

## *Om «The Comeback study»*

*Utarbeidet av ME-foreningens medisinske fagråd*

Tarmens mikroorganismer utgjør et sammensatt og komplekst samfunn bestående av 10 til 100 billioner (tusen milliarder) bakterier fordelt på mellom 300 og 1000 forskjellige arter. I tillegg kommer virus, sopp og helminter. Denne samlingen av mikroorganismer kaller vi gjerne for tarmfloraen eller tarmens mikrobiota. Gjennom evolusjonen har alle flercellede organismer, både dyr og planer, etablert et tett samarbeid med bakterier og andre mikroorganismer. Dette samarbeidet er vanligvis til glede for begge parter. Mennesket kan tilby mikroorganismene et trygt og beskyttet miljø med jevn temperatur og rikelig tilgang på næringsstoffer. Motsatt representerer vår tarmflora et enormt mangfold av egenskaper (mikrobiota har samlet omtrent 1000 ganger flere gener enn menneske har i sin arvemasse) som bidrar til vårt beste på en rekke forskjellige måter. Først og fremst har det vist seg at bakteriene er helt nødvendige for utviklingen av immunforsvaret vårt de første leveårene. Forsøk med dyr som mangler tarmflora viser at de får mangelfullt utviklede lymfoide organer, spesielt rundt fordøyelsessystemet. Slike lymfoide organer er avgjørende for hele immunresponsen. I tillegg dannes det færre immunceller og mindre av antistoffene, et av immunsystemets viktigste forsvarsmidler. Senere i livet bidrar tarmfloraen på en rekke forskjellige måter til å opprettholde et effektivt immunforsvar. Tarmfloraen spiller også en viktig rolle i forbindelse med fordøyelse og utnyttelsen av maten vi spiser. En rekke matkomponenter blir ikke effektivt brutt ned gjennom fordøyelsessystemet vårt uten hjelp fra tarmmikrobiota. Spesielt har nedbrytningen av kostfiber til såkalte kortkjedede fettsyrer (eddiksyre, propionsyre og smørsyre) fått stor oppmerksomhet. Disse enkle forbindelsene har vist seg å være viktige både lokalt i tarmen fordi de blant annet fungerer som «næring» for tarmslimhinnens celler, enterocytene, og er involvert i å regulere tarmens såkalte barrierefunksjon. Dette begrepet omfatter en rekke mekanismer som sørger for at det tynne celledaget som hindrer mikroorganismer og matkomponenter i å passere fritt fra tarmen og inn i kroppen vår, fungerer som det skal. Det er mye forskningsdokumentasjon som tyder på at barrierefunksjonen er redusert ved en rekke tilstander, som f.eks. inflammatorisk tarmsykdom, allergier, kreftsykdommer, fedme og diabetes type 2 samt flere autoimmune lidelser. Slike kortkjedede fettsyrer påvirker aktiviteten til immunceller tilhørende både medfødt og tilpasset immunitet. I tillegg til å bryte ned kostfiber vet vi også at ulike bakterier i tarmfloraen deltar i nedbrytningen av andre kostkomponenter under dannelse av forbindelser, metabolitter, med virkning på viktige fysiologiske hendelser i kroppen vår. Mange av metabolittene som dannes, kommer over i blod og kan påvirke prosesser helt andre steder. Det er blitt hevdet at metabolitter som dannes av tarmbakteriene utgjør så mye som en tredjepart av alle lavmolekylære forbindelser som finnes i blodet.

Som nevnt forekommer det hundrevis av forskjellige bakterier i hvert enkelt individ. Det er faktisk slik at hver enkelt av oss har vår egen spesielle tarmflora. Sammensetningen av tarmens

mikrobiota er like spesiell for hver og én som fingeravtrykket vårt. Det betyr imidlertid at selv om vi har ulike bakterier til stede i tarmen, så har bakteriene overlappende egenskaper slik at alle viktige fysiologiske funksjoner kan ivaretas i hver enkelt. Sammensetningen av tarmfloraen påvirkes av både genetikk og miljø. Med miljø mener vi i denne forbindelsen spesielt maten vi spiser, men også antibiotikabruk, mosjon og livsstil samt underliggende sykdommer. Avvikende, såkalt dysbiotisk, tarmflora er påvist ved en rekke ikke-smittsomme sykdommer. Det er også et generelt trekk ved disse tilstandene at tarmens mangfold av bakterier er redusert. Det store spørsmålet er selvfølgelig om en dysbiotisk tarmflora er et resultat av sykdom eller om en dysbiotisk tarmflora kan tenkes å utløse sykdom. I dag kan vi ikke svare definitivt på dette spørsmålet, men det er vist i flere dyremodeller at overføring av en dysbiotisk mikrobiota fra mennesker til bakteriefrie dyr kan utløse symptomer på sykdommen. Det er uansett grunn til å tro at en avvikende sammensetning av tarmens mikrobiota på forskjellige måter kan ha virkning på viktige fysiologiske prosesser og være med på å utvikle symptombildet ved ulike sykdomstilstander.

De siste 4-5 årene er det publisert en rekke vitenskapelige artikler hvor man har undersøkt tarmflorasammensetningen hos ME pasienter og sammenlignet med friske kontroller. Konklusjonene er gjennomgående at ME pasienter har en avvikende, dysbiotisk mikrobiota i tarmen. Man har likevel ikke kommet fram til noen bakterieprofil som er karakteristisk for ME-syke. Uansett er disse funnene bakgrunnen for tanken om at avføringstransplantasjon eller fekal mikrobiotatransplantasjon (FMT) kan ha en effekt ved ME. FMT har tidligere gitt gode resultater ved *Clostridium difficile*-kolitt som er en betennelsessykdom i tarmen assosiert med antibiotikabruk og ubalanse i tarmfloraen. Det har også vært rapportert lovende resultater av FMT ved irritabel tarmsyndrom (IBS) og inflammatorisk tarmsykdom (IBD). Enkelte ME pasienter har forsøkt FMT, og det er blitt rapportert om gunstig virkning, men om dette er et generelt og varig funn slik at FMT kan forslås som behandling ved ME, er på ingen måte avklart. Vil transplantasjon av avføring fra en frisk giver føre til stabile og varige endringer i pasientens mikrobiotasammensetning? Vi samme givermikrobiota ha samme effekt i pasienter med ulik tarmflora i utgangspunktet? Dette er noen av spørsmålene det er viktig å få svar på.

«The Comeback Study» som nå pågår ved Harstadavdelingen av Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN), tar sikte på å undersøke flere av disse problemstillingene. Prosjektet fikk støtte fra BehovME- tildelingen i Forskningsrådet, men ble ikke fullfinansiert. Prosjektet er en såkalt randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet studie som innebærer at halvparten av de 80 prosjektdeltagerne blir transplantert med mikrobiota fra en frisk giver, mens den andre halvparten fungerer som kontroller og får placebo. I dette tilfellet betyr det at de får tilbake sin egen tarmflora. Forsøkene gjennomføres på en dobbeltblindet måte, dvs. at hverken den som står for transplantasjonen eller mottager vet noe om hvilken type mikrobiota som overføres. Prosjektdeltagerne blir så fulgt opp med kontroll og prøvetagning etter 3 og 12 måneder, og omfatter både grundige studier av tarmflora samt en rekke relevante analyser både av immunparametere og parametere som gir informasjon om tarmens barrierefunksjon.

Innen all forskning skjer det uforutsette hendelser som kan forrykke planer. I «The Comeback Study» tok det lengre tid enn forventet å få gjennomført inklusjonen av prosjektdeltagerne. I tillegg måtte en del av planene for analyse av prøvematerialet endres som følge av utilstrekkelig finansiering. Dessuten har koronapandemien medført økt tids- og ressursbruk. Dette innebærer at den kliniske delen av studien med oppfølging og kontroller ikke vil bli fullført før mot slutten av 2022. ME foreningen vurderer det som svært viktig at denne studien blir gjennomført på en faglig forsvarlig måte slik at det blir mulig å trekke konklusjoner og skaffe sikker kunnskap om tarmmikrobiotas rolle ved ME. ME-foreningens medisinske fagråd har derfor anbefalt å støtte «The Comeback Study» med ytterligere NOK 330 000 i håp om at dette kan sikre framdrift og gjennomføring av studien.