

Vorig jaar probeerde ik dr. Fluge hier te krijgen maar het was voor hem niet het geschikte moment om hier naartoe te komen. Dus planden we dit jaar het symposium rond zijn programma. Het is dus echt top dat hij hier is. Toen ik zijn eerste publicatie las, was ik diep onder de indruk, want dr. Fluge is oncoloog. Wat heeft die in hemelsnaam van doen met ME-patiënten? Dat is denk ik alleen omdat hij er simpelweg toevallig een trof, en beseftte dat dit een serieus probleem was, en dat hij ideeën had over hoe hij hen kon helpen. Dus nam hij dat op zich. Dat niet alleen, maar als hij wilde proberen de ziekte te begrijpen, moest hij ook dingen aanpakken die slechts in de verte te maken hadden met oncologie. En hij ging aan de slag. Toen ik tijdens het laatste congres in Londen was, kwam de volgens mij indrukwekkendste voordracht uit Noorwegen. Terwijl in Noorwegen nou niet echt 50% van de wereldbevolking woont. Ze hebben een geweldige prestatie geleverd. Ik denk dat door dr. Fluge's initiatief Noorwegen een toonaangevend land is geworden in research op dit gebied. Het is echt een groot genoegen u hier te hebben. Heel erg bedankt. Dank je Ron, voor je uiterst vriendelijke woorden en voor je uitnodiging en die van de OMF. Het zijn echt drie schitterende dagen geweest door deelname aan deze werkgroep-bijeenkomst. Het was voor mij als clinicus die ook wat translationeel onderzoek probeert te doen heel interessant om met enkele van de uitmuntendste researchers op dit gebied te praten. Ook alle researchers die naar die bijeenkomst kwamen, bedankt voor wat jullie me vertelden en leerden. Ik heb heel veel om over na te denken, in het vliegtuig naar huis en als ik mijn collega's thuis weer ontmoet om vooruitgang te maken op dit gebied. Wat ik de komende 25 minuten ga doen, is u iets vertellen over onze klinische trials en ook iets over het laboratoriumwerk dat we deden en over de metabolische kenmerken van ME die wij zien. Ik noem het een gevecht om energie omdat zoals de patiënten me dingen omschreven, het me voorkomt dat ze echt vechten. Dit is zomaar een foto van enkelen van onze groep in Bergen, en rechts ziet u de lijst van sommige centra die deelnamen aan de klinische studies en sommige groepen met wie we tot dusver samenwerkten. Ik ben blij te kunnen zeggen dat ik deze drie dagen meerdere banden aangeknoopt heb met andere researchers waarmee we verder zullen samenwerken. In Bergen probeerden we ons werk aan de klinische ME-trials te combineren met translationeel werk met monsters van patiënten - bloedmonsters die bij het begin waren afgenomen en op diverse ijkpunten tijdens de trials om een biobank op te bouwen. We kregen er meer begrip door van de ziektemechanismes en proberen zo deel te nemen aan de pogingen een doordachte behandeling te ontwikkelen. Er vindt dus een heel intensieve samenwerking plaats tussen de kliniek zelf, de klinische trialgroep, de biobank en laboratoriumwerk, waarin ook in Bergen de groep wetenschappers groeit onder de deelnemende universiteiten. In deze toespraak ligt de nadruk op een kort overzicht van een paar van de klinische trials en ook een beetje op ons translationele werk. Waarbij ik moet zeggen dat de Rituximab-trial en de cyclofosfamide-trial nog niet zijn gepubliceerd, dus kan ik u nog geen details geven van die studies. Mijn excuses, maar die zijn nog niet gepubliceerd. Hoe raakte ik in ME geïnteresseerd? Dat was in 2004 en de paar jaar daarop observeerden we patiënten met langdurige ME die kanker kregen of lymfoom en die uit zichzelf naar ons toe kwamen en ons vertelden dat dat iets met hun ME deed. De eerste keer registreerde ik dat misschien alleen maar. Maar goed. Maar toen gebeurde het weer en raakte ik er echt in geïnteresseerd of dit iets was. Dit was een waarneming die ons iets belangrijks over de ziekte zou kunnen zeggen. De eerste jaren zagen we dat maar tweemaal gebeuren. Een van hen was de patiënt die in

2004 chemotherapie kreeg voor Hodgkin lymfoom, met o.a. ifosfamide, dat heel erg lijkt op cyclofosfamide. In 2004, sorry 2007 zagen we ook een patiënt met non-Hodgkin lymfoom die chemotherapie kreeg met cyclofosfamide samen met het monoklone lymfoom-antilichaam Rituximab. Allebei die patiënten gaven een drastische verandering van hun ME-symptomen aan. En we besloten allebei die aanknopingspunten te volgen. Kon dat van de chemotherapie zijn? Kon de B-cel depletie met Rituximab dit verschil maken bij deze patiënten? We besloten dat dus in aparte klinische trials na te gaan. In aanvankelijk kleine trials, alleen om wat ideeën te krijgen of dit het waard was om op door te gaan. Als je nu terugkijkt van 2004 tot 2018 zagen we in totaal acht patiënten die onafhankelijk van elkaar verbetering van hun ME aangaven door behandeling van kanker – patiënten die al lang ME hadden. En het merendeel van hen kreeg chemotherapie met cyclofosfamide of ifosfamide. Om een kort overzicht te geven van de eerdere Rituximab-studie: we deden eerst een serie kleine pilots in 2008 en 2009. We gaven drie patiënten één enkele infuus met Rituximab en volgden wat er klinisch met hen gebeurde om te proberen dat vast te leggen. Hun symptomen verbeterden tijdelijk. Daarna deden we een kleine gerandomiseerde fase 2 studie die in 2011 werd gepubliceerd. We volgden 30 patiënten 12 maanden lang die twee infusen Rituximab kregen de eerste twee weken en hielden hen alleen in de gaten. In deze studie lag het primaire eindpunt op vier maanden. Negatief – er was na vier maanden geen verschil tussen de placebo- en de Rituximab-groep. Die studie was dus negatief. Maar later in die studie trad er bij de secundaire eindpunten tussen 6 en 12 maanden verschil op in de curves. Dus waren we er niet zeker van of dit een teken was van een klinische activiteit. Maar we besloten tot een 2e fase studie Rituximab onderhoudstherapie met open onderzoeksoptzet. Dat was een verkennende studie, bedoeld om meer te weten te komen over de mechanismen en om een latere, gerandomiseerde studie voor te bereiden. Het is een grote beperking als je een open label studie doet bij deze ziekte omdat je geen enkel bewijs voor een klinisch effect kan hebben. Maar je kan een idee hebben over tolerantie en haalbaarheid. Je kan kijken naar het responspercentage en de mogelijke toxiciteit. Maar het is geen bewijs van effect. Dus deden we deze studie met 29 patiënten en we gaven ze 6 infusen tijdens de eerste 15 maanden en we volgden ze 3 jaar op. Ik toon jullie in de volgende slide een kleine samenvatting hiervan. Maar om jullie de geschiedenis te geven van wat we tot nu toe gedaan hebben: we hebben ook Cyclophosphamide bestudeerd want dat was wat de meeste patiënten gekregen hadden. Dit had onafhankelijk voordeel opgeleverd in onze kankerkliniek. Voor Cyclophosphamide deden we eerst een reeks van 3 patiëntencases, nog niet gepubliceerd. Ik vertel je een beetje hierover. En daarna een open label fase 2 studie, ook zonder placebo-groep, wat een beperking is. We volgden hen tot op 18 maand, nu tot op 30 maand met 40 patiënten. Hierover wil ik wat vertellen. Ik zal jullie wat gegevens laten zien van de open label fase 2 studie, de KTS-2 trial genoemd, waarin de patiënten de Rituximab- onderhoudsbehandeling hadden. Dit zijn de SF-36's een vragenlijst die informatie biedt over het fysiek functioneren. In het bovenste gedeelte zie je: vitaliteit, lichamelijke pijn, sociaal functioneren en mentale gezondheid. De rode zijn de patiënten met een duidelijke respons. De groene zijn die met een gematigde respons en de blauwe zijn 10 patiënten die helemaal geen respons vertonen. Je kan zien op de grafieken - ik weet niet waar ik moet wijzen - De X-as op de grafiek geeft de tijd aan. Je kan zien dat er de eerste 3 maanden totaal geen wijziging is in de parameters van levenskwaliteit op het gebied van gezondheid. Maar daarna heb je stijgingen, vooral bij de

groep met respons. In de termijn van 15 tot 30 maand vertonen ze hoge waarden in het verloop van deze SF-36. De respons was bij de helft van de groep, zowel voor fysieke functie, vitaliteit, sociale functie als lichamelijke pijn. Was dit werkelijk een effect van het geneesmiddel Rituximab? Dit kunnen we niet beweren bij een open label studie. Er zijn belangrijke beperkingen, zoals de resultaatmetingen die vooral eigen rapporteringen waren bij deze studie. Kon het een natuurlijk verloop van symptomen in de tijd zijn, placebo-mechanismen of selectievoordeel waardoor we patiënten hadden geselecteerd die, hoewel ze beantwoordden aan de Canadese criteria, toevallig niet representatief waren voor een grotere groep? Je weet het niet zeker, dus vroegen we ons af of een subgroep van ME-patiënten voordeel kon hebben bij een therapie die B-cellen vermindert. En wij besloten dat de geobserveerde respons of verbetering waarschijnlijk verband had met de behandeling. We hadden totaal geen respons vóór 4 maand, wat niet typisch is bij een hoofdzakelijk placebo-effect. Maar, zoals we weten uit de oncologie en ook van andere klinische trials bij auto-immuunziekten, hebben dergelijke studies aangetoond dat het heel belangrijk is om een grotere, gerandomiseerde trial te doen met controle op placebo vooraleer besluiten te trekken, vooral bij ziekten als ME/MS met subjectieve en zelf gerapporteerde resultaatmetingen. Maar er is geen twijfel dat patiënten verbeterden bij deze studies, gezien die vragenlijsten, de SF36's, en de metingen van het niveau van lichamelijke activiteit. Bijvoorbeeld de armbanden die de stappen per 24 uur telden, toonden alle hetzelfde: de patiënten verbeterden. Maar wat was de oorzaak van de geobserveerde verbetering? Daarom deden we RituxME, een fase 3 trial, in meerdere centra van het land, gerandomiseerd, dubbel blind en met placebo-controle: met óf Rituximab óf placebo, 6 infusen in totaal gedurende de eerste 12 maanden, met een opvolging op 24 maand, 151 patiënten gerandomiseerd. De codering van de behandeling werd onthuld in oktober 2017. De inclusiecriteria waren de Canadese Criteria, leeftijden van 18 tot 65, en we hadden vele vragenlijsten om verschillende eindpunten te krijgen. Het primaire eindpunt was eigen rapportering op basis van geregistreerde symptomen bij de patiënten om de 2 weken. Maar we probeerden ook fysieke activiteit objectief te meten met Sensewear-armbanden. En we deden deelstudies om endotheliale functie te evalueren in spanningstesten voor hart en longen, en gastro-intestinale functiemeting zowel bij aanvang als na 18 maanden. Zoals gezegd is de RituxME-trial ingediend bij een tijdschrift, dus kan ik jullie geen details geven van de resultaten. Maar we hebben al vroeger in het openbaar meegedeeld omwille van ethische redenen, dat de studie negatief was, dat we geen significant verschil vonden tussen de Rituximab- en de placebo-groep. En we deden dat omdat we wisten dat er off-label behandelingen waren in de wereld, patiënten die de behandeling ondergingen buiten het kader van klinische trials. Ik kan jullie nu niet meer details geven over de studie omdat we moeten wachten op de finale beslissing door het tijdschrift. Nu zal ik jullie wat vertellen over de Cyclomide Trial, een open label fase 2 trial met cyclophosphamide voor ME/MS, gebaseerd op observaties van verschillende patiënten met langdurige ME/MS, die kanker kregen en vooruitgang meldden betreffende hun symptomen. Eerst deden we een pilotstudie in 2014. We gaven 3 ME-patiënten zes infusen met 4 weken interval. Een onder hen had geen respons, een had respons gedurende ca 1 jaar, en een ernstige patiënt, die bedgebonden was en minder dan 300 stappen per 24 uur deed, had een langdurige respons tot bijna 4 jaar nu. Ze kan nog steeds 5 tot 10 kilometer wandelen, meerdere keren per week. Ze is niet volledig genezen maar ze bleek te verbeteren. Dat was

dus een pilootstudie en daarom gingen we over tot een open label fase 2 trial. Dat is opnieuw een verkennende studie, die probeert iets te leren over de mechanismen en de haalbaarheid, zodat we een nieuwe, gerandomiseerde trial kunnen ontwerpen. Dat is onze hoop. Er is dus een beperking. Veertig patiënten kregen 6 infusen met cyclophosphamide met een interval van 4 weken, Ze worden nu bijna 3 jaar opgevolgd. En de vraag die we stellen is of cyclophosphamide iets te maken heeft met de klinische verbetering Wat zijn de nevenwerkingen, de toxiciteit en de verdraagbaarheid? Cyclophosphamide is een cytotoxisch geneesmiddel uit de oncologie maar het heeft ook bredere, immuno-modulerende eigenschappen, zo wordt het ook gebruikt in reumatologie om ontstekingen te regelen. De inclusiecriteria waren de volgende: leeftijd tussen 18 en 65 jaar, met een ziekte duur van minstens 2 jaar en geen patiënten met een milde vorm. Ik wil niet zeggen dat ME/ CVS in een milde vorm geen groot probleem is. Maar we verkozen patiënten met een matige of ernstige vorm of gematigd tot ernstig, maar geen patiënten die niet voor zichzelf konden zorgen. Niet de heel ernstige groep. Veertig patiënten en dit is een verkennende studie. Voor 26 patiënten was het een nieuwe behandeling, 14 hadden eerder al Rituximab gekregen. De gemiddelde leeftijd was bijna 42 jaar, en de helft van de geselecteerde patiënten had een ziekte duur van meer dan 10 jaar. De uitkomstmetingen waren te vergelijken met die van RituxME, behalve dat we vaker metingen deden: zowel bij aanvang als op 9, 12, 18 en 24 maand. De gegevens zijn dus geanalyseerd en het manuscript is in voorbereiding. Ik kan jullie meedelen dat de responsgegevens interessant zijn, maar ik kan dit nog niet zeggen omdat het nog niet gepubliceerd is. De toxiciteit was aanvaardbaar, maar met een zeker ongemak voor de patiënt gezien het cytotoxisch middel, vooral de eerste 4 maand. Cyclophosphamide is dus een cytotoxisch geneesmiddel dat de vruchtbaarheid kan aantasten. Er is 15% kans op vroegtijdige menopauze bij vrouwen boven de 35 jaar, in deze dosering. Er zijn zeldzame maar ernstige bijwerkingen die niet verwaarloosd kunnen worden. We hebben er nog geen gezien bij deze studie, maar als je een voldoende groot aantal patiënten behandelt, kan je meer ernstige bijwerkingen zien. We moeten dus heel voorzichtig zijn bij de interpretatie van de responsgegevens. Dat zullen we zien wanneer we publiceren. Ik denk dat cyclophosphamide wellicht niet gebruikt zou moeten worden buiten klinische trials voor CVS totdat we een gerandomiseerde studie gedaan hebben die aantoonde of er een echt resultaat is van het geneesmiddel. Nu zijn we bezig met de uitgebreide laboratoriumonderzoeken met de opeenvolgende stalen van de patiënten in deze trial om meer of net minder argumenten te vinden voor een nieuwe, gerandomiseerde trial met cyclophosphamide versus placebo voor ME. Is er een werkelijk resultaat of is het een placebo mechanisme? Of is het een natuurlijk verloop van symptomen in de tijd? Dit zijn heel belangrijke vragen die we moeten aanpakken. En gezien de nog steeds onbekende ziekte- mechanismen bij ME/ CVS, de onbekende etiologie, vragen we ons af of het echt komt door de specifieke immuunmodulatie door cyclophosphamide, die zoals bekend inwerkt op lymfocytische onderdelen, zoals T-, B- en NK-cellen. Is dit dus een voordeel bij ME/ CVS, vergeleken met Rituximab wat een heel nauwkeurig en specifiek middel is om enkel B-cellen te verminderen, net omdat we de precieze ziektemechanismen nog niet kennen? Gedurende de laatste 12 minuten - is dat zo? - zal ik wat vertellen over de onderzoeksfocus van de laboratoriumtesten. Dit was een snel overzicht van de clinical trials, en ik denk dat een voordeel van het doen van clinical trials is dat we erg nauwkeurig patiënten kunnen karakteriseren en volgen tijdens de studie, biobank

monsters kunnen standaardiseren, registratie... Alles wordt in het systeem gezet. Ik denk dat dat goed is. Dus wat we ons hebben afgevraagd, gebaseerd op laboratorium gegevens die ik met jullie zal bespreken. Is er sprake van een ineffectief gebruik van glucose als juiste brandstof in de citroenzuurcyclus, de TCA cyclus, in ME/CVS? En we vroegen ons af of dit te maken had met een omkeerbare en functionele remming van een belangrijk enzym. Het pyruvaat dehydrogenase (PDH) enzym. Ik zal u laten zien wat dat is, om de gedachte bij u te introduceren. Dit PDH enzym katalyseert de onomkeerbare omzetting van pyruvaat, het eindproduct van glycolyse, glycolyse naar acetylco-enzym A dat de citroenzuurcyclus in gaat als brandstof. En proberen de patiënten met deze remming om te gaan door meer gebruik te maken van substraten die de de TCA cyclus van brandstof voorzien - onafhankelijk van dit enzym - zoals specifieke aminozuren en vetzuren? En we denken ook dat misschien het merendeel van de metabolische veranderingen die we zien, secundair en compenserend zijn aan zo'n blokkade in dit centrale energie proces. Een belangrijke vraag voor mij is ook: wat is de link tussen het immuunsysteem en deze verandering binnen dit centrale energie proces? We dachten dat het de B-cellen waren, maar het bewijs hiervoor is op zijn minst zwakker door het resultaat van ons onderzoek. Misschien zijn het de T-cellen? Is het het aangeboren immuunsysteem? Wat is de link tussen het immuunsysteem en deze veranderingen in energie metabolisme? Dit is een versimpeld overzicht van het metabolisme van koolhydraten naar energie. Suikers, dat zijn koolhydraten, worden via glycolyse omgezet naar pyruvaat en dit PDH enzym zit in de mitochondriën. Met het groene vierkantje dat u kunt zien, we vermoeden dat dit belemmerd wordt, mogelijk als onderdeel van een groter geheel, een soort metabolische schakelaar of verandering die veel andere onderzoekers al besproken hebben de afgelopen dagen, wat erg interessant is. Een soort modulatie van het metabolische patroon. En we weten dat als je zuurstof tekort komt, je melkzuur vormt, en als er zuurstof in de mitochondriën aanwezig is is er activatie van de TCA cyclus en energie, dat is, ATP. En u ziet dat de specifieke aminozuren of vetzuren de TCA cyclus van energie kunnen voorzien downstream van dit PDH enzym. Dit is een iets complexer plaatje van hetzelfde centrale energie proces. Glucose wordt door de cel opgenomen en omgezet naar pyruvaat via glycolyse wat omgezet wordt naar acetylco-enzym A, wat de TCA cyclus in gaat en energie geeft in aanwezigheid van OXPHOS, met zuurstof, als ATP. En ook hier ziet u aminozuren, vetzuren en ketonen worden als substraat gebruikt voor de TCA cyclus en deze zijn niet afhankelijk van het PDH enzym. Dus we hebben ons eerst gericht op aminozuren en er zijn verschillende eerdere onderzoeken geweest die naar het metabolisme van aminozuren keken bij ME/CVS. Meerdere onderzoekers daarvan waren bij de vergadering aanwezig. Er zijn meerdere onderzoeken door de Australische Groep die aantonen dat er een verlaagd niveau van verschillende aminozuren is zowel in de onderzoeken uit 2007, 2012 en 2015 door Christopher Armstrong en zijn collega's. Naviaux' paper uit 2016 toonde dat er een lager aantal vertakte aminozuren, proline en arginine in bloedplasma zaten. En wij hebben onze paper uit 2016. Metabolische profilering toont aan dat de functie van PDH belemmerd wordt in ME/CVS. Waar hebben we eerst naar gekeken? We keken naar alle aminozuren in bloedserum en de afgeleide aminozuren die we kunnen meten. Onze hypothese was dat dit verstoorde centrale energie proces veranderingen van het aminozuur profiel in serum kan veroorzaken. En we weten dat serum aminozuren, ze zijn een beetje - ze kunnen fluctueren, en zijn afhankelijk van dieet en dieet gewoonten. En het varieert sowieso wat, dus we hebben op verschillende tijdstippen de niveaus gemeten bij

de vervolg onderzoeken. Maar wat is het goede bij clinical trials? We hebben de gegevens van hoe erg ziek iemand is, en hoe lang. We weten hoe actief iemand is, gemeten in aantal stappen. We weten de kwaliteit van leven en we hebben 153 niet-vastende patiënten geanalyseerd en 103 gezonde controles. En wat we zagen was dat de som van alle aminozuren die naar pyruvaat omgezet kunnen worden. We hebben gekeken naar hoe aminozuren voor energie gebruikt kunnen worden als ze gekataboliseerd worden. We zagen dat er geen verschillen waren tussen, helemaal bij vrouwelijke patiënten, was er geen verschil tussen aminozuren die op pyruvaat niveau de cyclus binnen gaan, maar voor aminozuren die op acetylco-enzym A niveau of die de tussenproducten van de TCA cyclus kunnen aanvullen, die waren significant lager in vrouwelijke patiënten. Dit kan er op wijzen dat vrouwelijke patiënten deze aminozuren als bron voor energie gebruiken. Dat is wat we denken. In mannelijke patiënten zagen we dat er verhoogde niveaus van aminozuren waren die 3-methylhistidine genoemd wordt, dit is een marker voor endogeen eiwit katabolisme. Mannen hebben vaak meer spieren dan vrouwen en kunnen spier katabolisme als energie bron gebruiken. Dus onze hypothese was dat het erop lijkt dat er een verhoogd gebruik van alternatieve substraten voor de TCA cyclus oxidatie en energie is. En is dit, mogelijk, onderdeel van een groter geheel, door een obstructie in de effectieve oxidatie van glucose, inclusief een functionele en omkeerbare obstructie op PDH niveau? En dan proberen we om enzymen te meten waarvan we weten dat ze het PDH enzym remmen. We hebben dat in bloedcellen op RNA niveau gemeten. En we zagen dat deze enzymen, PDK 1, 2 en 4, het PDH enzym remmen. En die waren omhoog gereguleerd. Dus het lijkt te kloppen met onze hypothese. Dus er kunnen andere verklaringen hiervoor zijn. Het kan vasten zijn, of dieetgewoonten. Maar we zagen dat de triglyceride niveaus gelijk waren voor ME/CVS patiënten, wat er op wijst dat er geen groot verschil is in status tijdens en na een maaltijd. En we zien vergelijkbare resultaten van andere onderzoeksgroepen die hier ook zijn. Maar het is belangrijk om te weten dat dit een transversale studie is en daarom een mechanisme suggereert. Sommige mensen beweren dat dit alleen gebeurt omdat ze liggen, of veel rusten. Maar wanneer we naar een relatie zoeken, bijvoorbeeld tussen lichamelijke activiteit en hoe erg iemand ziek is, zien we geen duidelijke associatie. Dus het houdt verband met de ziekte en het komt waarschijnlijk niet door deconditionering, gebaseerd op onze gegevens. En dan om u een klein snapshot te geven van de metabolische gegevens die we hebben voor vetzuren, zal ik u daar wat over vertellen. Want als de PDH functie zoals ik u zei beperkt is verwachten we dat er meer pyruvaat naar lactaat wordt omgezet. Als je het systeem onder druk zet, en de patiënt belast - en dat is wat patiënten ons vertellen - hebben ze spierpijn en snel het gevoel van verzuring van de spieren. [Er is] verminderde productie van ATP bij dit energie tekort. En we verwachten dat naast dat er aminozuren uit serum gebruikt worden, ze ook vetzuren gebruiken, wat een belangrijke bron voor TCA oxidatie en energie is. Daarom hebben we een boel vetzuren geanalyseerd, evenals veel andere metabolieten om deze gegevens te onderbouwen. Dit is slechts een snapshot als voorbeeld van de verzadigde vetzuren die we gemeten hebben in ME/CVS patiënten, en u ziet dat het opgesplitst is in mannen en vrouwen. Veel van deze vetzuren zijn omlaag gereguleerd, verlaagde niveaus in serum, vooral de kort en middellange vetzuurketens, in beide geslachten. Dus we hoeven niet op de details in te gaan. En we keken naar de tussenproducten van de TCA cyclus die deel uitmaken van de citroenzuur cyclus en die zijn ook verminderd. Sommigen zijn gelijk aan die bij gezonde mensen, zoals citraat. In

overeenstemming met het model waar we aan denken, is er een lichte verhoging van pyruvaat bij ME/ CVS patiënten, wat zou passen bij een obstructie op PDH niveau. Dus ter conclusie, we denken dat dit kenmerken zijn van het energieprobleem bij de patiënten. Er is een vermeende remming van PDH, waardoor substraten veranderen voor hoe patiënten acetylco-enzym A proberen te krijgen van aminozuren en vetzuren. Het lijkt op fysiologische mechanismes die geactiveerd worden bij vasten of uithongering. En het lijkt op mechanismen die geactiveerd worden bij duursport. Ik denk dat in ME/ CVS patiënten dit mechanisme geactiveerd lijkt te zijn in rust of bij minimale inspanning. Het is geen normale fysiologische regulatie. Dus deze belemmering binnen het centrale energie proces lijkt aanwezig te zijn in zowel mannen als vrouwen. Ik denk dat de twee geslachten verschillende manieren hebben om hier mee om te gaan. Ze hebben verschillende compenserende mechanismes die voor een deel sekse-specifiek zijn. Dus als er een metabolische obstructie in het centrale energie proces is, mogelijk inclusief het PDH niveau, kan het sommige dingen die patiënten me vertellen verklaren. Dit verschrikkelijke energiegebrek dat ze voelen, dit verschrikkelijke totale gebrek aan energie, en de ophoping van lactaat na minimale inspanning, wat ook gemeten is. Het lijkt erop dat patiënten het anaerobe metabolisme gebruiken. Dus op de een of andere manier lijkt het op hypoxie, wat echt of waargenomen kan zijn door verstoring in de signalering. We vragen ons af of een ineffectief gebruik van glucose is, een switch in het metabolische patroon, dat deel uitmaakt van deze mechanismes. Het is belangrijk om te begrijpen waarom dit gebeurt. Op de een of andere manier heeft het te maken met het immuunsysteem, denk ik, omdat 70% van de patiënten deze ziekte ontwikkeld na een infectie. Dit is de laatste dia. Hetzelfde plaatje: het energiegebrek, het inefficiënte gebruik van glucose, productie van melkzuur, gebruik van alternatieve substraten om de energie niveaus wat op te krikken. Dus dat is wat we denken. Dit is een onderdeel van een grote geheel. Dat is het goede van zo'n symposium, dat we andere geweldige onderzoekers horen, van verschillende groepen, die ons vertellen hoe ze dingen zien, en dat we dezelfde bevindingen doen. We komen er achter, OK, dit moeten we aanpassen. En gedurende het volgende jaar hoop ik echt dat we u zowel meer informatie kunnen geven over de clinical trials. Misschien doen we nieuwe trials, en ik weet zeker dat we op een mechanistisch niveau meer informatie over de pathogenese zullen hebben. Dat denk ik. Dus bedankt.