

Wenzhong Xiao, PhD | Results from the Severely Ill Patient Study (SIPS)

<https://youtu.be/N1o2gbaCl4>

Met plezier verwelkom ik onze volgende spreker Wenzhong Xiao die zijn tijd verdeelt tussen Stanford hier in Ron's groep bij het Genome Technology Center en Massachusetts General Hospital evenals Harvard Medical School, hij zit dus op veel plaatsen, en we zijn blij dat hij nu hier is. Ja, dat is altijd het probleem, weet je, "Waar is is Wen?" We noemen hem Wen omdat ik dat kan uitspreken, en ik ken hem al erg lang, en hij heeft enkele zeer unieke capaciteiten, en een daarvan is dat hij een expert is in fysieke chemie, dus hij begrijpt de details van hoe metingen gedaan worden, en ook de problemen die in die meetwaarden kunnen zitten. En hij is ook expert in statistiek, dus hij kan de data analyseren. Hij wordt vaak gevraagd voor erg grote complexe analyses. Ik weet dat de National Bureau of Standards, NIST hem vaak gebruikt, en hij vertelde me gisteravond dat de FDA hem een boel van hun data gegeven heeft, om hen te helpen. Uiteraard hebben ze geen geld om hem te betalen, het is de overheid. Hij wordt naar mijn mening erg ondergewaardeerd, en hij is erg bescheiden. Het is een plezier om met hem te werken al deze jaren, dus, Wen, bedankt.

Thank you Ron. Ten eerste wil ik iedereen bedanken, vooral de patiënten en hun verzorgers, die alle experts hier hebben laten komen, en het is een eer voor mij om hier voor u te staan en een deel van onze resultaten van het afgelopen jaar met u te delen. Zoals Dr. Fluge al zei, iedereen die hier is, weet dat ME/CVS een ernstige ziekte is die meerdere systemen in het lichaam aantast. Dr. Fluge noemde het immuunsysteem, het metabolisme en uiteraard het centrale zenuwstelsel. Het is allang bekend, denk ik, dat het waarschijnlijk een dysfunctie of dysregulatie tussen al deze systemen is. Bijvoorbeeld, de zogeheten HPA-as, de immuuncellen, en het darmmicrobioom, het spiersysteem van de patiënt, dat zou allemaal samen moeten werken, en dat zou misschien de oorzaak zijn van de symptomen die we bij deze patiënten zien. Daarom is het eerste onderzoek dat gedaan is door de Genome Technology Center onder Ron's leiding - ondersteund door de Open Medicine Foundation - de Severely Ill Patiënt Study, (SIPS) waar we een aantal ernstig zieke patiënten geselecteerd hebben, en vergeleken hebben met gezonde controles. En het idee is om nauwkeurig te

kijken naar alle mogelijke metingen die we kunnen doen van de genen tot de eiwitten tot de metabolieten, tot de functie van de cellen, het darmmicrobioom en de functie van de organen en weefsels en blootstelling aan het milieu, samen met hun medische gegevens, en te kijken of we misschien een kernset van kenmerken kunnen identificeren die we kunnen volgen in een groter onderzoek, en als deze resultaten en subsets van deze resultaten geverifieerd kunnen worden kan dit tot nieuwe ontdekkingen leiden, en uiteindelijk tot betere behandelingen. Veel personen aan Stanford zoals u hier ziet, evenals het Open Medicine Institute en UCSF, hebben aan deze studie meegewerkt. Vanwege de tijd kan ik niet alle resultaten behandelen, maar om de samenwerking binnen de onderzoeksgemeenschap te faciliteren, hebben we deze website endmecfs.stanford.edu ontworpen waarop u alle data en resultaten kunt vinden, die we tot nu toe hebben. Ik denk dat er een paar honderd onderzoekers zijn die al toegang tot deze data hebben gekregen, en als iemand hier, of iemand online, ook toegang tot deze data wil hebben neem dan a.u.b. contact met ons op. Het is een simpel registratieproces. In termen van analyse zijn er drie dingen die we overwogen hebben. Een is het vergelijken van patiënten met gezonde controles, om te kijken of er een consistent verschil is dat ziet u hier in het midden, en links kunnen we resultaten vergelijken van verschillende metingen bij dezelfde patiënt om te kijken of er bijvoorbeeld op genniveau een variant is die kan verklaren wat je op metabolisch niveau ziet, of functies van een immuuncel van die persoon, dus dit is een cross-dimensionale analyse En de derde hier rechts, want dit is Silicon Valley, er is een grote collectie machine learning, statistisch lerende, kunstmatige intelligentie tools die je kan gebruiken om te proberen om al deze data te integreren en enkele kenmerken te identificeren die het beste kunnen uitleggen wat we zien aan symptomen in deze patiënten. Deze laatste is uiteraard slechts voorlopig, want we hebben tot nu toe alleen gekeken naar enkele ernstig zieke patiënten, dus als deze voorspellingen in een grotere studie geverifieerd kunnen worden dan kunnen we die misschien als biomarkers of targets voor behandeling gebruiken. Zoals Fluge al zei, is SF-36 een van de manieren om de fysieke beperking van een patient te meten en als we naar de score van deze ernstig zieke patiënten kijken linksboven en die vergelijken met controles rechtsonder, en er is een aantal ziekten waarvoor de SF-36 score bekend is, u kunt zien dat er een duidelijke scheiding is tussen patiënten en controles. En dat ze ook gescheiden zijn van andere ziektes. En er is duidelijk verschil wanneer je ze vergelijkt met bijvoorbeeld de score van patiënten met depressie. We gaven alle patiënten

een Fitbit en hebben geprobeerd hun fysieke beperking te meten. Dit is een meting, het aantal stappen per dag dat een patiënt neemt in vergelijking met een controle en zoals verwacht, deze patiënten zijn huisgebonden en sommigen zijn bedgebonden dus het aantal stappen per dag verschilt enorm met die van een gezonde persoon. We gaven deze patiënt en controles ook een slaapstudie, en zoals u ziet bijvoorbeeld REM latency stadium 3 latency tussen patiënten en controles, patiënten in oranje en controles in blauw, ziet u dat het de patiënten meestal veel meer tijd kostte om diep in slaap te komen, en dit kan misschien enkele problemen die de patiënten ervaren, verklaren. In termen van moleculaire mechanismes, was het eerste waar we naar keken infecties en blootstelling daaraan in patiënten, want dat is het meest logische om te bestuderen. Ik denk dat Pei Dong, die hier in het publiek zit, tools ontwikkeld heeft om 20 veel voorkomende virussen in mensen te sequensen, en we hebben zijn tool gebruikt voor de patiënten en controles. Zoals u ziet, is er een aantal positieven onder patiënten en controles. Bijvoorbeeld EBV 1 op de 20 patiënten testte positief, en hetzelfde aantal controles testte positief. Dus de conclusie is dat we geen significante positieve resultaten voor deze 20 virussen zagen. Het tweede dat we deden was in samenwerking met UCSF. We hebben geprobeerd om de virusdeeltjes uit het bloed te isoleren en dan DNA-sequencing te doen dus dat is een 'schiet en hoop dat je wat raakt' benadering en het meest significante signaal ziet u rechtsonder, dat is een anellovirus we weten dat een anellovirus misschien de meest voorkomende virussoort bij mensen is, en u ziet dat hij bij patiënten en controles voorkomt, maar we zien geen toegenomen virusdruk voor dit virus of een ander virus waar we naar gekeken hebben. We hebben ook antilichaam antigenen getest voor enkele virussen, en geen daarvan toonde significante verschillen tussen patiënten en controles. Wat betreft bacteriële infecties, Lyme, Bartonella, en mycoplasma zijn getest en we zagen weer geen verschil tussen patiënten en controles. Ook zware metalen in urine werden gemeten, en ook daar vonden we geen significante verschillen. Dus het lijkt erop dat het misschien de respons op externe stress is die mogelijk meer bijdraagt aan deze ziekte, tenminste afgaande op deze gegevens. Vervolgens keken we naar de klinische tests. We deden ongeveer 200 klinische tests voor elke patiënt en controle. Dit is mogelijk een van de grootste verschillen tussen patiënten en controles: het cortisolniveau in de ochtend. We weten dat bij gezonde personen het cortisolniveau hoog is in de ochtend, en dat het gedurende de dag geleidelijk afneemt, dat is deze blauwe lijn, de controles voor deze studie, maar u ziet een veel vlakke respons voor de patiënten. Daarna keken we naar

cytokines. Dit zijn ernstig zieke patiënten, dus misschien zoals verwacht, was hun cytokine respons veel sterker in vergelijking met andere gepubliceerde studies, waar de patiëntengroep niet beperkt was tot de ernstig zieken. Dit zijn de vier cytokines die het grootste verschil lieten zien. GM-CSF, leptine, CSCL5 en ENA78. Deze zijn ook gevonden in andere eerdere publicaties en het verschil is dat de magnitude van verandering bij ernstige patiënten tegenover controles, groter is dan we eerder zagen. Een van de nieuwe resultaten die voor zover ik weet niet eerder gemeld is, is dat BDNF, dat is brain derived neurotrophic factor, een cytokine die uitgebreid bestudeerd is voor ziektes zoals Parkinson's, Alzheimer's, etc. en het is een alom bekende marker voor neurologische ziekten. Zoals u ziet is het niveau daarvan in patiënten ongeveer 3 keer zo laag als in controles. We weten dan BDNF betrokken is bij de groei, de differentiatie, en het in stand houden van zenuwcellen, dus dit kan erop wijzen dat er een neurologische component is die we verder zullen moeten bestuderen. We hebben trouwens ook data vergeleken van NASA en andere ruimte-organisaties waar ze mensen voor lange tijd in bed houden, enkele dagen tot maanden, en dan verschillende dingen meten bij gezonde mensen. En in die gevallen zagen we geen afname van deze molecuul dus dit is blijkbaar mogelijk uniek voor onze studie. Wat betreft de metaboliëten in het plasma van de patiënten in vergelijking met controles, zijn dit de 3 metaboliëten die het grootste verschil toonden. Indolepropionate, ook wel IPA genoemd, is ook een bekende neuro-beschermende factor, en u ziet hier links dat het niveau voor patiënten veel lager is dan voor controles. Lysine en hydroxyproline waren hoger voor patiënten dan voor controles. Dr. Fluge had het over aminozuurdysfunctie bij patiënten dus ook hier moeten we verder naar kijken. Bv. Hydroxyproline is gerelateerd aan proline wat een belangrijke component van collageen is. Vanwege de tijd zal ik het alleen hebben over indolepropionate omdat het bekend is dat dat in de darmen door het microbiom gemaakt wordt, door specifieke microbes die tryptofaan omzetten in indolepropionate, en het gaat door de darmwand naar de hersenen en het is neuro-beschermend, en in ons onderzoek bij ernstige patiënten was dit molecuul veel lager in vergelijking met controles. We keken naar het darm microbiom van patiënten en controles. Elke rode stip is een patiënt en elke blauwe is een controle. Het patroon van het microbiom bij patiënten is veel diverser dan bij controles, die veel dichter bij elkaar zitten. Als we kijken naar specifieke soorten bij patiënten vs controles, denk ik dat het grootste verschil zoals u hier in oranje ziet, de significante toename van Verrucomicrobia is bij een subset patiënten, en dit zijn vooral

mannelijke patiënten. Als we deze met controles vergelijken, zijn we er nog niet achter wat de mogelijke biologische implicaties hiervan zijn, of waarom het alleen bij mannelijke patiënten zo is. We deden whole genome sequencing voor deze patiënten om te kijken of er een genetische component is die kan bijdragen aan de symptomen, en dit is slechts een korte lijst van wat we gevonden hebben, en het kan de moeite waard zijn om dit in een grotere studie te verifiëren. Nummer 1 op deze lijst zijn killer-cell immunoglobulin-like receptoren en het is al bekend dat de NK-celfunctie van patiënten verschilt van die van controles, en het is interessant om te zien dat er een groot aantal NK cell immunoglobulin-like receptoren verschillend zijn bij patiënten in vergelijking met de gewone populatie in de V.S. Neurexin-1 is een ander gen dat bestudeerd is in een aantal neurologische ziekten. OCD, etc. En dat is ook een die we nader proberen te bekijken. De volgende twee, dynein en FAM20C, dat is Golgi-associated secretory pathway kinase, van deze twee is bekend dat ze waarschijnlijk pathogeen zijn, en daarom proberen we dit te verifiëren in een groter onderzoek. De laatste, we weten niet zo veel over dit gen, maar er zijn een aantal varianten die verdacht zijn voor POTED, het is een membraan-geassocieerd eiwit en we proberen ook gericht onderzoek daarnaar te doen. Omdat er een suggestie was dat calcium-kanalen bij deze ziekte betrokken zijn, hebben we naar die specifieke genen gekeken, die ook eerder gevonden werden, en we hebben helaas geen significantie gevonden voor dat gen of geassocieerde genen. Dit is een klein overzicht van de discussie over de killer-cell immunoglobulin-like receptors. Deze zijn belangrijk omdat ze op het oppervlak van NK cellen zitten, en ze werken met de HLA genen om de NK-cellen ofwel te activeren of te remmen. En de rode hokjes laten genen zien die verschillend zijn voor patiënten en controles. We werken samen met het Stanford Blood Center om targeted sequencing te doen van deze groep genen, en de HLA-genen en om te kijken of we meer over deze genen kunnen leren. En zoals ik in het begin zei, dit is Silicon Valley, en daarom doe je een boel machine learning en kunstmatige intelligentie, En we kunnen een set varianten identificeren die de symptomen voor deze patiënten het beste kunnen verklaren En u weet dat dit voorlopige resultaten zijn. Ik zal dit uitvergroot laten zien, CVS is in het midden, en de SF-36 parameters, de Karnofsky-score is een andere meting van het fysieke functioneren van de patiënt, en de verwachting is dat ze sterk gelinkt zijn, omdat ze gebruikt worden. En u ziet BDNF, de indolepropionaat die het meest verbonden zijn aan verschillende aspecten van SF-36. En tryptofaan is hier onder. Dat is een ander molecuul waar Dr. Phair het, denk ik, over gaat hebben, en the lysine

hydrolysine staan hier. Nogmaals, dit is alleen gebaseerd op deze ernstige patiënten en het zijn voorlopige resultaten. We proberen andere onderzoeken ook mee te nemen in dit netwerk, en ik hoop dat ik in de toekomst meer concrete resultaten kan geven mbt wat we weten. Nu zal ik wat zeggen over onze volgende stappen. Aan de immuunsysteem kant doen we sequencing van KIR en HLA , dit zijn de genen die als significant uit ons onderzoek kwamen, en we kijken ook verder naar identificatie van pathogeen geassocieerde moleculen. De RNA virussen, bijvoorbeeld, en we kijken of daar een mogelijk verschil zit tussen patiënten en controles. En de schade-geassocieerde moleculen, dat is de host respons, voor patiënten en controles. Wat betreft het metabolisme doen we spierbiopten na sport in Boston en Dr. Tompkins zal het daar later vandaag over hebben. Samen met de moleculaire imaging kijken we naar het centrale zenuwstelsel van deze patiënten en er is een aantal sprekers vandaag die het verder over het metabolisme zullen hebben, en het centrale zenuwstelsel, en ik denk dat door samenwerking tussen alle mensen hier en via het internet, hopelijk kunnen we er dan achter komen wat deze ziekte drijft en misschien kunnen we een mogelijke genezing voor deze ziekte identificeren. En daarmee wil ik u bedanken voor uw aandacht.