

Phelan-McDermid Syndroom

Nieuwsbrief

In dit nummer:

- Stand onderzoek UMCG:** 1
Antwoord van de medisch ethische commissie en planning
- Orthopedagoog stelt zich voor:** 2
Selma Ruiter
- Vraag en antwoord:** 2
Ring chromosoom 22 en de kans op neurofibromatose
- Uit de medische literatuur** 3
D. Freche et al.
Communicative & Integrative Biology
September /October 2012

In deze nieuwsbrief

Beste lezer,

Het grootste nieuws van deze nieuwsbrief is dat we antwoord hebben van de medisch ethische commissie. We moeten nog een aantal kleine aanpassingen maken en wat extra informatie geven. Hierover leest u meer bij 'Stand onderzoek UMCG'. We zullen hier ook de verdere planning bespreken van het onderzoek.

Dit keer stelt Selma Ruiter zich voor, orthopedagoog en onderzoeker van de Rijksuniversiteit Groningen. Zij ontwikkelt en verbetert methoden voor ontwikkelings- en gedragsonderzoeken.

Verder gaan we in op een vraag van één van de ouders die zich af vroeg of kinderen met het Phelan-McDermid syndroom ook een verhoogd risico hebben op tumoren van de gehoorschenuw.

Tot slot bespreken we een recent artikel waar onderzoekers gekeken hebben wat de oorzaak zou kunnen zijn dat de signaaloverdracht van zenuwcellen niet goed verloopt. Het mechanisme dat zij hebben onderzocht zou ook de oorzaak kunnen zijn van een verminderde signaaloverdracht bij het Phelan-McDermid syndroom.

Vriendelijke groeten namens de projectgroep.

Stand Onderzoek UMCG

Antwoord van de METc

Kort geleden kregen we bericht van de Medisch Ethische Toetsingscommissie (METc) dat het insuline onderzoek is aangehouden. Dit betekent dat voor het onderzoek kan worden goed gekeurd, we een aantal vragen van de commissie moeten beantwoorden en dat er kleine aanvullingen aan het onderzoeksprotocol gedaan moeten worden. Dit is vrijwel altijd het geval als een onderzoek wordt ingediend. Als wij dit verzoek beantwoorden zal de METc een definitieve uitspraak doen over het insulineonderzoek.

Wij zijn nu bezig om aanvullende gegevens te verzamelen en antwoord te geven op de vragen van de commissie. In de tussentijd vragen wij alvast de medische gegevens op van alle kinderen, zoals de uitslagen van het laboratoriumonderzoek naar de 22q13.3 deletie.

Planning

Hoe ziet de planning er nu verder uit? De kinderen die nog niet zijn geweest zullen in december / januari worden uitgenodigd voor een bezoek aan de gezamenlijke polikliniek in Groningen. 15 kinderen zijn al bij ons geweest. Doordat we de kinderen gezien en de ouders gesproken hebben, kunnen we de uiterlijke kenmerken van de kinderen goed vergelijken. Wij leren veel over hun gezondheid, ontwikkeling en gedrag. Samen met de ontwikkelingsonderzoeken van Elvera geeft dit een goed beeld van de kinderen met het Phelan-McDermid syndroom.

Als we bericht terug krijgen van de medisch-ethische commissie dat we mogen beginnen met het insuline-deel van het onderzoek, dan zullen de onderzoekers contact opnemen met de ouders om meer gedetailleerde informatie te geven over het insuline onderzoek en toestemming te vragen. Hierbij zullen de ouders ook op papier informatie krijgen over het insuline onderzoek. Deze informatie kan dan gedeeld worden met de eigen kinderarts en/of huisarts zodat zij ook op de hoogte zijn. Als ouders toestemming hebben gegeven gaat Elvera de kinderen inplannen voor het tweede ontwikkelingsonderzoek.

De ouders en behandelend (huis)artsen van de kinderen zullen ook een samenvatting krijgen van het bezoek aan de polikliniek. Het opvragen van de medische gegevens van de kinderen kan wel wat tijd kosten, dus het zal even duren voordat deze samenvattingen verstuurd worden.

(Zie volgende pagina voor het vervolg)

Contactgegevens:

**Afdeling Klinische Genetica,
UMC Groningen**

Postbus 30.001
9700 RB Groningen

Telefoon:
(050) 361 72 29

E-mail:
R.J.Zwanenburg@umcg.nl

Vervolg: Stand onderzoek UMCG**Onderzoek bij volwassenen**

Bij de afdeling Genetica van het UMCG zijn 7 volwassen patiënten bekend. De oudste patiënt die bij ons bekend is, is op dit moment 53 jaar. Dat wil niet zeggen dat patiënten met het Phelan-McDermid syndroom niet ouder kunnen worden. Kort geleden is in de medische literatuur een artikel verschenen over een vrouw van 70 jaar met het Phelan-McDermid syndroom. We gaan nu op een rijtje zetten hoe het met de gezondheid, ontwikkeling en het gedrag van onze volwassen patiënten gaat.

**Orthopedagoog stelt zich voor**

Mijn naam is Selma Ruiter. Ik ben orthopedagoog en als onderzoeker verbonden aan de faculteit Orthopedagogiek. Mijn specialisme is het ontwikkelen en verbeteren van diagnostische instrumenten om de ontwikkeling van jonge kinderen in kaart te brengen. Binnen dit onderwerp richt ik mij speciaal op kinderen met bijzondere beperkingen. Bijvoorbeeld motorische beperkingen, spraak-/taal problemen of kinderen die het moeilijk vinden om zich te concentreren.

In de groep kinderen die wij onderzoeken zitten een aantal kinderen die specifieke beperkingen hebben waardoor we de standaardinstrumenten minder goed kunnen toepassen. Zoals kinderen met het Phelan-McDermid syndroom. Waar mogelijk proberen we de instrumenten of de procedure aan te passen zodat we zo goed mogelijk kunnen vastleggen wat de kinderen al kunnen en wat ze nog moeilijk vinden.

Samen met Elvera de Kievit ben ik verantwoordelijk voor het volgen van de ontwikkeling van de kinderen die meedoen in het Phelan-McDermid project. Ik ben op de achtergrond aanwezig. Elvera is degene die contact heeft met de ouders hierover en de testafnames bij de kinderen uitvoert. Elke 6 maanden wordt een testafname gedaan bij uw kind. Hiermee kunnen we wat zeggen over het ontwikkelingsniveau van de kinderen op het gebied van cognitie, taal en motoriek. Door ook vragenlijsten door ouders te laten invullen krijgen we informatie over het gedrag van uw kind in zijn of haar dagelijks leven en over de sociaal-emotionele ontwikkeling.

Ons doel hiermee is om zo goed mogelijk te kunnen aantonen of het geven van insuline aan de kinderen met Phelan-McDermid syndroom zinvol is. We willen graag weten of uw kind baat heeft bij de insuline en op welke gebieden van de ontwikkeling en/of het gedrag dat dan specifiek is.

Is er bij het Phelan-McDermid syndroom een verhoogde kans op tumoren van het oor?'

Vraag en antwoord

Dit was één van de vragen die aan ons gesteld werd tijdens het poliklinische bezoek voor het Phelan-McDermid syndroom onderzoek. De achtergrond van deze vraag was dat de erfelijke aanleg voor de aandoening neurofibromatose type 2 op chromosoom 22q ligt. Bij neurofibromatose type 2 komen tumoren van de gehoorzenuw voor. Het antwoord is dat we dit niet verwachten bij het Phelan-McDermid syndroom ten gevolge van een "gewone" 22q13 deletie. Bij kinderen met een ring chromosoom 22 is er mogelijk een licht verhoogde kans. Dit zullen we hier onder uitleggen.

Mensen met neurofibromatose type 2 kunnen goedaardige tumoren van de gehoorzenuw ontwikkelen. Dit komt door een verandering (mutatie) of deletie van het *NF2*-gen. Dit gen reguleert normaal de groei van cellen van de gehoorzenuw. Het *NF2*-gen ligt in het gebied 22q12.2. De erfelijke aanleg voor neurofibromatose type 2 ligt dus in een ander gebied dan het gebied dat betrokken is bij het Phelan-McDermid syndroom (22q13.3). Op het plaatje op de volgende pagina kunt u dat verschil zien.

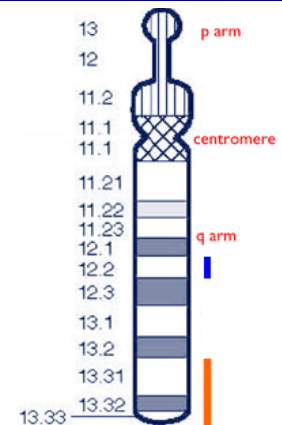
(Zie volgende pagina voor het vervolg)

Vervolg: Vraag en antwoord

Het risico op tumoren van het binnenoor bij het Phelan-McDermid syndroom is alleen verhoogd wanneer er zo'n grote deletie van 22q is dat zowel 22q13.3 als 22q12.2 ontbreken. Dergelijke grote deleties zijn heel zeldzaam en bij ons niet bekend. De meeste kinderen met Phelan-McDermid syndroom hebben dus geen verhoogde kans op neurofibromatose type 2.

Bij kinderen met een ring chromosoom 22 wordt wel verondersteld dat er mogelijk een licht verhoogde kans is op neurofibromatose type 2. Hoe komt dat? Als cellen delen, dan delen ook de chromosomen zodat in de dochtercellen weer netjes alle chromosomen aanwezig zijn. Bij het kopiëren en delen van het ringchromosoom kan iets makkelijker een fout ontstaan waardoor in een dochtercel het ringchromosoom kan ontbreken. Dit leidt nog niet meteen tot een tumor. Daarvoor is ook nog een spontaan foutje nodig in het *NF2*-gen op het nog aanwezige normale chromosoom 22. Dus doordat het ringchromosoom iets minder stabiel is, is er bij een ring chromosoom 22 een licht verhoogde kans op een tumor van de gehoorsenuw.

Of er echt een verhoogde kans is en hoe hoog die kans dan precies is weten we niet. Waarschijnlijk valt het risico wel mee, want veel kinderen met een ringchromosoom 22 en een tumor van de gehoorsenuw zijn niet beschreven. Een recent overzichtsartikel over neurofibromatose type 2 bij ringchromosoom 22 beschreef 10 patiënten, waarvan 3 kinderen in de puberteit (Zirn et al. 2012). Ons advies op dit moment is om bij afnemend gehoor bij kinderen met een ring chromosoom 22 onderzoek door de KNO-arts te laten doen.



Figuur 1:
 Blauw = 22q12.2 met *NF2*
 Oranje = 22q13.3 met *SHANK3*

Uit de medische literatuur**Synaptic transmission in neurological disorders dissected by a quantitative approach**

Communicative & Integrative Biology 5:5, 448-452; September/October 2012

Freche D, Lee CY, Rouach N, Holeman D

Link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23181158>

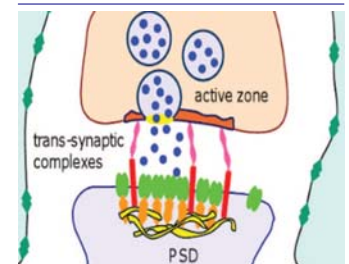
Synaptische transmissie bij neurologische aandoeningen ontleed met een quantitative benadering

Een zenuwcel communiceert met andere zenuwcellen door signaalstoffen af te geven (neurotransmitters). Deze signaalstoffen hechten aan moleculen op de buitenkant van andere zenuwcellen (receptoren). Hierdoor worden in deze zenuwcellen reacties in gang gezet. Dit is de normale manier waarop de signaaloverdracht in de hersenen plaatsvindt. Het SHANK3 eiwit zorgt ervoor dat in onze zenuwcellen de receptoren bij elkaar en op de goede plek zitten, zodat de signaaloverdracht goed verloopt. In figuur 2 ziet u hoe SHANK3 de receptoren bij elkaar houdt.

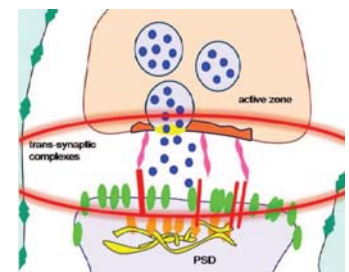
Onderzoekers denken dat als SHANK3 niet of minder aanwezig is, de receptoren niet goed bij elkaar gehouden worden, zoals in figuur 3. Hierdoor komen de signalen van de ene zenuwcel minder goed aan bij de andere zenuwcel. Ze denken dat dit de oorzaak is dat de signaaloverdracht niet goed verloopt.

Om deze theorie te testen hebben de onderzoekers van dit artikel de signaaloverdracht tussen twee zenuwcellen nagebootst. Ze hebben vergeleken hoe de signaaloverdracht gaat bij gezonde zenuwcellen en hoe de signaaloverdracht gaat bij een zenuwcel waarbij de receptoren niet goed bij elkaar gehouden worden. Ze zagen dat de sterkte van de signaaloverdracht 40% minder is. Volgens de onderzoekers betekent dit dat als de receptoren niet goed bij elkaar gehouden worden, de sterkte van de signaaloverdracht minder goed verloopt.

Bij het Phelan-McDermid syndroom is SHANK3 minder aanwezig. Zoals hierboven al is gezegd, worden daardoor de receptoren niet goed bij elkaar gehouden. Het is mogelijk dat dit de oorzaak is dat de signaaloverdracht bij het Phelan-McDermid syndroom niet goed verloopt.



Figuur 2: Normaal.
 Blauwe bolletjes zijn neurotransmitters. Lichtgroene ovaaltjes zijn de receptoren, deze zitten dicht bij elkaar.
 Oranje ovaaltjes zijn SHANK3 eiwitten.



Figuur 3: Abnormaal.
 De receptoren zitten niet goed bij elkaar waardoor de neurotransmitters minder goed aankomen bij de receptoren.