

Populärvetenskaplig rapport av forskningsbidrag 38/19

UNIKA – En studie av hjärna, funktion och beteende vid sällsynta genetiska syndrom med intellektuell påverkan

Charlotte Willfors, Med Dr, leg psykolog

Bakgrund och syfte: Personer med sällsynta syndrom har unika behov som är betingade av syndromet. Vid många syndrom förekommer beteenden som ingår som delsymtom vid diagnosen men har stor påverkan på individen. Trots en progressiv utveckling inom genetiken, är beteendefenotyper och dess kopplingar till avvikelser i hjärnan bristfälligt utforskade och beskrivna vid många syndrom, vilket förhindrar möjligheten att erbjuda dessa patienter ett optimalt omhändertagande. Det övergripande syftet med denna studie är att genom ökad kunskap bidra till förbättrad vård och ökade möjligheter till diagnosspecifik behandling för individer med sällsynta diagnoser som ger en intellektuell påverkan.

Metod: Vi har tillämpat en tvärvetenskaplig studiedesign för att ingående kartlägga beteende- och neuronala fenotyper vid sällsynta tillstånd med en känd genetisk orsak. Beteendekarakteriseringen omfattar kognitiva profiler, beteenden, adaptiva funktioner, neuropsykiatriska och psykiatriska svårigheter, livskvalitet och mätning av ögonrörelser. Multimodal hjärnabildning har använts för att studera strukturella och funktionella avvikelser i hjärnan, samt reprogrammering av inducerade pluripotenta stamceller (iPS) för studier av synaptisk funktion och plasticitet i neuron. Målsättningen har varit att bygga ett studieprotokoll och en infrastruktur som kan appliceras på ett stort antal syndrom, där Turners och Williams syndrom (WS) har varit de första att inkluderas i studien. Resultat från mätningar av ögonrörelser som har genomförts på samma grupper, och letts av Johan Lundin Kleberg, redovisas i en separat rapport till stiftelsen. Övergripande ansvar för projektet har professor Ann Nordgren vid Karolinska institutet.

Resultat: Anslaget från Sunnerdahls handikappfond har använts för att samla in och analysera data med fokus på WS. Ett omfattande batteri av beteendedata har samlats in (n=24-50), som har resulterat i två artiklar och ytterligare två är under bearbetning. Resultaten visar att det finns en tydligt förhöjd risk för ångestproblematik associerat med WS i förhållande till normalpopulationen, men att ångest och oro inte drivs av bristande exekutiva funktioner. Däremot är låg IQ och låg ålder riskfaktorer för ångest vid WS. Vidare är diagnosen associerad med specifika profiler av autistiska symtom och social funktion, som skiljer från profiler vid autism och ADHD (bla hög social motivation och låg förmåga till social kognition). Våra resultat visar att autistiska svårigheterna minskar över tid vid WS, i likhet med utvecklingen hos andra grupper med neuropsykiatriska funktionsnedsättningar. I motsats till andra populationer av ungdomar och vuxna där ADOS är det rekommenderade förstahandsvalet vid bedömning av autism, så tyder våra resultat på att ADI-R bättre fångar autistiska svårigheter vid WS.

Magnetkameraundersökningar har genomförts med en mindre grupp individer med WS (n=15) som kommer jämföras med redan insamlad data från kontrollgrupper med intellektuell funktionsnedsättning, autism och ADHD. Insamlingen av hjärnabildningsdata är vid tillfälle för denna rapport precis avslutad och analyser av data är pågående. Fyra deltagare med WS har valts ut, samt fyra matchade kontroller utan genetiska avvikelser, för reprogrammering av iPS-celler. Fibroblaster har framgångsrikt reprogrammerats och differentierats till mogna neuron som har analyserats, och ett manuskript är vid tillfälle för rapportens skrivande under bearbetning.

Konklusion/betydelse: Den i studien genererade kunskapen kommer kunna leda till utvecklandet av konkreta riktlinjer för förbättrat stöd och omhändertagande av personer med WS, och därmed komma diagnosbärare och deras anhöriga till direkt nytta. I samarbete med Göteborgs universitet genomförs inom UNIKA även AI-baserad forskning för att skapa pedagogiska verktyg, baserade på de beteenderesultat som framkommit, vilket på sikt kommer kunna leda till helt nya diagnosspecifika behandlingsmöjligheter. De kommande resultaten från hjärnabildning och neuronala studier med iPS-celler kommer kunna bidra till en förståelse för kopplingen mellan gener, hjärna och beteende som är av vikt inte bara för personer WS, utan för utvecklingsrelaterade tillstånd generellt. Inom ramarna för projektet finns nu ett etablerat team av forskare, en infrastruktur och ett studieprotokoll, som framöver kommer kunna användas för att studera flertalet sällsynta syndrom som ger intellektuell påverkan.

Vetenskapliga publikationer

Willfors, C., Riby, D. M., van der Poll, M., Ekholm, K., Bjorlin, H. A., Kleberg, J. L., & Nordgren, A. (2021). Williams syndrome: on the role of intellectual abilities in anxiety. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *16*(1), 472–472

Kleberg, J., Riby, D., Fawcett, C., Björlin Avdic, H., Frick, M. A., Brocki, K. C., Högström, J., Serlachius, E., Nordgren, A., & **Willfors, C.** (2022). Williams syndrome: reduced orienting to other's eyes in a hypersocial phenotype. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. <https://doi.org/10.1007/s10803-022-05563-6>

Björlin Avdic, H., Kleberg, J., van der Poll, M., Frisé, L., Hutley, M., Sarjanen, M., Nordgren, I., Ekholm, K., Hirschberg, A., Nordgren, A., & **Willfors, C.** (Under review). Cognitive profile in adult women with Turner Syndrome: IQ-split and associations with ADHD and ASD. *Cognitive Neuropsychiatry*.

Presentationer på vetenskapliga konferenser

Willfors C. (2021) Williams syndrome: On the role of intellectual abilities and executive functions in anxiety. SSBP Research Symposium (UK) –*oral*

Willfors C. (2021) UNIKA – a study of behaviour, cognition and brain in rare neurogenetic disorders. Biomedicum-BioClinicum Young Researchers Symposium (Stockholm) –*oral*

Willfors C., et al. (2019) The Cognitive and Neuropsychiatric Profile in Turner Syndrome. SSBP Research Symposium (UK) –*poster*

Annat

Intervju ang UNIKA-studien i Williamspodden - kommer sändas under hösten 2022

Webbinarium med presentation av forskningsresultat från UNIKA-studien för deltagare, patientföreningen och allmänhet anordnat av KI och Centrum för sällsynta diagnoser, Karolinska Sjukhuset - januari 2022

Föreläsning om UNIKA-studien på "Sällsynta dagen" anordnad av Centrum för sällsynta diagnoser, Karolinska Sjukhuset, och Riksförbundet för sällsynta diagnoser – mars 2020

Föreläsningar om UNIKA-studien vid Williamsföreningens årsträffar - maj 2019 & maj 2021

Intervju ang UNIKA-studien i tidningen Medicinsk Vetenskap - jan 2019

Föreläsningar om UNIKA-studien på Ågrenska stiftelsen i Göteborg i samband med deras familjeveckor för WS – 2019, 2020 & 2021