

VU Research Portal

Genetic Diagnosis and Respiratory Management of Primary Ciliary Dyskinesia

Paff, T.

2017

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Paff, T. (2017). *Genetic Diagnosis and Respiratory Management of Primary Ciliary Dyskinesia*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

NEDERLANDSE SAMENVATTING



Primaire ciliaire dyskinesie (PCD) is een zeldzame erfelijke aandoening waarbij de trilharen die de luchtwegen bekleden niet goed werken. Trilharen hebben als functie om het slijm in de luchtwegen, waarin ingeademde stoffen, virussen en bacteriën gevangen worden, naar de keel te transporteren. Ze vormen hiermee een belangrijk deel van onze afweer. Bij patiënten met PCD hoopt het slijm in de luchtwegen op. Hierdoor zijn ze vaak chronisch verkouden en veel vatbaarder voor infecties van de oren, bijholtes en longen. Uiteindelijk leidt dit vrijwel altijd tot blijvende longschade (bronchiëctasieën). Tevens zijn mannen vaak verminderd vruchtbaar of onvruchtbaar en zijn in iets minder dan de helft van de gevallen de organen in de borst- en buikholte in spiegelbeeld. Dit wordt veroorzaakt doordat trilharen op het embryo, die verantwoordelijk zijn voor de links-rechts verdeling van de borst- en buikorganen, en de flagella (de zweepstaart die een zaadcel voortbeweegt) een vergelijkbare structuur hebben als de trilharen in de luchtwegen. De diagnose PCD is moeilijk te stellen. Tot nu toe wordt dit gedaan door een schraapsel uit de neus te nemen waarop tests worden uitgevoerd die de beweging en structuur van de trilhaar onderzoeken. Deze tests kunnen alleen door experts gedaan worden, zijn kostbaar, invasief en kosten veel tijd. Een genetische test, die op basis van het uitlezen van het DNA snel kan uitwijzen of iemand PCD heeft, zou een enorme vooruitgang zijn. Dit is echter op dit moment nog niet mogelijk omdat nog maar 60-70% van de ziekte veroorzakende genen bekend zijn. Omdat trilharen uit >200 eiwitten zijn opgebouwd kunnen veel verschillende genen betrokken zijn bij de ziekte. Nadat we in hoofdstuk 1 een overzicht geven van de klinische verschijnselen van PCD, de diagnostiek en behandelmethoden, beschrijven we in hoofdstuk 2 en 3 de ontdekking van twee nieuwe gendefecten die verantwoordelijk zijn voor de ziekte PCD. In **hoofdstuk 2** laten we zien dat een defect in het gen *CCDC114* verantwoordelijk is voor alle ziektegevallen van PCD die in het Nederlandse dorp Volendam voorkomen. In tegenstelling tot in de rest van de wereld, waar PCD bij een geschatte 1 op de 15,000-30,000 mensen voorkomt, komt PCD in Volendam bij 1 op de 400 inwoners voor. Dit heeft te maken met het feit dat Volendam in 1462 door slechts 20 families is gesticht en de bevolking sindsdien relatief geïsoleerd heeft geleefd vanwege geografische, religieuze en culturele redenen. Een aantal erfelijke afwijkingen komt hierdoor vaker voor in Volendam. Door de ontdekking van het gendefect in *CCDC114* kunnen inwoners van Volendam zich nu eenvoudig laten testen op de ziekte PCD. Tevens laten wij in dit hoofdstuk zien dat, in tegenstelling tot de meeste andere mannelijke PCD-patiënten, Volendamse PCD-patiënten vruchtbaar zijn. Het andere gen dat in **hoofdstuk 3** voor het eerst aan PCD gelinkt wordt, *PIH1D3*, is gelegen op het X-chromosoom. Dit zorgt voor een andere overervingsvorm dan tot nu toe beschreven werd bij PCD, een zogenaamde X-gebonden recessieve overerving. Dit is een belangrijke bevinding omdat tot nu toe verondersteld werd dat deze manier van overerving zelden voorkwam bij PCD en alleen in combinatie met een syndromale afwijking. Voor de genetische diagnostiek van patiënten met PCD betekent dit dat de resultaten van het

uitlezen van iemands DNA (middels een techniek die next-generation sequencing heet) op een andere manier geanalyseerd moet worden zodat het gendefect dat verantwoordelijk is voor de ziekte niet over het hoofd gezien wordt. Tevens heeft dit invloed op de manier waarop patiënten gecounseld worden door een erfelijkheidsarts over de risico's op het doorgeven van de ziekte aan kinderen en kleinkinderen. In **hoofdstuk 4** onderzoeken we de diagnostische opbrengst van het screenen van het DNA van een cohort van 74 Nederlandse PCD-patiënten. We hebben van deze patiënten een deel van het DNA uitgelezen middels het gebruik van een zogenaamd next-generation sequencing genpanel van 26 tot dan toe bekende PCD-genen en 284 kandidaat genen. We laten in dit hoofdstuk zien dat het in bijna 68% van de patiënten direct mogelijk is om een ziekte veroorzakend gendefect te identificeren. Patiënten uit Volendam zijn in dit onderzoek niet meegenomen. De kandidaat genen in het genpanel werden geselecteerd door trilhaarcellen van gezonde proefpersonen in het laboratorium te kweken. Er werd vervolgens onderzocht welke genen een verhoogde expressie vertonen tijdens de aanmaak van nieuwe trilharen. Dit zouden namelijk ook de genen kunnen zijn die ervoor kunnen zorgen dat de trilharen niet goed werken, zoals bij PCD. De lijst van in totaal ongeveer 5,500 genen die in dit experiment een verhoogde expressie lieten zien kan gebruikt worden in de zoektocht naar nieuwe PCD-geassocieerde genen. Het kan de grote hoeveelheid aan data, die geproduceerd wordt bij het uitlezen van al het coderende DNA van een persoon (een techniek die exome sequencing heet), reduceren tot ongeveer 21% van totaal. In **hoofdstuk 5**, in het tweede deel van dit proefschrift, wordt het onderzoek op gebied van uitgedemde lucht (VOCs; vluchtige organische metabolieten) bij longziekten samengevat. We beschrijven de voortgang en uitdagingen van het opvangen en analyseren van de uitgedemde lucht voor diagnostiek en monitoring van longziekten. In **hoofdstuk 6** laten wij zien dat kinderen met PCD en CF (cystische fibrose / taaislijmziekte) te onderscheiden zijn van gezonde vrijwilligers en van elkaar op basis van het uitgedemde VOC patroon, gemeten via een "elektronische neus". Dit is een belangrijk gegeven omdat de twee ziektebeelden klinisch op elkaar kunnen lijken, maar een andere oorzaak hebben. Het verschil in het patroon van de uitgedemde vluchtige metabolieten lijkt dit goed te reflecteren. Tevens zagen wij dat de patiënten die tijdens de meting tijdelijk meer last hadden van hun longziekte (die een zogenaamde pulmonale exacerbatie hadden) te onderscheiden waren van de patiënten die dat niet hadden. In de toekomst moet onderzocht worden of een verandering van de uitgedemde lucht bij een patiënt zo'n pulmonale exacerbatie kan voorspellen. Als dit vroegtijdiger opgespoord kan worden dan nu het geval is kan een eventuele behandeling eerder starten.

PCD is tot op heden niet te genezen. Door een gebrek aan wetenschappelijk bewijs worden CF behandelingen ook bij PCD gebruikt. Het is echter belangrijk om studies te verrichten die specifiek voor PCD patiënten ontwikkeld zijn, omdat de twee ziektebeelden een andere oorzaak hebben. Hierdoor kunnen patiënten met PCD anders reageren op behandelingen

dan patiënten met CF. In **hoofdstuk 7** beschrijven we de resultaten van de eerste gerandomiseerde, dubbelblinde behandelstudie bij volwassen PCD patiënten. Vernevelen met hypertoon zout, sterk zoutwater, heeft de potentie om slijm in de luchtwegen minder taai te maken. Hierdoor zouden patiënten met PCD het slijm mogelijk beter op kunnen hoesten en daarmee de luchtwegen “schoner” kunnen houden. Bij 22 PCD-patiënten die in een willekeurige volgorde hypertoon zout en isotoon zout (slap zoutwater) gedurende 12 weken verneveld hebben zagen wij geen duidelijk verschil in kwaliteit van leven op basis van de “*St. George’s Respiratory Questionnaire*”, een vragenlijst die primair ontwikkeld is om de kwaliteit van leven te meten bij COPD-patiënten. De “*Quality of Life Bronchiectasis questionnaire*”, een vragenlijst die waarschijnlijk specifiek is voor het evalueren van klachten die bij PCD vaak voorkomen maar die nog niet gevalideerd was ten tijde van deze studie, liet wel een verbetering van de beleving van de algemene gezondheid zien na vernevelingen met hypertoon zout. De studie laat tevens zien dat PCD-patiënten heel verschillend van elkaar reageren en het daarom belangrijk is om bij een volgend onderzoek goed gevoelige uitkomstmaten te kiezen en een grotere groep patiënten te testen. In **hoofdstuk 8** worden onze studieresultaten in een breder perspectief geplaatst, worden methodologische beperkingen besproken en worden er tevens voorstellen gedaan voor toekomst onderzoek.

De belangrijkste conclusies van dit proefschrift zijn:

- Eén specifiek defect in het nieuw ontdekte PCD-gen *CCDC114* is de oorzaak van PCD bij alle Volendamse PCD-patiënten. Voor deze patiënten is nu een DNA test beschikbaar gekomen.
- Een defect in het nieuw ontdekte PCD-gen *PIH1D3* zorgt voor PCD middels een X-gebonden recessieve overerving, in tegenstelling tot de normale autosomaal recessieve vorm van overerving.
- Middels het uitlezen van DNA met een genpanel van 26 bekende PCD genen en 284 kandidaat genen kan in bijna 68% van een cohort van 74 Nederlandse PCD-patiënten (die niet uit Volendam komen) direct een ziekte veroorzakend gen defect gedetecteerd worden.
- Het patroon van uitgedemde vluchtige organische metabolieten (VOCs), gemeten met een elektronische neus, is verschillend tussen gezonde kinderen, kinderen met CF en kinderen met PCD. Tevens konden we met een elektronische neus onderscheid maken tussen patiënten met CF en PCD die al dan niet een pulmonale exacerbatie hadden.
- Hypertoon zout (sterk zoutwater) vernevelingen gedurende 12 weken geven geen verbetering van kwaliteit van leven ten opzichte van isotoon zout (slap zoutwater) vernevelingen bij een studie met 22 volwassen PCD-patiënten, gemeten met de “*St. George’s Respiratory Questionnaire*”. Gemeten met de “*Quality of Life Bronchiectasis questionnaire*” is er wel een bescheiden positief effect op de beleving van de algemene gezondheid te zien.

