

Jaarrapportage t.a.v. Grant Stichting Steun22Q11

Project

<u>Project number:</u>	R5268
<u>Project title:</u>	The transcriptome as determinant of phenotypic diversity in 22q11.2 deletion syndrome
<u>Principal investigator:</u>	Dr. M.L. Houben
<u>Reporting period:</u>	01-01-2020 t/m 30-04-2021
<u>Start date:</u>	01-01-2020
<u>End date:</u>	31-12-2022

Inhoudsopgave

Project	1
Introductie	1
Project status	2
Resultaten	3
Financieel	4
Concrete plannen	5
Verantwoording	5
Ondertekening	6

Introductie

In 2020 werd gestart met de uitvoering van het onderzoek conform de beurs die door de Stichting Steun 22Q11 werd toegekend. Het 22q11.2 deletiesyndroom (22q11DS) is een genetisch syndroom, veroorzaakt door een deletie van een klein deel van de lange arm van één van de twee chromosomen 22 bij de mens. Het 22q11DS kenmerkt zich door een breed klinisch spectrum van lichamelijke en ontwikkelingsproblemen die kunnen voorkomen. De aan- en afwezigheid hiervan varieert sterk tussen patiënten en kan per patiënt ook met de tijd veranderen. Lichamelijk kan er sprake zijn van aanlegstoornis van o.a. het hart en de urinewegen. Onderontwikkeling van een aantal organen kan leiden tot een verminderde functie (gehemelte (slikken, spraak), schildklier, bijschildklier, thymus (afweer)). Bij kinderen en adolescenten kunnen auto-immuunstoornissen ontstaan (zoals schildklierziekte, reuma) en processen zoals scoliose.

Daarnaast is er veelal een milde tot matige ontwikkelingsachterstand, waarvan het beloop per patiënt verschilt. Bovendien zijn kinderen met 22q11DS kwetsbaar voor het ontwikkelen van stoornissen in het autistische spectrum (ASS) en het psychotische spectrum (schizofrenie). Voorspellen welke kinderen een sterk verhoogd risico hebben op een achteruitgang in neurocognitief functioneren en / of het ontwikkelen van psychotische stoornissen / schizofrenie is op dit moment niet goed mogelijk, terwijl deze vraag voor de meeste ouders wel zeer belangrijk is.

Eerdere internationale pogingen die de relatie probeerden te leggen tussen de omvang van de deletie op chromosoom 22 en de neurocognitieve achteruitgang en psychotische kenmerken hebben steeds onvoldoende resultaat gehad. Aangezien circa 90% van de patiënten ook ongeveer dezelfde deletie-omvang heeft (~3Mb), is het denkbaar dat niet zo zeer de omvang van de deletie als wel de regulatie van activiteit van verschillende genen (RNA-expressie) op belangrijke wijze bijdraagt aan het ontstaan van verschillen tussen patiënten. Daarom richt een deel van dit onderzoek zich op RNA-expressie als mogelijke voorspeller van neurocognitieve achteruitgang en psychotische kenmerken.

Daarnaast leiden onze eerdere studies tot aanknopingspunten voor observeerbare factoren die belangrijk kunnen zijn in het voorspellen van deze uitkomsten. Bijvoorbeeld: specifieke aspecten van cognitief functioneren en beloop, vroege kenmerken in het sociale gedrag en variatie in de rest van het DNA (dus behalve de 22q11 deletie). Daarom onderzoeken we deze, als ook andere lichamelijke factoren als mogelijke voorspellers verder. Het inrichten van een robuuste database hiervoor wordt eveneens gerealiseerd. Tenslotte wordt onderzocht welke verwachtingen en behoeften patiënten en hun ouders / families hebben rondom de diagnose 22q11DS en worden hiervoor nieuwe methoden ontwikkeld (psycho-educatie).

Project status

Doelstellingen project

De hoofdvraag van dit onderzoek richt zich op voorspellers van de neurocognitieve achteruitgang bij patiënten met 22q11DS. Het onderzoek richt zich op vier doelen.

1. Onderzoek van de mogelijke associatie tussen verschillen in RNA-expressie en het ontwikkelen van cognitieve en psychiatrische achteruitgang bij patiënten met 22q11DS.
2. Onderzoek van de mogelijke associatie tussen aangeboren hartafwijkingen, verlaagd calcium en / of groeistoornissen en het ontwikkelen van cognitieve en psychiatrische achteruitgang bij patiënten met 22q11DS.
3. Het opbouwen van een robuuste database met klinische en onderzoeksgegevens van patiënten met 22q11DS vanuit het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU, waaronder het Wilhelmina Kinderziekenhuis (WKZ)) en de Universiteit Utrecht (UU).
4. Het ontwikkelen en ontsluiten van informatie over het medische en psychologische aspecten van 22q11DS voor patiënten en hun familie.

Status update project

Vorderingen project en korte samenvatting van resultaten: (1) Het eerste en grootste deel van het RNA-onderzoek is afgerond; hierbij is een aantal biologisch plausibele RNA-expressie netwerken gevonden in relatie tot psychiatrische uitkomsten; onderzoek ter verificatie is gestart. (2) Ten behoeve van onderzoek van andere lichamelijke en psychologische predictieve factoren zal van de gecombineerde database gebruik gemaakt worden. Een overzicht van de in het cohort aanwezige aangeboren hartafwijkingen is vervaardigd. Nadere beschrijving van psychologische en gedragsfenotypen is gaande. (3) De basis voor de gecombineerde database is gebouwd in het platform Castor. De status van de vervaardiging van de vier onderdelen varieert van 'bijna voltooid' tot 'specificaties geïnventariseerd'. (4) Voor de inventarisatie van verwachtingen, ervaringen en behoeften van patiënten / families en de ontwikkeling van materiaal voor psycho-educatie is een helder overzicht van de mogelijkheden (nationaal en internationaal); dit onderdeel van het project is relatief recent gestart.

Veranderingen personeel: geen wijzigingen.

Veranderingen doelstelling: geen wijzigingen.

Veranderingen tijdschema: vanwege de effecten van de COVID-pandemie op de efficiency van het project is in 2020 enige vertraging opgelopen; de onderzoekers stellen voor de deadline van het project zes maanden bij te stellen, tot 30-06-2023. Zie apart bijgevoegde brief (d.d. 31-05-2021).

Verwachte publicaties en producten: manuscripten op het gebied van RNA-expressie en predictie van neurocognitieve achteruitgang en psychotische kenmerken bij 22q11DS, producten t.b.v. psycho-educatie.

Resultaten

In deze paragraaf wordt verslag gedaan van de vorderingen in dit project gedurende het jaar 2020 en begin 2021.

1. Associatie RNA-expressie & neurocognitieve achteruitgang en psychotische kenmerken

Samengevat is in 2020 RNA-onderzoek uitgevoerd in een serie van ~50 deelnemers vanuit het UMCU-cohort. D.m.v. hypothese-vrije en hypothese-gestuurde analyses is de relatie met neurocognitieve achteruitgang en psychotische kenmerken onderzocht. Hierbij werd een veranderde expressie waargenomen van sommige mogelijk relevante genen bij patiënten met autisme en bij patiënten met psychose. In totaal werd een drietal netwerken van biologische processen en hun genen geïdentificeerd. Daarnaast is nagegaan of deze netwerken ook in weefsel gekweekt uit huid-stamcellen van patiënten met 22q11DS een veranderde expressie hebben.

2. Geïntegreerde predictie van neurocognitieve achteruitgang en psychotische kenmerken

In 2020 is van alle in onze database bekende patiënten het precieze beeld van de hartafwijkingen bestudeerd. Globaal werd dezelfde verdeling van aard en ernst van hartafwijkingen waargenomen als beschreven bij 22q11DS-patiënten in de internationale literatuur. De komende periode zal de relatie tussen deze hartafwijkingen en uitkomsten op het vlak van neurocognitieve ontwikkeling en de kans op psychose worden bestudeerd. Dit zal ook worden gedaan voor de aan- of afwezigheid van calciumhuishoudingsstoornissen en groei en andere relevante lichamelijke of psychologische kenmerken.

We zijn bezig de kenmerken van cognitie en hoe deze samenhangen met later psychose-risico verder in kaart te brengen, door gebruik te maken van onze gedetailleerde database en internationaal samen te werken (in het wereldwijde 22q11DS consortium). Ook werken we aan het in kaart brengen van brein-gerelateerde uitingen (bv. gedrag en cognitie) op het niveau van symptomen, en dus niet enkel van diagnostische classificaties. Dit leidt tot (1) een preciezer en completer beeld van de relevante brein-gerelateerde problemen die zich kunnen voordoen bij 22q11DS, *ongeacht* diagnose, en (2) het nauwkeuriger kunnen onderzoeken van verbanden tussen vroege afwijkingen op een specifiek gedragsgebied (bijvoorbeeld repetitieve gedragingen) en het latere risico op psychose.

3. Inrichting van gecombineerde database

Vanaf medio 2020 is gestart met de inrichting van een robuuste geïntegreerde database bestaande uit onderzoeksgegevens vanuit diverse disciplines in het UMC Utrecht / WKZ / UU. Conform het beleid van het UMC Utrecht is gekozen voor het pakket Castor. Castor is een platform dat de veilig en accurate invoer van onderzoeksgegevens van klinische patiënten waarborgt. Bovendien is het pakket flexibel in

het bouwen van verschillende modules voor verschillende onderdelen van onderzoek en / of de klinische zorg. Tenslotte ondersteunt het platform de uitvoer van beveiligde, geïntegreerde bestanden met combinaties van onderzoeksgegevens.

Binnen dit project wordt onderscheid gemaakt tussen vier grote onderdelen, die opeenvolgend worden gerealiseerd:

- Psychiatrie: bijna voltooid
- Taalwetenschappen: module wordt opgebouwd
- Kindergeneeskunde (incl. genetica): specificaties geïnventariseerd
- Heelkunde (incl. plastische chirurgie, KNO en orthopedie): specificaties geïnventariseerd

4. Inventarisatie van behoeften patiënten & families en ontwikkelen van methoden voor educatie

De verhalenbank studie vanuit de afdeling psychiatrie, in samenwerking met de faculteit sociale wetenschappen (2018-2019) is een goed vertrekpunt voor de inventarisatie van verwachtingen en behoeften bij patiënten en families t.a.v. educatie. Per maart 2021 is een psycholoog gestart die op nationaal en internationaal niveau zal werken aan deze inventarisatie en de ontwikkeling van methoden voor educatie.

Plannen inventarisatie:

- Ervaringen, verwachtingen en behoeften van patiënten en familie, vanuit poliklinische zorg in Nederland
- Ervaringen, verwachtingen en behoeften van patiënten en familie, vanuit poliklinische zorg in Europa
- Ervaringen van klinici / experts tijdens regulier poliklinische zorg
- Hierbij worden betrokken: multidisciplinaire polikliniek WKZ en polikliniek psychiatrie UMC Utrecht en evt. andere centra in Nederland (bv. MUMC+ Maastricht, 's-Heeren Loo, MMC Veldhoven, Amphia Ziekenhuis Breda, LUMC Leiden)

Plannen innovatieve methoden voor educatie:

- Massive Open Online Course (MOOC): de psycholoog is nauw betrokken bij het creëren van een MOOC over brein-gerelateerde uitingen van 22q11DS, welke vrijelijk beschikbaar zal worden gemaakt voor ouders en geïnteresseerde andere betrokkenen (waaronder ook professionals). Deze zal naar verwachting in het voorjaar van 2022 afgerond zijn (in Engelstalige versie)
- Revisie van internationale 22q11DS richtlijnen (incl. informatie / educatie / zorginrichting); met hierbij nauwe betrokkenheid van ons team t.b.v. (1) het hierin integreren van de behoeften van ouders; en (2) het aanleveren van expertise voor de totstandkoming van de daadwerkelijke richtlijnen
- Schriftelijke, mondelinge, analoge of digitale oplossingen op maat voor het individu / per polikliniek / poliklinisch domein

Financieel

In onderstaande twee tabellen (**tabel 1 en 2**) zijn de begroting, realisatie en prognose van het beschikbare budget samengevat. Op het gebied van personeel (**tabel 1**) is per juni 2020 een onderzoeksassistent aangesteld om de gecombineerde database te realiseren. Per maart 2021 is een post-doc onderzoeker / psycholoog gestart t.b.v. de predictie van neurocognitieve uitkomsten en de exploratie van verwachtingen van en ontwikkeling van psycho-educatie voor patiënten/ families. Op materieel gebied zijn de RNA-expressieprofielen bepaald en geanalyseerd.

Voor de komende periode is een prognose opgesteld (**tabel 2**) inclusief de aanstellingen van de onderzoeksassistent (database) en de post-doc / psycholoog. Hiervoor is getracht een reële inschatting te maken in de tijdsplanning. Er is rekening gehouden met flexibele ruimte voor inbreng vanuit de afdeling communicatie (personeel, materieel) voor het ontwikkelen van middelen voor psycho-educatie.

Tabel 1. Actuele begroting en realisatie t/m april 2021

	Begroting	Realisatie	Budget Ruimte
Personnel	115.000	23.410	91.590
Materials	30.000	15.974	14.026
Other	2.000		2.000
Unforeseen	3.000		3.000
Total	150.000	39.384	110.616

Tabel 2. Actuele begroting en prognose per april 2021, inclusief aanstellingen onderzoeksassistent en post-doc onderzoeker / psycholoog

	Begroting	Prognose	Vershil
Personnel	115.000	114.893	107
Materials	30.000	26.974	3.026
Other	2.000	1.500	500
Unforeseen	3.000	0	3.000
Total	150.000	143.367	6.633

Concrete plannen

De aanstaande plannen binnen het project voor de komende periode zijn per onderdeel al in detail beschreven in de paragraaf resultaten. Samengevat wordt de komende periode het volgende verwacht.

1. Verificatie van gen-netwerk expressie in stamcel-afgeleid weefsel
2. Onderzoek van associaties tussen lichamelijke (hartafwijking, calcium, groei) en psychologische (cognitie en gedrag) factoren en neurocognitieve achteruitgang / psychose-risico
3. Voltooiing van de verschillende modules van de geïntegreerde database (onderdelen psychiatrie, taalwetenschappen, kindergeneeskunde, heilkunde)
4. Inventarisatie van verwachtingen en behoeften patiënten / families en ontwikkelen van nieuwe methoden voor educatie (MOOC, Europese studie, landelijke inventarisatie, informatiemateriaal)

Verantwoording

Deze jaarrapportage is tot stand gekomen in samenwerking tussen Michiel Houben (kinderarts, principle investigator) en Kristina Bjart (projectcontroller). Michiel Houben is verantwoordelijk voor de gehele rapportage: beschrijving van het project, doelstellingen, de voortgang van de resultaten, financiën en de

concrete plannen voor de toekomst. Kristina Bjart is verantwoordelijk voor de beschrijving van het budget, de realisatie en de financiële prognoses.

Door de impact van de covid-pandemie is de eerste rapportage vertraagd gerealiseerd. De onderzoekers stellen voor om, indien de Stichting Steun 22Q11 hiermee instemt, hierna steeds in het eerste kwartaal van elk kalenderjaar te rapporteren over het afgelopen jaar.

Ondertekening

Datum: 30 mei 2021

Handtekening:

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'M.L. Houben', written over a horizontal line.

Plaats: Utrecht

Naam:

Dr. M.L. Houben