

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>	01-05-2021 t/m 31-12-2022
<u>Start date:</u>	01-01-2020
<u>End date:</u>	30-06-2023

Inhoudsopgave

Project	1
Introductie	1
Project status	2
Resultaten	3
Financieel	5
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 leidden 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 grootste deel van het RNA-onderzoek is afgerond; hierbij is een aantal biologisch plausible RNA-expressie netwerken gevonden in relatie tot psychiatrische uitkomsten; onderzoek ter verificatie is ook afgerond; de resultaten zijn op een wetenschappelijk congres gepresenteerd en worden nu in een manuscript verwerkt. (2) Een overzicht van de in het cohort aanwezige aangeboren hartafwijkingen is vervaardigd. In twee verschillende studies is de relatie tussen hartafwijkingen en psychologische / cognitieve ontwikkeling bestudeerd; de resultaten hiervan zijn op een wetenschappelijk congres gepresenteerd en worden nu in manuscripten verwerkt. (3) De gecombineerde database is gebouwd in het platform Castor. De status van de vervaardiging van de vier onderdelen varieert van 'voltooid' tot 'specificaties geïnventariseerd'. (4) Voor de inventarisatie van verwachtingen, ervaringen en behoeften van patiënten / families en de ontwikkeling van materiaal voor psycho-educatie geldt het volgende: de Major Online Open Course (MOOC) is inmiddels voltooid en gelanceerd. T.b.v. het onderzoeken van een moderne vorm van

psychoeducatie in groepen van ouders is inmiddels een geheel plan geschreven en zal binnenkort worden gestart met de fase van focusgroepen en toetsing bij de medisch etische toetsingscommissie (METC).

Veranderingen personeel: aanstelling van psycholoog-onderzoeker t.b.v het vierde doel, i.v.m. start opleiding tot GZ-psycholoog van voorganger.

Veranderingen doelstelling: geen wijzigingen.

Veranderingen tijdschema: vanwege de effecten van de COVID-pandemie op de efficiency van het project en de wisseling van psycholoog-onderzoeker is enige vertraging opgelopen; de onderzoekers stellen voor de deadline van het project zes maanden bij te stellen, tot 31-12-2023. Zie apart bijgevoegde brief (d.d. 1-03-2023).

Verwachte publicaties en producten: manuscripten op het gebied van RNA-expressie, predictie van neurocognitieve achteruitgang bij 22q11DS in relatie tot hartafwijkingen en psycho-educatie in groepsverband, producten t.b.v. psycho-educatie, MOOC.

Resultaten

In deze paragraaf wordt verslag gedaan van de vorderingen in dit project gedurende het jaar 2021 en 2022.

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

Samengevat is in 2020 RNA-onderzoek uitgevoerd in een serie van 57 deelnemers vanuit het UMCU-cohort. Plus in brain-organoids gekweekt vanuit huidstamcellen van een patiënt met 22q11DS en een controle-persoon. D.m.v. hypothese-vrije en hypothese-gestuurde analyses is de relatie met neurocognitieve achteruitgang en ASS-kenmerken onderzocht. Hierbij werd een veranderde expressie waargenomen van relevante genen bij patiënten met autisme / ASS. In totaal werd een tweetal netwerken van biologische processen / genen geïdentificeerd. Deze resultaten zijn gepresenteerd op het internationale congres en worden voorbereid voor publicatie.

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 relatie tussen deze hartafwijkingen en uitkomsten op het vlak van neurocognitieve ontwikkeling (en executieve functies) werd bestudeerd; kinderen met 22q11DS en een ernstige hartafwijking hadden niet een andere neurocognitief profiel dan kinderen zonder een ernstige hartafwijking. Bovendien hebben we de relatie tussen groei van lengte en gewicht en de aan- / afwezigheid van een ernstige hartafwijking bestudeerd. Er was een relatie met een blijvende geringere groei van lengte en gewicht in aanwezigheid van een ernstige hartafwijking. Resultaten werden gepresenteerd op verschillende congressen en worden voorbereid voor publicatie.

We zijn voortdurend 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. Resultaten op dit gebied werden gepresenteerd op het internationale congres en worden voorbereid voor publicatie.

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: voltooid
- Taalwetenschappen: bijna voltooid
- 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) was een goede 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 werkte aan deze inventarisatie en de ontwikkeling van methoden voor educatie.

Inventarisatie:

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

Plannen innovatieve methoden voor educatie:

- Massive Open Online Course (MOOC): de psycholoog is nauw betrokken bij de totstandkoming van een MOOC over brein-gerelateerde uitingen van 22q11DS, welke vanaf november 2022 vrijelijk beschikbaar is gemaakt voor ouders en geïnteresseerde andere betrokkenen (waaronder ook professionals). Dit platform is een initiatief van de Europese koepel van 22q11 patiëntenverenigingen; de video's zijn in ondertiteling in 17 Europese talen beschikbaar.
- 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
- Psycho-educatie in groepsverband in het WKZ: een (andere) psycholoog is in juli 2022 gestart met het project om na focusgroepen een pilot te starten met psycho-educatie in groepsverband voor ouders van kinderen met een recente 22q11-diagnose. Het streven is om in de eerste helft van 2023 deze pilot uit te voeren, met de intentie de resultaten te gebruiken voor implementatie in routine-zorg.

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 ont wikkeling van psycho-educatie voor patiënten/ families. Vanwege haar start met de opleiding tot GZ-psycholoog is haar rol per juli 2022 overgenomen door een andere psycholoog-onderzoeker. 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 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.

Actuele begroting en realisatie t/m december 2022

	Begroting		Realisatie		Budget Ruimte
Personnel	€	115.000	€	77.370	€ 37.630
Materials	€	30.000	€	15.974	€ 14.026
Other	€	2.000	€	-	€ 2.000
Unforeseen	€	3.000	€	-	€ 3.000
Total	€	150.000	€	93.344	€ 56.656

Actuele begroting en prognose per januari 2023 (t/m juni 2023)

	Begroting		Prognose		Vershil
Personnel	€	115.000	€	102.450	€ 12.550
Materials	€	30.000	€	23.974	€ 6.026
Other	€	2.000	€	2.000	€ -
Unforeseen	€	3.000	€	-	€ 3.000
Total	€	150.000	€	128.424	€ 21.576

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. Voltooien van manuscript voor publicatie (n=1)
2. Voltooien van manuscripten voor publicatie (n=2)
3. Voltooiing van de verschillende modules van de geïntegreerde database (onderdelen psychiatrie, taalwetenschappen, kindergeneeskunde, heelkunde)
4. Ontwikkelen van nieuwe methode voor psycho-educatie in groepsverband, materiaal voor informatie aan gezinnen / ouders (o.a. t.a.v. transitie). MOOC reeds voltooid.

Verantwoording

Deze jaarrapportage is tot stand gekomen in samenwerking tussen Michiel Houben (kinderarts, principle investigator) en Helena da Silva (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. Helena da Silva is verantwoordelijk voor de beschrijving van het budget, de realisatie en de financiële prognoses.

Door de impact van de covid-pandemie zijn de eerste twee rapportage vertraagd gerealiseerd. De onderzoekers stellen voor om, indien de Stichting Steun 22Q11 hiermee instemt, hierna jaarlijks te rapporteren..

Ondertekening

Datum: 1 maart 2023

Handtekening:



Plaats: Utrecht

Naam:

Dr. M.L. Houben