



De rol van twee genen in cva's en aneurysma's van de aorta

| Dr. Jean-Marie Segers, medisch journalist

Twee wetenschappers van de Universiteit Antwerpen, Dorien Scheppers en Marije Meuwissen, onderzoeken momenteel de rol van mutaties van een specifiek collageentype in het ontstaan van intracraniale en thoracale aneurysma's. Dit onderzoek gebeurt op zebrafissen, waarvan de vasculaire anatomie en de moleculaire mechanismen die tot vaatontwikkeling leiden veel gelijkenissen vertonen met die van de mens.

Intracraniale aneurysma's zijn gelocaliseerde dilataties van slagaders, veroorzaakt door verzwakkingen van de endotheliale vaatwand. Bij personen boven de 30 jaar bedraagt de prevalentie tussen de 2 en 6%. De meesten blijven gelukkig asymptomatisch, maar in 2% van de gevallen zou het tot een ruptuur en subarachnoïdale¹ bloeding komen, met fatale gevolgen in 30% van de gevallen. Risicofactoren voor deze pathologie zijn arteriële hypertensie, alcoholabusus en neurologische trauma's. Maar daarnaast is een familiale voorgeschiedenis een belangrijke predictor voor het ontstaan van intracraniale aneurysma's. Genetische factoren spelen hier dus een grote rol. In enkele gevallen werden reeds pathogene varianten van collageengenen ontdekt, maar een systematische investigatie werd nog niet uitgevoerd.

Thoracale aneurysma's van de aorta en dissectie zijn een andere vorm van deze pathologie, met risico op plotselinge ruptuur en mortaliteit die tot 50% oploopt. Tot op heden werden meer dan

37 genen geassocieerd met de ontwikkeling van deze aneurysma's. Vier van hen behoren tot de collageenfamilie.

Collagenen

Basale membranen zijn gespecialiseerde extracellulaire matrixstructuren die aan de grondslag liggen van epitheel- en endotheelcellen die zowel voor spier- als zenuwcellen een ondersteunende rol vervullen. Belangrijke componenten van basale membranen zijn type IV collageenen, die door drie paar genen worden gecodeerd. Hieronder zijn de genen COL4A1 en COL4A2 de belangrijkste. Ze komen immers in alle basale membranen voor.

Mutaties van COL4A1 en COL4A2 werden oorspronkelijk beschreven als genetische oorzaken voor erfelijke porencefalie, een zeldzame malformatie van de hersenen, gekenmerkt door een intracerebrale met vocht gevulde cyste of holte, vaak het gevolg van een vroege intracerebrale bloeding, maar het klinische spectrum van afwijkingen die met deze genetische afwijkingen gepaard gaat wordt mettertijd

¹ Subarachnoïdaal: ruimte tussen de binnenste en middelste lagen van de hersenvliezen, de membranen die de hersenen bedekken

Varianten van de COL4A2- en COL4A1- genen worden verondersteld de basis te vormen voor de ontwikkeling van intracraniale en thoracale aneurysmata.



groter. Deze pathologieën hebben betrekking tot verschillende systemen, met variabele expressie en penetrantie. Fenotypes behelzen zowel oftalmologische als neurologische en nefrologische afwijkingen, pulmonaire hypertensie, hartritme-stoornissen en myopathie.

Varianten van COL4A1 werden geïdentificeerd bij thoracale aneurysma's van het Marfansyndroom. Vorige en huidige onderzoeken suggereren dat pathogene mutaties in beide genen aan de basis kunnen liggen van de ontwikkeling van intracraniale en thoracale aneurysma's.

Zebravissen

Sinds enkele jaren is de zebravis in de aandacht gekomen als een belangrijk gewerveld dierenmodel voor de studie van vasculaire ontwikkeling. Dat komt door de grote gelijkenis van de anatomie en de moleculaire mechanismen van het zich ontwikkelende vasculaire stelsel tussen de zebravis en de mens. Zo vormen zebravissen een efficiënt model voor cerebrovasculaire pathologieën en voor afwijkingen die gerelateerd zijn met de basale membraan. Embryo's van zebravissen ontwikkelen zich uitwendig, waardoor ze makkelijk bereikbaar zijn voor manipulatie en beeldvorming. Aangezien ze tijdens hun eerste levensdagen doorschijnend zijn, is met fluorescentie optische beeldvorming mogelijk van de zich ontwikkelende bloedvaten.

Doel van de studie

COL4A1 en COL4A2 worden in diagnostiek onderzocht bij patiënten met intracraniale aneurysma's en subarachnoïdale bloedingen, bij babies en kinderen met intracraniale bloedingen en porencephalie en bij patiënten met thoracale aneurysma's. In deze laatste groep lijken COL4A1 en COL4A2-varianten niet een belangrijke oorzaak van de aandoening te zijn, maar kunnen ze mogelijk de ernst van het ziektebeeld beïnvloeden. Bij diagnostisch onderzoek van COL4A1 en COL4A2 worden regelmatig varianten van nog onbekende betekenis (VUS of variants of unknown significance) geïdentificeerd. Ook is het mechanisme van pathogene varianten dat leidt tot het ziektebeeld nog niet volledig opgehelderd.

Volgens de huidige data blijkt dat de zebravis een beloftevol model is voor de studie van de

gevolgen van COL4A1 en COL4A2 varianten. Het recent ontwikkelde zebravis model heeft verschillende potentiële toepassingen. Vooreerst kunnen COL4A1/2-varianten met onzekere betekenis (VUS) onderzocht worden. Dit heeft rechtstreekse impact hebben op de behandeling van de patiënt, omdat dit leidt tot een betere risicoanalyse en screening van familieleden die een risico lopen.

Vervolgens leidt de functionele assay tot verder onderzoek over de rol van COL4A1/2-varianten als mogelijke fenotypische beïnvloeding van thoracale aneurysma's. Ten slotte maakt het model verdere studies mogelijk over de pathogene mechanismen die betrekking hebben op onderliggende COL4A1/2 mutaties. Dat kan er toe bijdragen dat in de toekomst potentiële therapeutische strategieën tot stand komen.

Meerjarenplan

Dr. Marije Meuwissen deed tijdens haar PhD al onderzoek naar hersenbloedingen bij neonaten, leidend tot porencephalie, waarbij ze het fenotype van COL4A1-varianten verder uitbreidde en in 2012 voor het eerst COL4A2-varianten beschreef geassocieerd met porencephalie. Toen viel ook al een verband met cerebrale aneurysma's op. Sinds haar start als klinisch geneticus in het UZA zet ze haar wetenschappelijk onderzoek naar genetische oorzaken van hersenbloedvataandoeningen bij kinderen en volwassenen voort. In 2021 werd gestart met het onderzoek van COL4A1/2-varianten in zebravismodellen. Gezien de complexiteit van deze pathologie en het onderliggende mechanisme wordt verwacht dat het onderzoek nog een aantal jaren in beslag zal nemen, maar tegen het einde van 2022 zullen de eerste zebravismodellen ontwikkeld zijn.

Dit wetenschappelijk onderzoek wordt financieel ondersteund door het Fonds voor Cardiologie. ■



Dr. Marije Meuwissen en
Dr. Dorien Schepers

Twee gedreven wetenschappers

| Dr. Jean-Marie Segers, medisch journalist

Vanuit haar functie als klinisch geneticus ziet Dr. Marije Meuwissen patiënten met pathologieën die de focus zijn van het onderzoek over bloedvatafwijkingen. Ze is verantwoordelijk voor de genetische onderzoeken bij patiënten, zowel in diagnostiek als in wetenschappelijk verband. Dit heeft als belangrijk voordeel dat een directe link bestaat tussen de uitkomsten van dit onderzoek en de kliniek. Als postdoctoraal onderzoeker gebruikt Dr. Dorien Schepers zebra-vismodellen om cardiovasculaire aandoeningen zoals aneurysma's en aritmieën te bestuderen. Samen begeleiden ze een doctoraatsstudent en ontwikkelden ze de methodologie voor het bestuderen van de pathogeniciteit van COL4A1/2-varianten.

ONS HART Wat is jullie persoonlijke motivatie om in de research werkzaam te zijn?

→ **D. Schepers.** Tijdens mijn studies Biochemie aan de Universiteit Antwerpen, ben ik zeer gefascineerd geraakt door DNA. Het verwondert me keer op keer hoe zo iets kleins zoals een verandering in je DNA, zulke drastische gevolgen kan hebben. Maar wat ik het meest inspirerend vind aan mijn onderzoek is dat ik patiënten kan helpen. Ook al is er misschien niet onmiddellijk een behandeling voorhanden, voor mensen met een erfelijke aandoening is het vaak een hele opluchting eindelijk te weten wat precies de oorzaak is van hun ziekte. Doordat mijn onderzoek zo fundamenteel is, moet er vaak nog een lange weg worden afgelegd vooraleer een behandeling beschikbaar is, maar het vormt er wel de basis voor. Daarom vind ik dit onderzoek zo belangrijk, want andere wetenschappers kunnen er verder op bouwen.

→ **M. Meuwissen.** Altijdens mijn geneeskundestudie was ik gefascineerd door genetica, waardoor het vanzelfsprekend

was dat ik er mijn medische specialisatie van maakte. Als klinisch geneticus ben ik continu bezig met het vinden van een verklaring voor een ontwikkelingsachterstand of aangeboren (hersenen) afwijkingen bij patiënten. Met de huidige genetische onderzoekstechnieken wordt het steeds gemakkelijker om deze verklaring op te sporen. Dit is klinisch van groot belang voor patiënten en hun familieleden, aangezien je ze een verklaring kan bieden, maar ook omdat dit de mogelijkheid schept om familieleden gericht te testen op de aandoening of om onderzoek te doen in een eventuele volgende zwangerschap. Wat mij vervolgens als wetenschapper interesseert is het onderliggende ziektemechanisme, dus hoe een genetische variant uiteindelijk tot het ziektebeeld leidt. Dit is een zeer interessante en complexe puzzel, waarbij het erg inspirerend is om samen met anderen te zoeken hoe we een stapje verder kunnen raken. Enkel wanneer we het ziektemechanisme begrijpen, kan naar een mogelijke behandeling worden gezocht. Het schept veel voldoening om

“Alleen als we de ziekte begrijpen, kunnen we een behandeling zoeken.”

als arts-onderzoeker te proberen bij te dragen aan dit proces.

O.H. Welke zijn jullie plannen naar de toekomst toe?

→ **D. Schepers.** In ‘de geneticawereld’ is het de laatste jaren relatief eenvoudig geworden om genetische veranderingen op te sporen. Maar niet elke genetische variant leidt tot een ziekte of erfelijke aandoening. De uitdaging nu is om pathogene varianten te onderscheiden van niet-pathogene. Daarom breng ik via genoom editing technieken zoals CRISPR/Cas9 deze genetische varianten in het DNA van zebrovissen. Zebrovissen zijn tijdens de eerste dagen van hun leven doorzichtig waardoor we makkelijk kunnen zien wat er precies in hun lichaam aan de hand is zonder dat hiervoor ingewikkelde operaties moeten worden uitgevoerd. Ik hoop in de toekomst dus een onderzoeksgroep uit te bouwen die mogelijke pathogene genetische varianten voor verschillende erfelijke aandoeningen gaat onderzoeken in zebrovissen. Op deze manier wil ik patiënten nog beter kunnen helpen.

→ **M. Meuwissen.** Ik hoop verder bij te dragen aan het identificeren van nieuwe genetische oorzaken van hersenbloedvataandoeningen en het verder bestuderen van de betrokken ziektemechanismen. Daarnaast verricht ik ook onderzoek naar genetische oorzaken van *cerebrale parese* (hersenvlamming). Nog niet zo lang geleden ging men er van uit dat cerebrale parese¹ voornamelijk wordt veroorzaakt door zuurstofgebrek bij de geboorte. Dit blijkt echter maar bij een klein deel van de patiënten een rol te spelen, terwijl er, nu de onderzoeksmogelijkheden toenemen, steeds vaker genetische oorzaken worden aangetoond. Ook verricht ik onderzoek naar genetische oorzaken van corticale malformaties, specifieke ontwikkelingsstoornissen van de hersenen. Verder doe je wetenschappelijk onderzoek nooit alleen. Ik hoop dan ook mooie samenwerkingsverbanden te behouden en verder uit te bouwen.

O.H. Blijft er dan nog wat tijd over voor andere activiteiten?

→ **D. Schepers.** Mijn grote hobby is dansen. Zowel jazzdans als klassiek ballet, moderne dans en hip hop zijn een echte uitlaatklep. Met twee kleine kindjes die thuis rondlopen, blijft er tegenwoordig niet meer zo veel tijd over om te dansen, maar naast wetenschap blijft het mijn tweede grote passie. Verder engageer ik me ook graag voor wetenschapscommunicatie. Ik denk dat het belangrijk is dat we als onderzoekers af geraken van het cliché van de wetenschapper die in zijn ivoren toren, helemaal alleen onderzoek zit te doen en geen inmenging dult. Daarom is het belangrijk dat wetenschappers hun onderzoek op een duidelijke en aantrekkelijke manier naar buiten kunnen brengen.

→ **M. Meuwissen.** Vanaf jonge leeftijd is mijn grote hobby muziek. Als kind en tiener speelde ik klarinet, waarbij ik als solist meedeed aan regionale en nationale wedstrijden. Ik overwoog een studie aan het conservatorium, maar koos toch voor geneeskunde. Tijdens mijn medische specialisatie stopte ik met spelen, maar sinds 2017 ben ik herbegonnen. Inmiddels speel ik weer klarinet bij een orkest en heb ik, samen met enkele muzikanten uit het orkest, een klarinetensemble genaamd Fermata opgericht. Muziek is een mooie uitlaatklep om gedachten volledig los te laten ... ■

¹ cerebrale parese: een over het algemeen krampachtige aandoening van het zenuwstelsel en het spierstelsel die bij kinderen voorkomt.