

# Phelan-McDermid Syndroom

## Nieuwsbrief

### In deze nieuwsbrief

#### In dit nummer:

- Stand onderzoek UMCG:** 1  
Knopen doorgehakt over de studieopzet en de maximale leeftijd van deelnemers
- Psycholoog onderzoeker stelt zich voor:** 2  
Elvera de Kievit
- Vraag en antwoord:** 2  
Organisaties die zich bezig houden met het PMS
- Uit de medische literatuur:** 3  
*J. Peca et al.*  
*Nature, April 2011*

Beste lezer,

In een maand tijd gebeurt er veel achter de schermen van het onderzoek. Er worden besprekingen gehouden, informatie verzameld en belangrijke knopen doorgehakt voor de aankomende studie. Hierover leest u meer in deze nieuwsbrief.

Ook zal een medewerker van het onderzoek zich aan u voorstellen. Dit keer is dat Elvera de Kievit, psycholoog onderzoeker. Een aantal van u heeft haar al gezien bij de eerste ontwikkelingsonderzoeken, maar nu krijgt u de gelegenheid om haar wat beter te leren kennen.

Naar aanleiding van de vorige nieuwsbrief gaf één van u aan meer informatie te willen over welke organisaties zich bezig houden met het Phelan-McDermid syndroom. We geven u een zo duidelijk mogelijk overzicht van de organisaties die wij kennen. Als andere ouders meer informatie hebben dan horen wij dat graag !

Tot slot wordt om de kennis over het Phelan-McDermid syndroom te vergroten niet alleen onderzoek gedaan bij patiënten, maar ook bij muizen of zelfs alleen met zenuwcellen. In deze nieuwsbrief zullen wij daarom een artikel bespreken over onderzoek naar de rol van SHANK3 bij muizen. In een volgende nieuwsbrief zullen we uitleggen welk onderzoek met gekweekte zenuwcellen mogelijk is en onze plannen om te kijken of we dergelijk onderzoek ook in Groningen kunnen doen.

Vriendelijke groeten namens de projectgroep.

### Stand Onderzoek UMCG

Eén van de belangrijkste vragen bij het opzetten van medicijnen-onderzoek is: hoe kunnen we zo betrouwbaar en veilig mogelijk het onderzoek uitvoeren, en op zo'n manier dat zoveel mogelijk kinderen baat hebben van een eventueel gunstig effect. Om deze vraag te beantwoorden is er in de afgelopen vergadering van de projectgroep goed nagedacht over de volgende punten van het onderzoek en is uitvoerig overleg gepleegd met diverse deskundigen.

Omdat we denken dat de insulinenespray een positief effect heeft op de ontwikkeling, willen we het liefst alle patiënten de insulinenespray laten testen. Helaas kan dit niet zomaar, omdat we een schijneffect moeten voorkomen (een schijneffect is wanneer ouders of onderzoekers denken een effect te zien van de behandeling dat er eigenlijk niet is). We hebben daarom in de informatiefolder over het onderzoek uitgelegd dat je altijd ter controle een deel van de kinderen met een placebo (=“nepmiddel”) moet behandelen.

Een vrij nieuwe onderzoeksmethode biedt uitkomst. Deze methode heet ‘stepped wedge design’ en hierbij worden de deelnemers opgedeeld in een paar groepen. Elke 2 maanden begint een nieuwe groep met de insulinenespray. De eerste groep krijgt dan het langst de insuline en de laatste groep het kortst. De ouders en onderzoekers weten niet in welke groep elk kind zit en dus wanneer elk kind overgaat op insuline. Zo kunnen we toch het schijneffect voorkomen terwijl iedereen de behandeling met insuline krijgt. Alleen krijgt niet iedereen de behandeling even lang. Een bijkomend voordeel is dat we met deze methode kunnen kijken naar het effect van de duur van de behandeling.

De leeftijdsgrens die we tot nu toe voor het onderzoek gehanteerd hebben is: alle kinderen geboren na 1 januari 2000. We hadden deze grens gekozen omdat we weten dat de ontwikkeling bij jonge kinderen het snelst gaat. Maar ook na deze leeftijd ontwikkelen kinderen zich nog, zelfs tot na de puberteit. Dus ook voor oudere kinderen zou de insulinenespray een positief effect kunnen hebben.

*(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**

We hebben daarom besloten om de leeftijdsgrens te verhogen naar 17 jaar. In de oorspronkelijke onderzoeksopzet, waarbij steeds 2 kinderen op leeftijd en niveau gekoppeld moesten worden en waarbij één kind de insuline en het andere kind de placebo kreeg, was deze verruiming van de leeftijdsgrens niet mogelijk. In de nieuwe studie-opzet kan dat wel.

Intussen hebben bijna alle ontwikkelingsonderzoeken van de kinderen tot en met 12 jaar plaatsgevonden. Voor de kinderen van 12 tot en met 17 jaar die mee willen doen wordt zo snel mogelijk een afspraak gemaakt voor het ontwikkelingsonderzoek. Als uw kind in deze leeftijdsgroep valt en u overweegt om mee te doen, neem dan a.u.b. contact met ons op.

**Psycholoog onderzoeker stelt zich voor**

Mijn naam is Elvera de Kievit en per april werk ik als onderzoeker voor het project 'Intranasaal insulinegebruik bij het Phelan-McDermid syndroom' bij de afdeling Orthopedagogiek van de Rijksuniversiteit Groningen (RUG).

In september 2007 ben ik begonnen aan de bachelor opleiding psychologie. Al snel werd duidelijk dat mijn interesse en passie voornamelijk uitgaat naar de ontwikkeling en de ontwikkelingsproblemen van kinderen. De keuze voor de masteropleiding was dan ook snel gemaakt; Ontwikkelingspsychologie. Tijdens mijn eindstage heb ik een half jaar meegelopen op de afdeling Orthopedagogiek met het onderzoek naar de Bayley-III, een ontwikkelingstest voor kinderen. Via dit onderzoek ben ik in aanraking gekomen met het Phelan-McDermid onderzoek.

Binnen het Phelan-McDermid onderzoek ben ik verantwoordelijk voor het afnemen van de ontwikkelingsonderzoeken bij de kinderen met het Phelan-McDermid syndroom. Ondertussen ben ik al bij bijna 20 kinderen langs geweest. Mee werken aan dit onderzoek is voor mij een hele leuke combinatie tussen onderzoek en praktijk.

**Vraag en antwoord****Patiëntenorganisaties**

Een aantal organisaties zet zich in voor patiënten met het Phelan-McDermid syndroom. Zij zorgen voor goede informatie, proberen meer bekendheid te geven aan het syndroom en geven ondersteuning aan patiënten en hun families. Ook hebben zij een netwerk waarbij patiënten en familieleden elkaar kunnen ontmoeten.

Nederland: De vereniging Zeldzaam: [www.vgnetwerken.nl](http://www.vgnetwerken.nl)  
 Engeland: De vereniging Unique: [www.rarechromo.org](http://www.rarechromo.org)  
 Amerika: [www.22q13.org](http://www.22q13.org)

De laatste vereniging organiseert van 25 t/m 28 juli een symposium in Amerika. Tijdens dit symposium kunnen niet alleen patiënten en familieleden elkaar ontmoeten, maar ook onderzoeksgroepen die zich bezig houden met het Phelan-McDermid syndroom of de functie van het SHANK3 eiwit. Helaas kunnen wij hier dit jaar zelf niet bij zijn, maar wij zullen er voor zorgen goed op de hoogte te blijven van de nieuwe ontwikkelingen die daar gepresenteerd worden.

**Onderzoeksgroepen**

Over de hele wereld zijn artikelen geschreven over enkele of kleine groepen van personen met het Phelan-McDermid syndroom. Er zijn weinig organisaties waarbij grotere groepen patiënten met het Phelan-McDermid syndroom worden onderzocht. Dit laatste gebeurt met name in Amerika en in Groningen:

*(Zie volgende pagina voor andere onderzoeksgroepen)*

*Welke organisaties  
houden zich bezig  
met het Phelan-  
McDermid  
syndroom?*

**Vervolg: Vraag en antwoord pagina 2**

Allereerst de **Tulane University School of Medicine**, New Orleans (Amerika) en de **University of Alberta**, Edmonton (Canada): hier werken K. Phelan en H.E. McDermid. Zij hebben hun naam gegeven aan het syndroom en vooral gekeken naar de klinische kenmerken van patiënten met het Phelan-McDermid syndroom.

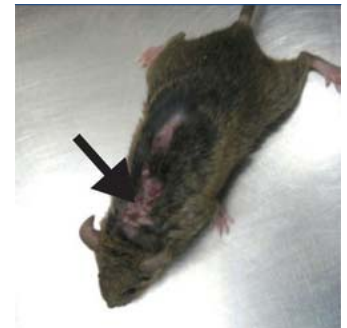
Het **Greenwood Genetic Center**, Greenwood (Amerika) heeft gekeken naar het verband tussen de lengte van het stuk chromosoom 22q13 dat ontbreekt en de verschijnselen die patiënten hebben. Het **Baylor College of Medicine**, Houston (Amerika) en de **University of Alberta**, Edmonton (Canada) hebben dit ook onderzocht.

In het **Scientific Institute E. Medea**, Lecco (Italië) is onderzocht hoe de deleties van het chromosoom waarschijnlijk ontstaan en in het **Assistance Publique-Hôpitaux de Paris**, Parijs (Frankrijk) heeft men gekeken naar MRI scans van een klein aantal kinderen met het Phelan-McDermid syndroom.

Het is moeilijk na te gaan waar op dit moment onderzoek over het Phelan-McDermid syndroom plaatsvindt. Het eerste onderzoek naar een behandeling voor het Phelan-McDermid syndroom werd gedaan in Duitsland (**Dr von Hauner Children's Hospital**, Munchen, Duitsland). Dit was de pilot-studie met insuline neusspray bij zes kinderen van Dr. Schmidt in 2009. Dit insuline onderzoek in Duitsland is na afloop van de pilot-studie gestopt.

Voor zover wij weten doen er op dit moment twee organisaties onderzoek naar een behandeling bij het Phelan-McDermid syndroom. Eén is een onderzoeksgroep in Amerika (**MountSinai School of Medicine**, New York) die gaat kijken naar de invloed van IGF-1 injecties op de ontwikkeling en het gedrag bij een paar kinderen met het Phelan-McDermid syndroom. Deze studie is een pilot studie, zoals bij het insuline onderzoek van Dr. Schmidt. De andere is onze onderzoeksgroep van het **UMC Groningen** die naar aanleiding van de Duitse studie verder onderzoek doet naar de insuline neusspray. Deze studie is een fase verder dan het Amerikaanse onderzoek.

De informatie over het onderzoek in Groningen zal zeer binnenkort ook verschijnen op de website van de Rijksuniversiteit Groningen: [www.geneticsgroningen.nl](http://www.geneticsgroningen.nl). Als er nieuwe informatie of nieuwe onderzoeken bij ons bekend zijn zullen wij dat aan u laten weten.



*Muizen waarbij Shank3 ontbreekt krijgen huidafwijkingen doordat ze zich steeds op dezelfde plek likken*

## Uit de medische literatuur

### Shank3 mutant mice display autistic-like behaviours and striatal dysfunction

*Nature*. 2011 Apr 28;472(7344): 437-42

*Peca J, Feliciano C, Ting JT, Wang W, Wells MF, Venkatraman TN, Lascola CD, Fu Z, Feng G.*

**Link:** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3090611/?tool=pubmed>

### Shank3 gemuteerde muizen vertonen autistisch gedrag en disfunctie van het striatum

Muizen die zo gefokt zijn dat Shank3 ontbreekt blijken zichzelf herhaaldelijk te likken op dezelfde plek waardoor zij huidafwijkingen krijgen. Dit lijkt op dwanggedrag bij mensen. Ook vertoonden deze muizen afwijkend sociaal gedrag, zoals het minder contact maken wanneer zij bij andere muizen geplaatst werden. Verder hadden zij een verminderde signaaloverdracht in een bepaald gebied in de hersenen (striatum). Dit gebied is belangrijk bij het uitvoeren van bewegingen en mogelijk ook bij geheugen en aandacht.

Hoewel een muis niet helemaal te vergelijken is met de mens, is het wel opvallend dat muizen met minder Shank3 vergelijkbaar gedrag vertonen als mensen met een Shank3 deletie, zoals bij het Phelan-McDermid syndroom. Bij dit syndroom vertoont meer dan de helft van de patiënten tekenen van autistisch gedrag. Dit is één van de redenen dat onderzoekers denken dat Shank3 verantwoordelijk is voor de gedragsproblemen bij patiënten met het Phelan-McDermid syndroom.

*Muizen zonder Shank3*

*Dwanggedrag*

*Afwijkend sociaal gedrag*

*Verminderde signaaloverdracht*