

---

**Erasmus MC**

University Medical Center Rotterdam



## **Erfelijksonderzoek bij CVID**

Gertjan Driessen

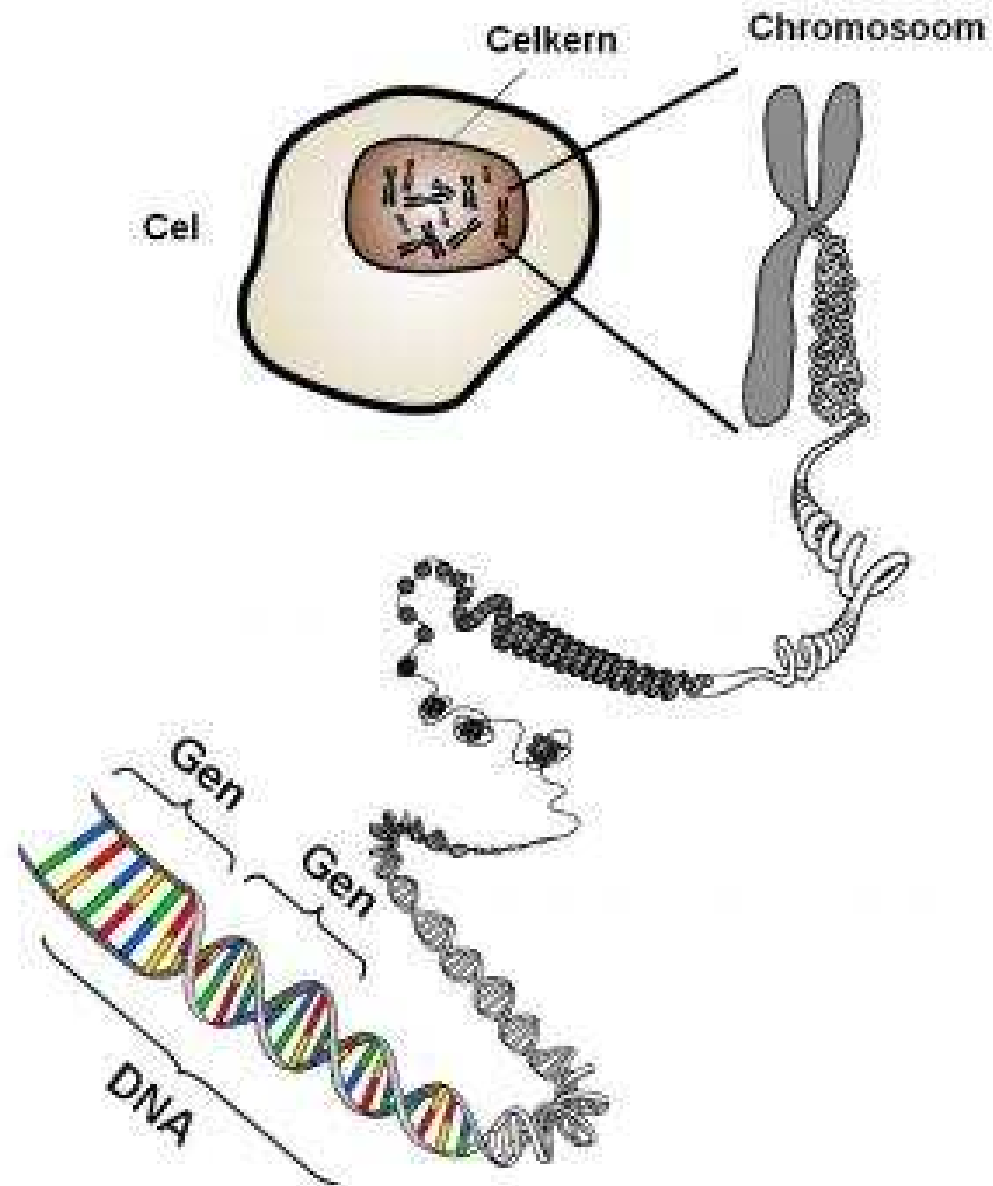
kinderarts infectioloog-immunoloog  
ErasmusMC, Sophia Kinderziekenhuis  
subafdeling infectieziekten-immunologie

5-6-2012, ErasmusMC

---

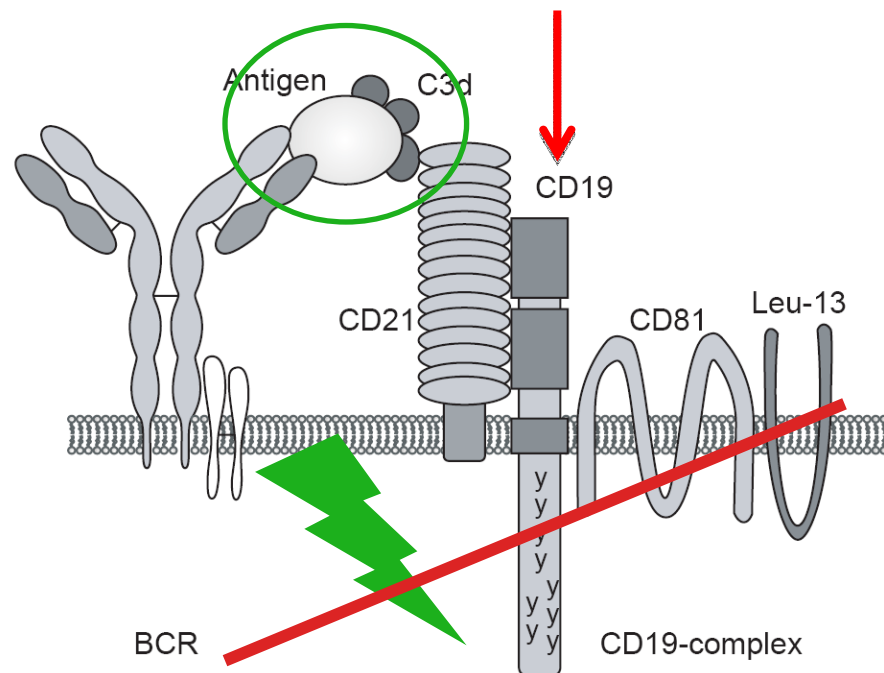
## CVID

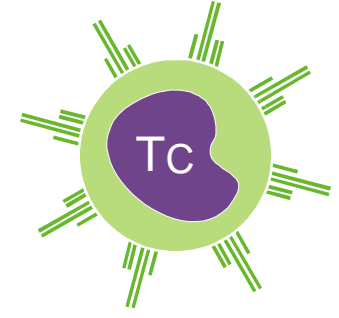
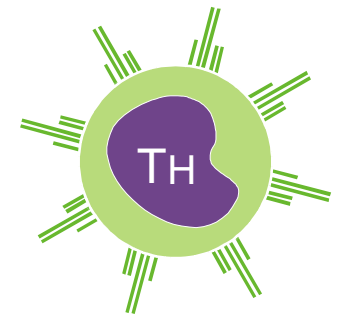
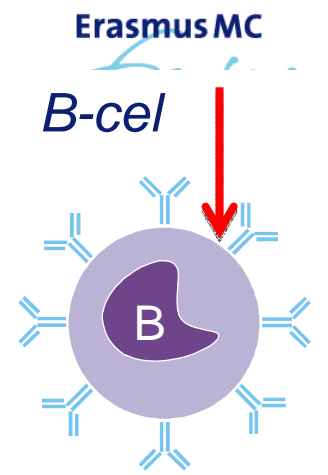
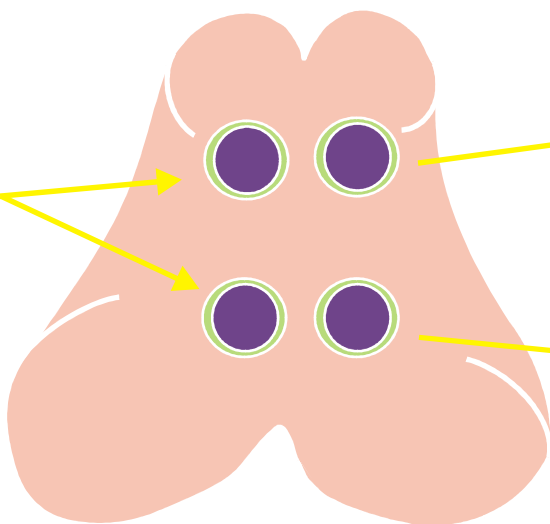
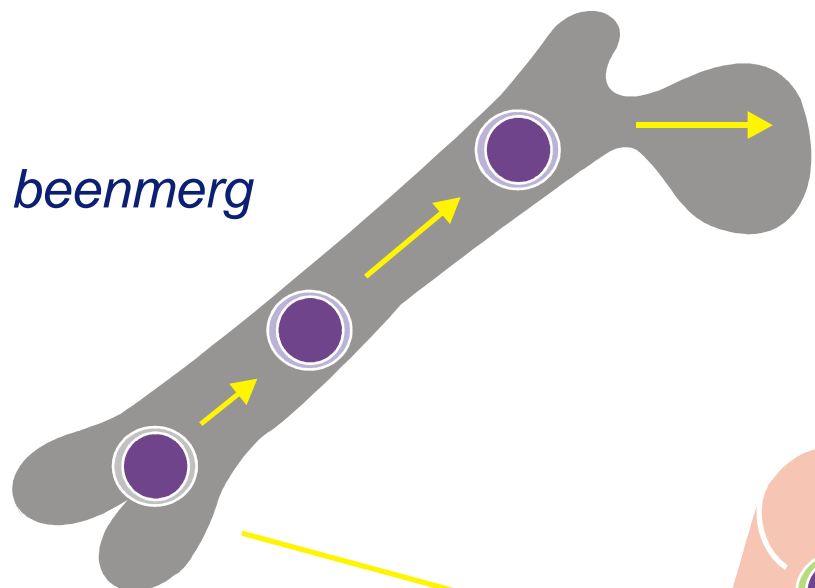
- wordt laat herkend
- verschillende klachten: aard en ernst
- beloop/complicaties moeilijk te voorspellen
- **Erfelijke oorzaken nauwelijks bekend**
- Moeilijk behandelbaar: auto-immuniteit, granulomen (ontstekingen)



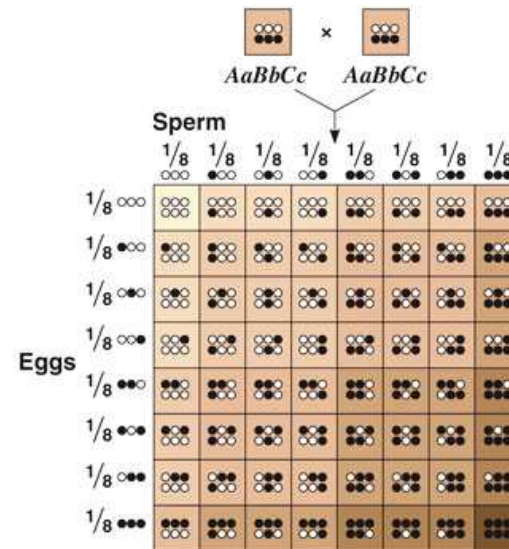
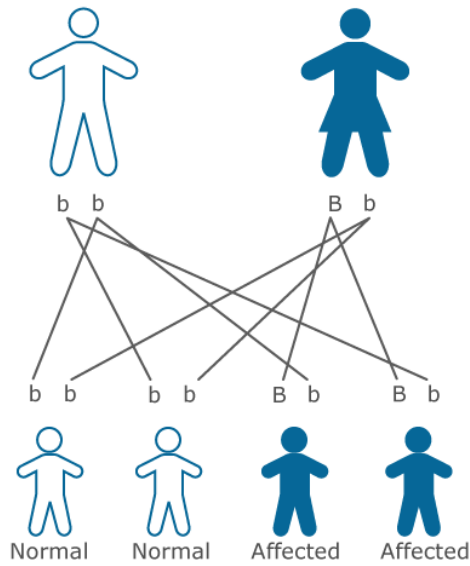
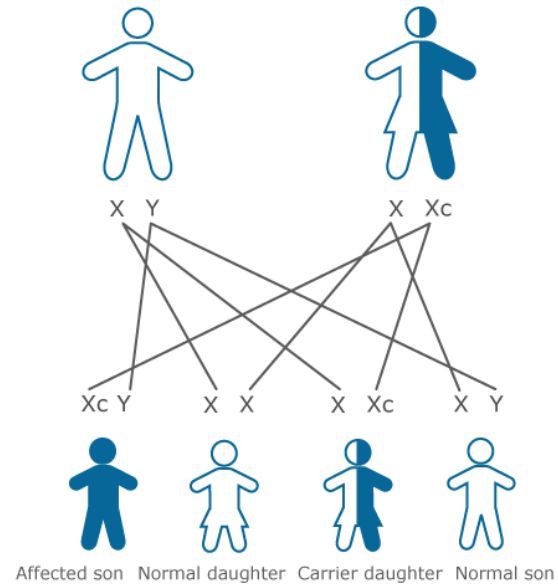
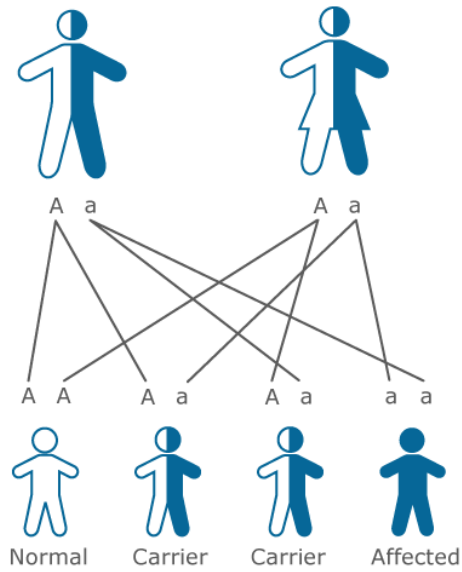
## Genen

- De dragers van erfelijke eigenschappen
- Coderen voor een eiwit = complexe structuren met een biologische functie in het lichaam.
- Sommige genen zijn essentieel voor de afweer.





*T-cel*



Phenotypes:  $1/64$   $6/64$   $15/64$   $20/64$   $15/64$   $6/64$   $1/64$   
 Number of dark-skin alleles: 0 1 2 3 4 5 6

## Genen die een rol spelen bij CVID

- ICOS
- CD19, CD81
- BAFF-R
- CD20
  
- CD27
  
- Samen verklaren ze <5% van CVID



# Meer genafwijkingen in CVID: “grove” methode

*Immune deficiencies, infection, and systemic immune disorders*

---

## **Genome-wide association identifies diverse causes of common variable immunodeficiency**

---

Jordan S. Orange, MD, PhD,<sup>a\*</sup> Joseph T. Glessner, MS,<sup>b\*</sup> Elena Resnick, MD,<sup>c</sup> Kathleen E. Sullivan, MD,<sup>a</sup> Mary Lucas, MD,<sup>d</sup> Berne Ferry, MD,<sup>d</sup> Cecilia E. Kim, BS,<sup>b</sup> Cuiping Hou, BS,<sup>b</sup> Fengxiang Wang, BS,<sup>b</sup> Rosetta Chiavacci, BSN,<sup>b</sup> Subra Kugathasan, MD,<sup>e</sup> John W. Sleasman, MD,<sup>f</sup> Robert Baldassano, MD,<sup>g</sup> Elena E. Perez, MD,<sup>f</sup> Helen Chapel, MD,<sup>d</sup> Charlotte Cunningham-Rundles, MD,<sup>c,†</sup> and Hakon Hakonarson, MD, PhD<sup>b,h,‡</sup> Philadelphia, Pa, New York, NY, Oxford, United Kingdom, Atlanta, Ga, and St Petersburg, Fla

- “discovery cohort” of 179 CVID patients, 1917 controls
- “replication cohort” of 109 cases and 1114 controls



# Diverse genafwijkingen geassocieerd met klachten

- stukjes die “missen”
- stukjes die “extra” zijn
- kleine afwijkingen in genen: SNPs
- zeer complex



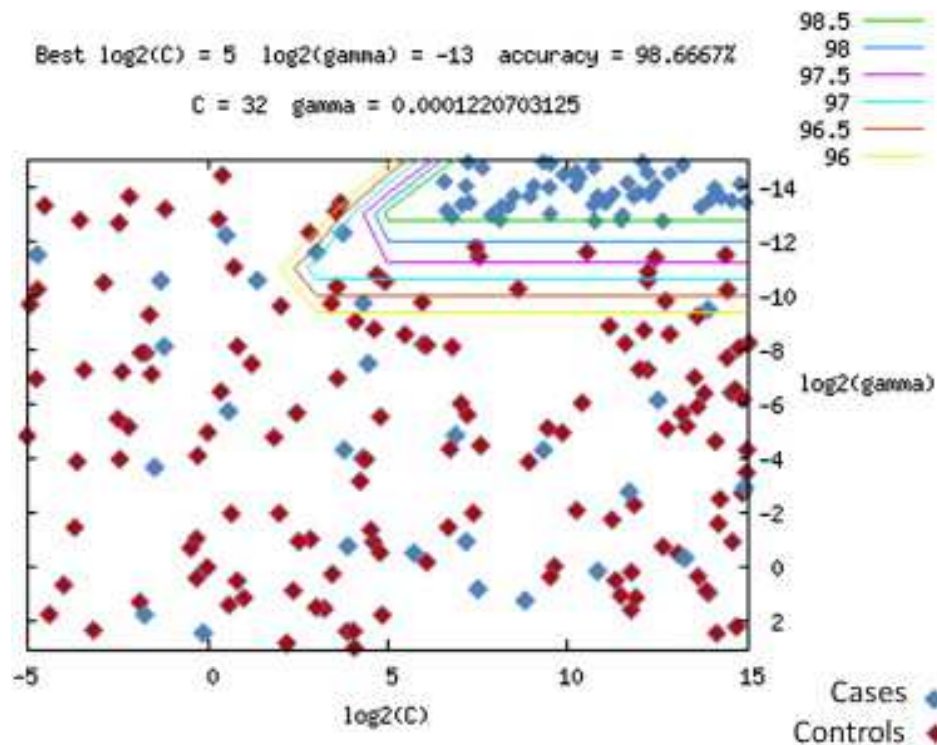
## Genafwijkingen geassocieerd met CVID

- **ADAM**: regulatie van diverse afweerreacties
- **STC1**: regulatie van signalering in afweercellen
- **UBXN10**: regulatie van signalering in afweercellen



# Op basis van variaties in genen CVID herkennen

- Computer trainen om CVID te herkennen
- Gebaseerd op 1000 gen variaties



Copyright © Randy Glasbergen. [www.glasbergen.com](http://www.glasbergen.com)

goed kan altijd  
**beter!**

---

## Erfelijkheidsonderzoek bij CVID: strategie

### Tot nu toe:

- toevalsbevinding
- binnen families met CVID gericht zoeken naar genafwijkingen

### Nieuw:

- Op grote schaal genen nakijken
    - binnen families
    - binnen kleinere “homogene” groepen CVID patiënten
    - binnen (zeer) grote groepen CVID patiënten
-

# Next generation sequencing

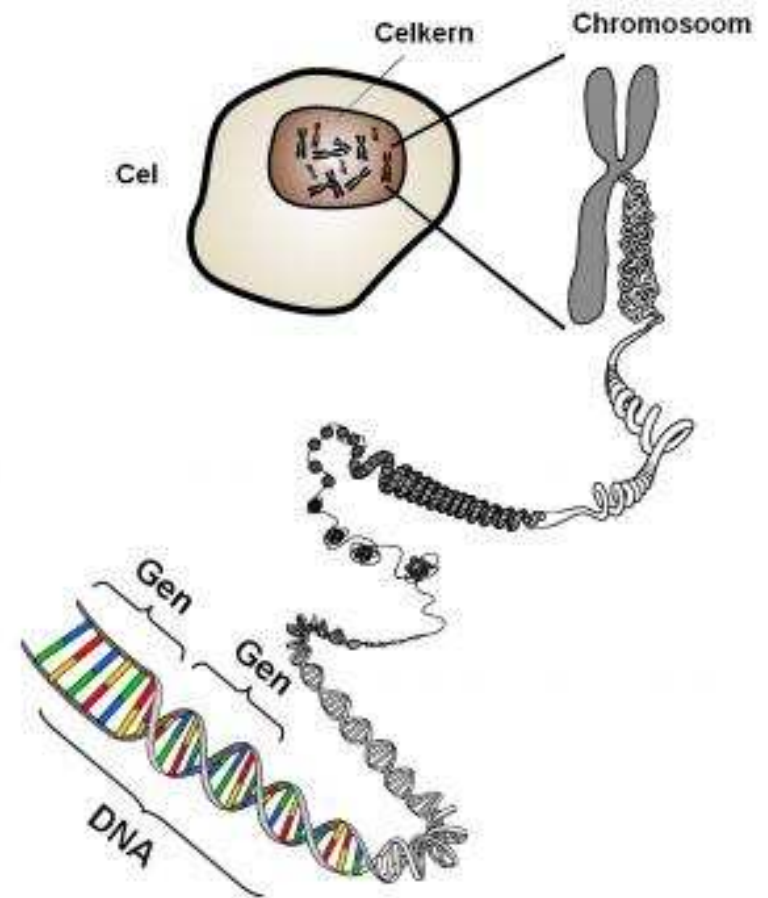
Analyse van alle genen van de mens

23 chromosoom paren

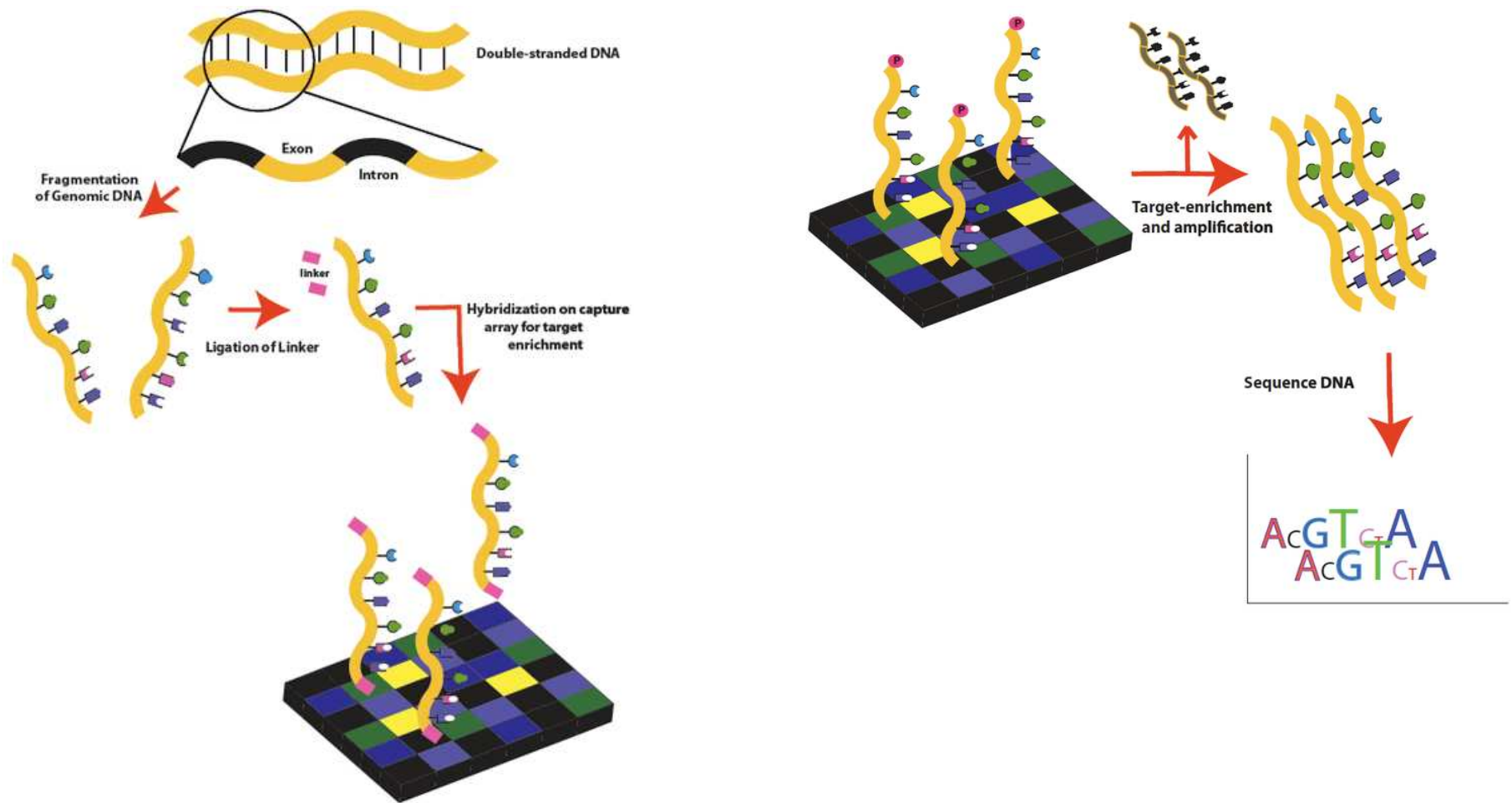
3 miljard base paren: C-G, A-T

1,5% hiervan: 23.000 genen

Alle genen tegelijkertijd nakijken



# Alle genen nakijken



# Valkuilen

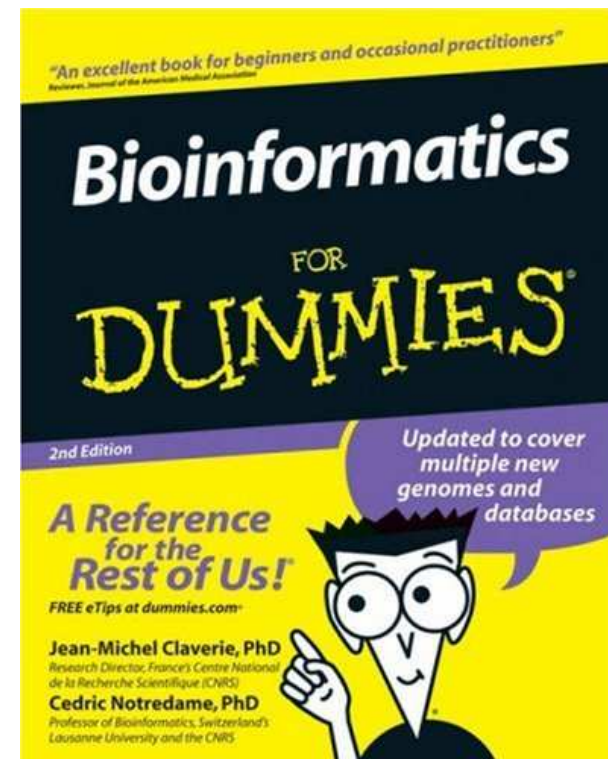
Analyse:

**HEEL VEEL** gegevens

Uitdaging : normale variatie onderscheiden  
van ziekte

goede bioinformatica

goede vergelijking met normaal





# Projecten

Binnen ErasmusMC-Nederland:

- CVID (en andere immuunstoornissen) binnen families
- CVID waarbij afweercellen er sterk hetzelfde uitzien in het laboratorium

Internationaal: BRIDGE consortium, 1000 CVID patienten



## Hoe?

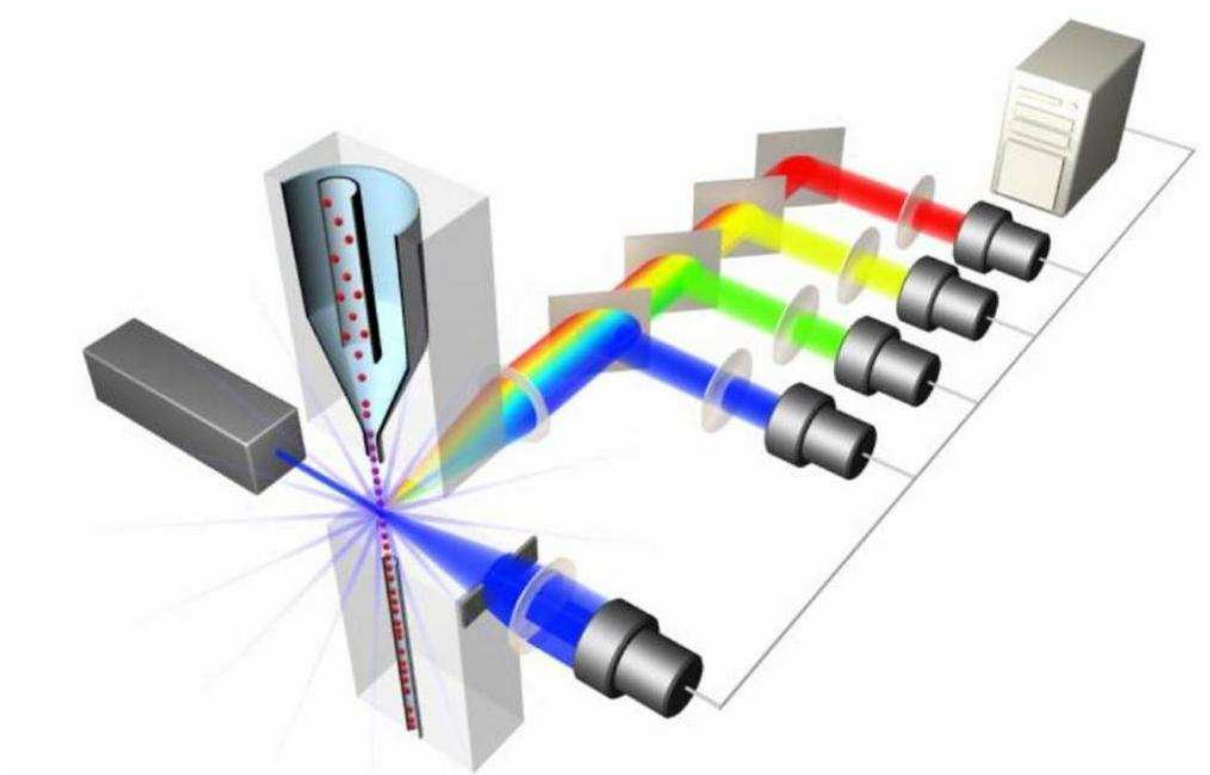
Technieken beschikbaar binnen ErasmusMC

Samenwerking binnen Nederland-Europa:

- In kaart brengen van alle problemen bij COVID
- Landelijke database (anoniem) van ziekte gegevens
- In samenwerking met Cambridge alle genen nakijken (anoniem)



## Fuctionele analyse van gevonden genafwijkingen



## Wat betekent dat voor u?

- Na de zomer: meer informatie
- Concrete vraag om deel te nemen aan onderzoek

Ook onderzoek naar

- beloop op de lange termijn
- kwaliteit van leven (moeheid)
- behandeling en complicaties

**Doel:** verbeteren van de behandeling

**Dank voor uw aandacht**

