

Inzicht in Noonan syndroom met behulp van de zebravis als model

Lezing tijdens de familiedag, 30 september 2023

Door Dr. Jeroen den Hertog van het Hubrecht Institute werd een lezing gegeven tijdens de familiedag. Dr. Jeroen den Hertog is al vele jaren werkzaam als moleculair ontwikkelingsbioloog bij het Hubrecht Institute. Zijn promotieonderzoek, dat hij in de USA heeft gedaan, ging al over signaal transductiewegen. Je kunt dus wel stellen dat Dr. Jeroen den Hertog echt een kennisexpert is op het gebied van signaal transductiewegen.

Het Noonan syndroom wordt veroorzaakt door een kleine verandering in een bepaald gen. Dat gen is betrokken bij de zogenoemde signaal transductiewegen. Zoals we weten zijn er inmiddels een aantal genen bekend waarin een verandering (of anders gezegd een mutatie) kan leiden tot het Noonan syndroom en dus ook betrokken zijn bij deze signaal transductiewegen. Deze signaal transductiewegen worden ook wel de RAS/MASPK pathways genoemd.

Het Noonan syndroom is een autosomaal dominant overerfbare aandoening. Dit betekent dat wanneer iemand het Noonan syndroom heeft, 50% kans bestaat dat hij/zij het overdraagt aan zijn of haar kinderen. Dit is 1 mogelijkheid om het Noonan syndroom te krijgen. Ook kan er een zogeheten denovo mutatie ontstaan waardoor het Noonan syndroom wordt veroorzaakt. Deze denovo mutatie ontstaat in de geslachtscellen en wordt zo overgedragen aan het nieuw ontstane embryo. Ook is er een hele kleine kans dat er zo'n mutatie ontstaat wanneer een embryo zich ontwikkelt in het eerste beginstadium, dus wanneer een embryo 2 of 4 cellen bevat. In een deel van je cellen draag je dan de mutatie die het Noonan syndroom veroorzaakt en in een deel van je cellen niet. Dit wordt mozaïsche genoemd en is uiterst zeldzaam.

Maar waarom de zebravis als model voor het Noonan syndroom? Wij lijken toch helemaal niet op een zebravis? Dus toch meer dan wij denken. Een zebravis is een gewerveld dier met complexe organen, net zoals de mens. En het PTPN11 gen, ook wel SHP2 genoemd, van ons als mensen komt voor een heel groot deel overheen met die van de zebravis. Onder andere hierdoor is de zebravis een goed model om onderzoeken mee te doen met betrekking tot het Noonan Syndroom. Maar er is meer waardoor het aantrekkelijk is om de zebravis als model hiervoor te gebruiken. Zo groeien of ontwikkelen de embryo's erg snel, zijn ze transparant en zijn er veel en snel nakomelingen. Dat stelt de onderzoekers in staat om ze goed te kunnen volgen. Ook ontwikkelt het embryo zich buiten de moeder wat het makkelijk maakt om ze goed te kunnen volgen. Tijdens de presentatie werden mooie filmpjes getoond over deze ontwikkeling van de embryo's. Ook werden nog de volgende voordelen van de zebravis als model genoemd: zo zijn ze makkelijk verkrijgbaar, zijn er dus veel nakomelingen en is hun hele genoom bekend.

Er bestaat een technologie, die wordt de CRISPR/CAS9 technologie genoemd. Deze technologie stellen onderzoekers in staat om een mutatie (DNA-verandering) aan te brengen in een gen. Dit wordt in onderzoeken gedaan om zo meer te weten te komen over bijvoorbeeld het Noonan

syndroom, deze technologie is nog niet zo ver dat dit ook bij mensen gedaan kan worden. Ook is dit niet ethisch verantwoord.

Wanneer ze bij een 1-cellig zebravis embryo een mutatie wordt aangebracht, met de CRISPR/CAS9 technologie, in het PTPN11 gen, zien zij bij de zebravis dezelfde afwijkingen die ook bij de mens gezien worden. Zo heeft de zebravis ook uiteen staande ogen, minder lengte groei en ook hartafwijkingen. Ook wordt er gezien dat de zebravis afwijkende bloedwaardes heeft. Er worden meer witte bloedcellen (macrofagen/neutrofielen) gezien als ook meer bloed stamcellen. Doordat de zebravis dezelfde symptomen vertoont die wij als mensen kennen kan er veel geleerd worden hiervan. Ook het effect van medicijnen op de symptomen kan zo goed getest worden. Zo zijn ze er per toeval achter gekomen dat een simpele ontstekingsremmer (zoals dexamethason) een groot effect kunnen hebben op bloed stamcellen. Er zijn gevallen bekend waarbij net geboren kinderen leukemie ontwikkelen die misschien wel behandeld kunnen worden met een ontstekingsremmer in plaats van andere zware medicijnen.

Wat ook vaak gezien wordt is dat het lymfevatenstelsel bij patiënten met het Noonan syndroom niet goed wordt aangelegd. Het blijkt dat het gen SPH2 (oftewel PTPN11) een belangrijke rol speelt bij de aanleg van dit lymfevatenstelsel. Hiervoor is meer onderzoek nodig waarbij ook weer de zebravis als model gebruikt kan worden.

Het is duidelijk dat er al veel onderzoek gedaan is bij het Noonan syndroom, maar ook dat er nog veel onderzoek nodig is. Steeds vaker worden er medicijnen ontdekt die van invloed zouden kunnen zijn op de symptomen die patiënten met het Noonan syndroom hebben. Belangrijk dus om deze onderzoeken voor te zetten. Het Noonan syndroom is niet te genezen, maar het zou wel heel fijn zijn wanneer de symptomen beperkt kunnen worden met medicijnen. Jeroen den Hertog blijft zich inzetten om deze onderzoeken te kunnen doen in de hoop in de toekomst bij te kunnen dragen in de behandeling van patiënten met het Noonan Syndroom.

Er zijn veel vragen die gesteld werden na de lezing:

Is er uit uw onderzoek ook duidelijk geworden dat orgaansystemen 'op hol kunnen slaan' of extreem kunnen gaan reageren/functioneren door een trigger als bijvoorbeeld een heftige infectie?

We weten dat door een mutatie in één van de genen die betrokken zijn in de RAS/MASPK pathway het signaal daardoor versterkt aan staat. Oftewel wanneer dit signaalpad een signaal ontvangt om aan te gaan kan het effect daarvan versterkt zijn. Het is interessant om te onderzoeken of triggers zoals een bacterie inderdaad zulke extreme/versterkte reacties in het lijf van patiënten met het Noonan syndroom kan bewerkstelligen.

Bij CRISPR/CAS9 knip je een stukje van het gen weg om er andere informatie aan toe te voegen. Is dit op termijn ook een optie om Noonan Syndroom te voorkomen?

Bij mensen kan dit nog niet. Iedere cel heeft hetzelfde DNA, dus dan moet je dit bij iedere cel doen. Dit mag niet. Het zou in de geslachtscellen kunnen zodat er geen nageslacht wordt geboren met Noonan Syndroom maar ook dit is nog verboden. Bij spierziektes zou het kunnen omdat je dan gericht kunt werken in de spieren in plaats van elke cel in je lichaam. Dit zal niet haalbaar zijn voor het Noonan syndroom.

Zijn er medicijnen die de symptomen kunnen verminderen?

Er zijn ingrijpende medicijnen die ook grote nadelen kunnen hebben. Soms is er echt alleen voordeel in heel ernstige gevallen. Er wordt onderzoek gedaan naar het gebruik van trametenib bij pasgeborenen die ernstige problemen hebben.

Geeft een hogere leeftijd van de vader een grotere kans op Noonan syndroom?

Er zijn een aantal onderzoeken geweest die dat wel hebben uitgewezen, dus ja dat kan. Dit komt omdat oudere mannen vaker mutaties bij zich dragen in de geslachtscellen. Spermacellen worden snel en veel geproduceerd, daardoor wordt er in de onderzoeken gezien dat wanneer zich bij 1 spermacel zo'n mutatie heeft ontwikkeld er al snel veel van deze zaadcellen zijn ontstaan. Daardoor neemt ook de kans toe op een nakomeling met zo'n mutatie of te wel een kind met het Noonan syndroom. Er zijn onderzoeken die laten zien dat het risico 4 tot 6 keer verhoogd is ten opzichte van jonge vaders.

Is het mogelijk om een prenatale test te doen net als voor downsyndroom?

Dat kan als het Noonan syndroom in de familie voorkomt. Ook wanneer er een verdenking is dat het ongeboren kindje het Noonan syndroom heeft kan er DNA-onderzoek gedaan worden. Het wordt nog niet aangeboden zoals bij het Down syndroom in een NIPT test bijvoorbeeld.

Komt het Noonan syndroom alleen bij mensen voor?

Dat is onbekend.

Anniek Duursma

bestuurslid