

Ronald W. Davis, PhD | Biomarkers

<https://www.youtube.com/watch?v=W11GdwrnZVI>

Onze volgende spreker heeft geen introductie nodig, maar hij krijgt er toch een. Ron Davis is waarschijnlijk een van de grootste out-of-the-box denkers op het gebied van genetica en genomics. Het was een plezier voor wie de afgelopen jaren met hem samengewerkt hebben. We speelden laatst een soort van zes stappen verwijderd met enkele collega's en ik denk dat bijna iedereen die goed is in genetica en genomics ongeveer 6 stappen verwijderd is van Ron Davis. Ze hebben of in zijn lab gewerkt voor hun postdoctoraat, of doctoraat of ze hebben met hem samengewerkt. Hij heeft op deze manier het veld echt getransformeerd. Hij wordt ook gecrediteerd als een van de grootste levende uitvinders op een lijst die ook Elon Musk (goede timing [gelach]) en Jeff Bezos bevat. Wat dacht je daarvan, ja! Dus Ron, ik heb hem al geïntroduceerd vanuit een persoonlijk standpunt, ik wil alleen benadrukken voor degenen die misschien niet binnen de genetica werken, hoeveel hij dat veld heeft veranderd. Hij wordt ook gecrediteerd met het helpen lanceren van de recombinante DNA-revolutie. Voordat CRISPR- en gene-editing bestond, was er recombinant DNA. Er was toen net zoveel opwinding, en dat had net zo veel van een transformerend effect op wat we kunnen doen als genetica-onderzoekers. De wetenschappers die in zijn lab hebben gewerkt zijn echt enkele van de grootsten op dit gebied. En zoals je ziet, is Ron's benadering: "laten we nieuwe dingen proberen, laten we dingen breken, laten we innoveren." Hij heeft hier generaties van ons mee geïnspireerd. Ik ben eigenlijk twee generaties verwijderd van hem, hij is mijn doctoraatgrootvader. Dat heeft een grote invloed gehad op mijn wetenschappelijke carrière. Het idee dat technologie de biologie aandrijft, komt goed over in veel van de lezingen die we vandaag hebben gezien, zeker in de discussies die we met de wetenschappers hadden. Dat is zo'n beetje Ron's motto, zoek uit hoe je de technologie kan doen en je opent geheel nieuwe mogelijkheden in de biologie. Zijn benadering hierin is het samenbrengen van al deze interdisciplinaire mensen, met diverse talenten, hen aan te moedigen om samen te werken, ze zijn legendarisch door het hele veld, het is waar hij om bekend staat. Dat hij al deze expertise, visie en perspectief in deze ziekte heeft samengebracht, is iets dat deze gemeenschap heel gelukkig maakt, omdat ze iemand zoals hem hebben die er voor vecht. Je weet dat Ron de schijnwerpers meestal vermijdt, dat is zo ongeveer zijn manier

geweest als wetenschapper, maar hij stapt er nu in met een beetje aanmoediging, of eigenlijk heel veel aanmoediging, van zijn familie. Maar ik denk dat we allemaal geluk hebben dat we hem hebben en dat we met hem samen werken. En hij is de reden dat we hier allemaal in deze kamer zitten vandaag. En daarmee ga ik Ron Davis verwelkomen op het podium. Wanneer Ashley je zegt dat je het moet doen, moet je het doen. Deze eerste dia is slechts een herinnering dat al het werk dat we hebben gedaan door de Open Medicine Foundation gefinancierd is, absoluut alles. Onze eerste subsidie was de subsidie voor de studie naar T-celactivering, maar dat is net begonnen. Als u een lezing overslaat, sla dan de volgende niet over, omdat ik denk dat hij een boel erg goede ideeën heeft. Dus ik ga over iets praten dat niet zo opwindend is, maar het is iets dat gedaan moet worden. En dat is dat we echt een biomarker nodig hebben. We hebben daar hard aan gewerkt, er is een extreem grote behoefte aan vanwege het feit dat artsen zeggen dat er niets mis is. En sommige artsen zeggen zelfs: Als je geen diagnostische test hebt, dan bestaat de ziekte niet. We hebben geen echt goede diagnostische test, dus we moeten er een vinden. Dus we hebben hier vrij hard aan gewerkt en dit is slechts een update, we komen er. Er wordt ook veel werk gedaan buiten ons lab dat ook erg goed is. Dit is geen wedstrijd en wat we willen doen, is proberen de allerbeste te nemen die er is, en zorgen dat het werkt. We hebben veel ervaring op dit gebied. Iets om ook iedereen aan te doen denken, want artsen weten dit meestal ook niet, veel diagnostische tests hebben een hoog percentage vals-negatieve en vals-positieven. Het is niet ongebruikelijk om een diagnostische test te hebben met tien procent vals-positieven en tien procent vals-negatieven. Het is een echt probleem in de gemeenschap omdat artsen geloven dat, wat het ook is, honderd procent nauwkeurig is. Als het negatief is, dan heb je het niet, ook als je zeker weet dat je het hebt. Dus we moeten dat oplossen. De National Bill of Standards heeft een lab opgericht in ons genoomcentrum om dit soort problemen echt aan te pakken. We moeten het beter doen, we moeten het beter doen voor de diagnostische test. De eenvoudigste vorm hiervan, en Maureen Hanson had het hier al over is een commercieel instrument dat de Seahorse wordt genoemd. en dit heeft potentieel. Ik deel dit gewoon, het is niet iets dat is uitgevonden in ons lab. Het is een mogelijkheid, en we hebben hier redelijk goede resultaten mee behaald, als we gestimuleerde T-cellen gebruiken. Wat je hier ziet, en dit is gewoon een trace die uit het instrument komt, is dat een ME/CVS-staal minder activiteit vertoont dan een gezonde controle. Het is vrij reproduceerbaar. Het instrument is wat duur, hoewel het met meerdere stalen zou kunnen werken en het in een diagnostisch laboratorium van een kliniek geplaatst zou kunnen worden. Wij zouden iets willen

proberen dat misschien eenvoudiger en goedkoper is. Maar dit is een kleine pilootstudie om te laten zien dat er een duidelijk verschil is tussen hen, reproduceerbaar. Wat voldoende scheiding is om waarschijnlijk een diagnose te stellen en daar zal ik het later over hebben Dit is een instrument waar ik het over heb gehad, voor degenen die het niet hebben gezien, het is iets dat nano-gefabriceerd is. U ziet rechtsboven het formaat ervan. Dit gebruikt dezelfde technologie als wordt gebruikt voor het maken van computerchips. We hebben twee gouden elektroden die erg klein zijn en ze zijn gescheiden door siliciumoxide, dit is in feite zand, het is geen goede geleider. En goud is een goede elektrische geleider. Dus dit is net een draad die je gebruikt om hem aan te sluiten op iets, behalve dat je het niet kunt zien omdat het veel te klein is. Dan het andere wat we doen om betere metingen te krijgen, is veel metingen doen, met hetzelfde apparaat. Veel technologie neemt er één, en we nemen metingen van 2.500 van deze elektronen per centimeter en we nemen stalen ongeveer 200 keer per seconde, dus je krijgt een extreem grote dataset met één experiment. Dat voorkomt een enkele valse meting. We gebruiken deze meerdere elektroden om elektrische eigenschappen te meten. Waarom we van elektriciteit houden, is omdat het erg goedkoop is. Dus als je een test met bloed doet in dit apparaat, is de gezonde controle onaangetast. We stoppen wat zout in het bloed, en we weten niet waarom dat werkt, maar we zien het na enige tijd dat er een grote toename is in elektrische impedantie. Dus dit is een beetje raar. Het kwam voort uit het bestuderen van enkele andere dingen met kankercellen enzovoort, waar ik het niet over zal hebben. Maar de verrassing was, het is in feite zeer reproduceerbaar en het is ook erg goedkoop. Dus het is een reactie, de ME/ CVS-cellen reageren op een of andere manier anders op zout. We kwamen hierop omdat we dachten dat de cellen minder capaciteit hadden om energie te maken en als je ze in zout zet, moeten de cellen het eruit pompen, en dat kost energie. Dus ze hebben minder capaciteit om dat te doen dan een gezonde cel. Dat is misschien wat er gebeurt, maar we weten het nog niet zeker. We kunnen dit misschien ook gebruiken als medicatietest. We zijn nu begonnen met enkele medicatietesten. We hebben één medicijn gevonden dat voor andere doeleinden wordt gebruikt, dat een groot effect lijkt te hebben bij deze test. We moeten dat nog veel meer onderzoeken voor we hier meer over zeggen. Nu de waarschijnlijkheid ... Laat me het je gewoon laten zien. We hebben 20 stalen van patiënten getest. Het rode is de patiënt en de groene [correctie: blauw] zijn de gezonde controles. Ze zijn volledig gescheiden en de waarschijnlijkheid dat dat per ongeluk kan gebeuren is 10 tot de min 9e, dus dat is beter dan de loterij. Dus de kans dat dit onjuist is, is erg, heel erg laag. Mensen nemen vaak een percentage, de kans dat

het werkt is honderd procent. We hebben een beetje geprobeerd te begrijpen waar het signaal vandaan komt. We hebben dit plasma-swap-experiment gedaan en het grootste deel van het signaal lijkt het plasma te volgen dus het is iets in het plasma dat het signaal creëert. Dat is bemoedigend, omdat we er misschien achter kunnen komen - We dachten eerst dat het de cellen waren, dus we weten niet wat dat is. We hebben eerder wat gehoord over micro-RNA's, dat is een kandidaat, dat die kleine micro-RNA's dit signaal veroorzaken. Nu werken we ook samen met San Jose State en Anand is een ingenieur. Hij heeft een microfluidisch apparaat gebouwd dat naar bloed kan kijken. Dit was een idee dat er iets mis is met het bloed van patiënten dus keken we naar wat de vervormbaarheid van rode bloedcellen wordt genoemd. Je stuurt ze door een heel klein haarvaatje, en de rode cellen moeten vervormen. Dit is wat er in je lichaam gebeurt, ze moeten in je lichaam vervormen om door de haarvaten te gaan Maar de rode cellen van CVS-patiënten vervormen niet zo goed. Ze vinden het moeilijk om het haarvat binnen te gaan en dat is behoorlijk reproduceerbaar. Dus wat we nu hebben gedaan, is naar veel verschillende eigenschappen kijken. Er is een verschil tussen CVS-patiënten en gezonde controles, Het is niet goed genoeg om als biomarker te gebruiken, omdat het niet helemaal is gescheiden. Dus we bouwen een nieuw apparaat waarvan we denken dat het een volledige scheiding zal geven. Het zal ook een micro-gefabriceerd apparaat zijn. Sinds dat begonnen is, zijn we bij andere individuen gekomen, sommigen zijn misschien zelfs hier denk ik, Juan Santiago is hier en ook Eric van chemische engineering. Dit zijn ingenieurs van zeer hoog niveau, zij doen veel werk voor het Ministerie van Defensie enzovoorts. Derek heeft toegang tot computers van Defensie dus hij doet veel van de modellering. Het plan is om een ander apparaat te bouwen, om te proberen, wat een draagbaar apparaat zal zijn, dat deze stijfheid kan meten. Een reden voor het hebben van zo'n apparaat en voor het meten hiervan is dat we het zouden kunnen proberen, als het een probleem is voor de patiënten, we hebben een assay om een dieetverandering te testen om te zien hoe we dat kunnen verbeteren. Waarschijnlijk komt veel van die rigiditeit van het membraan en waarschijnlijk heeft het te maken met de oliën die mensen eten. We kunnen verschillende oliën uitproberen en zien of we het kunnen verbeteren. Dus dit zou een ander diagnostisch instrument kunnen zijn. Het is ook mogelijk dat we ze kunnen combineren, omdat deze apparaten rode cellen meten, en het andere apparaat witte cellen. We hebben een ander apparaat waarmee we naar rood of wit kunnen kijken en het meet de magnetische levitatie. De cellen zijn niet magnetisch, maar als je ze in een vloeistof doet die magnetisch is, dan kan je ze scheiden op dichtheid. Witte cellen en rode cellen zullen scheiden.

We hebben het gebruikt om tumorcellen in het bloed te scheiden. Hier is een foto waarop u kunt zien dat je verschillende cellen kan scheiden in dit apparaat. Het is een klein haarvat, om weg te werpen, het kost vijf cent. Bedrijven vinden dat misschien niet leuk, maar het zou wel als apparaat kunnen worden gemaakt, omdat we het zien dat dit is de populatie van witte bloedcellen die in het algemeen licht is, en is te scheiden van gezonde cellen. Gezonde cellen staan op die referentielijn. Misschien combineren we al deze dingen in één instrument, dat is een mogelijkheid. Dit instrument zou de rode van de witte scheiden, en hun dichtheid meten. Daarna gaat het naar het volgende apparaat dat de andere eigenschappen meet. Er zijn een aantal interessante resultaten in de zin dat er een paar monsters zijn die er raar uit zien, en het blijkt dat ze plaats vinden direct na hoge koorts. Na die hoge koorts werd de patiënt veel beter. Voor een korte tijd, voor een paar maanden. We hebben ook de plasma-uitwisselings-experimenten gedaan en je kunt daar ook een groot effect zien. Dan zijn de instrumenten, het instrument is in principe een haarvat en alle informatie wordt verzameld met een smartphone. Dus dit is een nieuwe trend voor het gebruik van smartphones om ze in de instrumenten in te bouwen Omdat het een zeer krachtige computer is, en het is erg goedkoop in vergelijking met het plaatsen van een echte computer. Dus we doen nu wat een bake-off wordt genoemd. Dat wil zeggen dat we bloedmonsters nemen en alle instrumenten testen om te kijken hoe goed ze het doen. Dit is ook om te zien of we inconsistenties krijgen en dat zal ons helpen vals-positieven op te sporen, en vals-negatieven. Je gaat een lezing horen, en we nemen ook Rob Naviaux' mee hij ontdekte een patroon binnen de metabolomica wat een diagnostische tool kan zijn, we zullen dat ook in het systeem stoppen, om te kijken hoe goed alle verschillende dingen gecombineerd kunnen worden. Robert Phair heeft ook een ontdekt, die we kunnen uitdrukken als de tryptofaan/kynurenine ratio of de activiteit van IDO-1, en dat zou ook een diagnostische tool kunnen zijn. Dat is een ander ding dat gemakkelijk te meten is, dus je moet zijn lezing horen om dat te begrijpen, maar dat nemen we ook hierin mee. Dus de hoop is dat we een diagnostische tool zullen vinden die dus vrijwel honderd procent nauwkeurig is. Het moet geïmplementeerd kunnen worden, het moet eenvoudig genoeg zijn dat technici zonder veel training het kunnen uitvoeren zonder grote fouten te maken. Dat is niet gemakkelijk, maar ik denk dat we de juiste ervaring en expertise hebben om het te doen. Dit is het team dat we hebben en ook hier heeft Stanford ons bij geholpen. Het is echt teamwork, dus heel erg bedankt allemaal.