



Neurofibromatose type 2; Contact met de buren.

Door Dr. Thijs Koorman, onderzoeker in Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School in Boston, Amerika.

Wist u dat Neurofibromatose type 2 (NF2) bij de mens alleen in de zenuwcellen voorkomt, maar dat het in de muis in elk type cel onderzocht kan worden? Een feitje dat de doorbraak betekende in het wetenschappelijk onderzoek naar dit type kanker. De Nederlander Thijs Koorman is één van de onderzoekers die wereldwijd elke dag een stapje dichterbij komt in het begrijpen van NF2. In dit artikel van zijn hand vertelt hij hoe hij dat doet.

Neurofibromatose is een groep van erfelijke ziekten. De groep is onder te verdelen in NF1, NF2, schwannomatose en het Legi-ussyndroom. Over de gehele wereld wordt onderzoek verricht naar deze aandoeningen. Het doel is om de ziekten beter te leren begrijpen en daardoor uiteindelijk succesvoller te behandelen. Er wordt zogenoemd “fundamenteel” onderzoek verricht om de ziekte goed in kaart te krijgen en deze vervolgens “translationeel”, dat betekent met behandelingen, te toetsen. Vergelijk het met de bouw van een huis. Er zijn goede fundamenten nodig om een huis stevig neer te zetten.

Momenteel ben ik als Postdoctoraal onderzoeker werkzaam in het laboratorium van professor Andrea McClatchey in Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School in Boston. Onder haar toezien wordt het NF2 gen onderzocht. Haar lab is gespecialiseerd in de moleculaire kant van het gen, met name in het bijbehorende eiwitproduct met de naam Merlin. Prof. McClatchey heeft 20 jaar geleden als eerste het NF2 gen kunnen uitschakelen in de muis en tot op de dag van vandaag wordt dit type muis gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek naar NF2. Niet alleen door ons, maar ook door laboratoria en samenwerkende onderzoeksgroepen over de hele wereld.



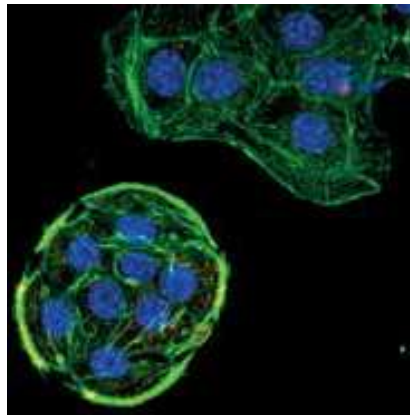
U vraagt zich wellicht af wat de ontdekkingen van ons laboratorium zijn. Ten eerste blijkt in de muis het uitschakelen van NF2 een sterker effect te hebben dan bij de mens. Muizen zonder het NF2 gen ontwikkelen tumoren in meerdere cellen en organen. Bij de mens gebeurt dit alleen in de hersenzenuwen. Uiteindelijk zijn van deze tumoren in de muis cellen verzameld en geïsoleerd. Deze kunnen wij kweken en bestuderen in het laboratorium. Uit onderzoek en de vergelijking met gezonde cellen bleek dat het eiwit Merlin een hele specifieke en unieke rol heeft.

De werking van het eiwit Merlin leent zich goed voor een vergelijking. De mens bestaat uit miljoenen cellen die strak gecoördineerd met elkaar samenleven en -werken. Wij hebben organen, en organen bestaan uit groepjes cellen die we weefsels noemen. Vergelijkbaar met een buurt in een dorp

of stad, waarin de huizen de cellen zijn. Cellen communiceren met elkaar, net als wij doen met onze burens. Als de buurman zijn muziek te hard aan heeft staan of midden in de nacht begint te klussen, dan kloppen wij aan om te vragen of het iets zachter mag. Cellen doen hetzelfde, ze corrigeren elkaar, alleen niet op geluid maar op aantal. Cellen vermeerderen in aantal door te delen. Gezonde cellen hebben verschillende soorten "antennes", één daarvan genaamd de epidermale groei receptoren, zitten aan de bovenzijde en voelen hiermee aan of ze moeten stoppen of doorgaan met delen. Het NF2 eiwit Merlin organiseert deze antennes. Het eiwit gaat bovenin de cellen zitten, zeg maar op de zolder van het huis, bouwt de antennes op en controleert of ze goed staan. Cellen zonder het eiwit Merlin hebben deze antennes niet op de juiste plek. De antennes zijn niet georganiseerd en het belangrijkste: ze worden niet meer uitgeschakeld. Cellen zonder Merlin blijven met elkaar communiceren en kunnen niet stoppen met delen. Met als gevolg dat er geen controle meer is in de buurt en deze volgebouwd wordt met huizen en flatgebouwen. Een NF2-tumor kan ontstaan door ongecontroleerde of ongeremde celgroei, dit is exact wat cellen zonder Merlin doen.

In ons lab proberen we te begrijpen hoe cellen met en zonder Merlin met elkaar communiceren en wat daar de gevolgen van zijn. Hiervoor gebruiken we geavanceerde technieken in het laboratorium. Eén daarvan is microscopie. Hierbij kijken we met een vergroting naar het gedrag van cellen, met of zonder Merlin. Sterker nog, we kunnen de onderdelen in de cellen zelfs "inkleuren" en zo volgen. Door de eiwitten een kleur te geven kunnen we ze ook heel nauwkeurig bestuderen.

Op de afbeelding die gemaakt is met de microscoop ziet u aan de bovenzijde gezonde cellen met in het groen het dak (het cytoskelet in de cel) en in het rood de



In het figuur zien we twee groepen met cellen. De bovenste groep met, en de onderste groep zonder Merlin. In het groen zien we het dak, wat wij het cytoskelet noemen, en in het rood de antennes (de eerder genoemde epidermale groei receptor). Afbeelding genomen door Dr. C. Chiasson-Mackenzie; McClatchey laboratorium.

antennes (de eerdergenoemde epidermale groei receptoren). Aan de onderzijde missen de cellen het NF2-gen en dus Merlin. In het groen kunnen we goed zien dat het dak van de cellen anders is opgebouwd en dat er meer antennes aanwezig zijn. Ons laboratorium heeft o.a. gevonden dat een gevolg van dit is dat deze cellen zonder Merlin sneller delen dan gezonde cellen en hun richtingsgevoel verliezen. Wat in de muis grote gevolgen heeft voor het opbouwen van weefsels, of zelfs organen.

Het onderzoek in ons laboratorium draagt bij aan het algehele fundamentele begrip van het Neurofibromatose type 2 gen en het eiwit Merlin. De afgelopen jaren zijn er belangrijke ontdekkingen gedaan die ons nieuwe inzichten hebben gegeven in het begrijpen van deze aandoening. Deze ontdekkingen brengen ons stapje voor stapje dichterbij een mogelijke behandeling.

