycolyse waarschijnlijk is stopgezet [bij ME patiënten].

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

Nu, we hebben een apparaat ontwikkeld en het is een nano-gefabriceerd 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 110 maal per seconde gesampeld. Het genereert dus een enorme hoeveelheid data.

Wat ons is opgevallen aan dit apparaat is dat, als we er een bacteriecultuur in deden, we een bepaald elektrisch impedantie [vert.: weerstand] signaal 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. Dus is dit 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 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 – echter de cellen van een ME/cvs patiënt laten een snelle toename zien in impedantie. En dat is aangetoond bij elke patiënt waarnaar wij hebben gekeken, en ook elke gezonde controle proefpersoon is ook hetzelfde.

Nu, hier is hoe wij 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 serum verwisseling uit te voeren. Als we het serum van een CVS patiënt nemen en dit op gezonde cellen plaatsen, zien zij er uit 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 wij het waarschijnlijk vinden. En dat is wat wij 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 CVS serum, en wij voegen een mengsel toe dat dit proces blokkeert, kunnen wij ze testen. We kunnen dit waarschijnlijk opzetten in een vorm van high throughput assay. [vert.: test met hoge doorstroomsnelheid].

Nu hebben we al een paar dingen gevonden die dit doen. Helaas, zij zullen niet worden gebruikt voor medicijnen. Eén daarvan is pyruvaat. Als wij pyruvaat in een situatie brengen die de toename zou laten zien in impedantie, vindt dat niet plaats- het zou lijken dat pyruvaat zelf het probleem kan oplossen. Nu, dat zou kunnen zijn omdat het pyruvaat er in 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 één 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 wij 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 real-time 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 wij er een beetje meer werk in kunnen steken. Waar we naar zoeken is patiënten die duidelijk de diagnose 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.

Wij hebben een ander apparaat dat wij hebben ontwikkeld, dat magnetische levitatie wordt genoemd. Het scheidt de cellen van elkaar, gebaseerd op magnetische eigenschappen. Dat wordt momenteel gebruikt om tumorcellen te tellen bij kankerpatiënten, en ook hun profiel. Wij hebben ook een aantal handtekeningen gezien van ME/cvs patiënten bij dit apparaat. En wij 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 wij echt een remmer kunnen vinden, en we verzamelen een lijst van dingen die wij met dit apparaat uitproberen, en we hopen om iets te vinden dat de signalen kan blokkeren die we zien in het serum, en echt patiënten zich beter doen voelen. Het zou ons ook in staat kunnen stellen om een geneesmiddel te vinden.

Hartelijk dank.

[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://app.etapestry.com/onlineforms/OMF/newsletter.html> ]

Wanneer je in Nederland geen gebruik kunt maken van Paypal of creditcard, kun je een bedrag overmaken op het bankrekeningnummer NL 58 INGB 0006 9366 10 van de ME/cvs Vereniging te Driehuizen o.v.v. gift Open Medicine Foundation. Wij dragen de ontvangen giften dan weer af aan de Open Medicine Foundation.

*Auteur: Open Medicine Foundation*

*Bron: <http://www.openmedicinefoundation.org/2017/02/21/omf-scientific-advisory-board-director-ronald-w-davis-phd-an-update-on-mecfs-research/>*

*Vertaling ME/cvs Vereniging*