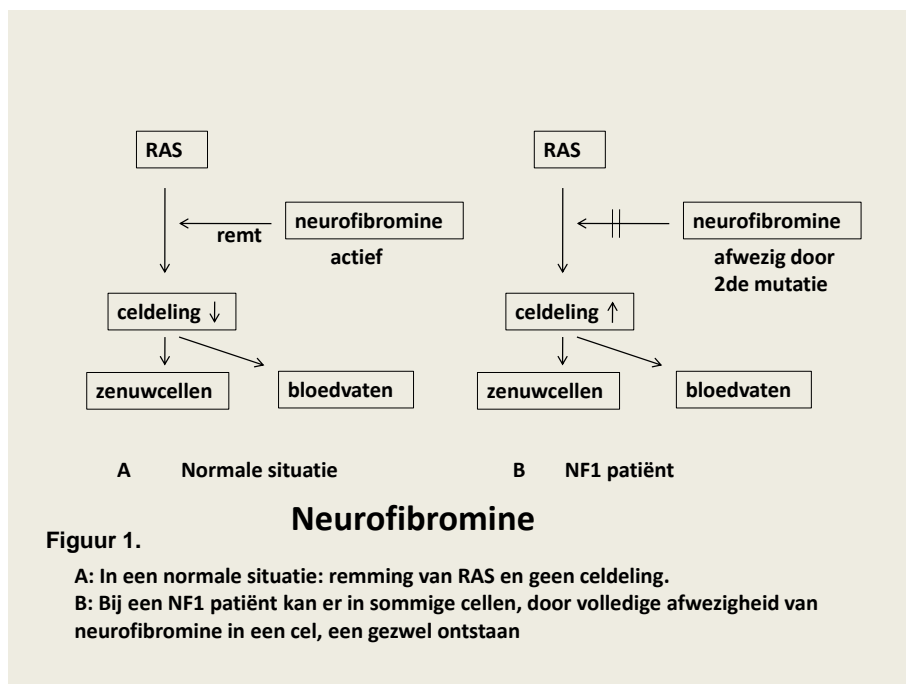


## Bloedvatafwijkingen bij NF1

Neurofibromatose type I (NF1) is een erfelijke aandoening, die voorkomt bij 1: 2600 mensen en wordt veroorzaakt door DNA veranderingen (mutaties) in het NF1 tumoronderdrukkend gen (tumor-suppressor gen). Het NF1-gen codeert voor een groot eiwit dat bestaat uit 2818 aminozuren en 'Neurofibromine' wordt genoemd. Het functioneert als een remmer van celdeling doordat het de werking van Ras activiteit tegen gaat. Ras (p21-ras) is een ander type eiwit dat celdeling stimuleert. Men noemt het ook wel een oncogen.

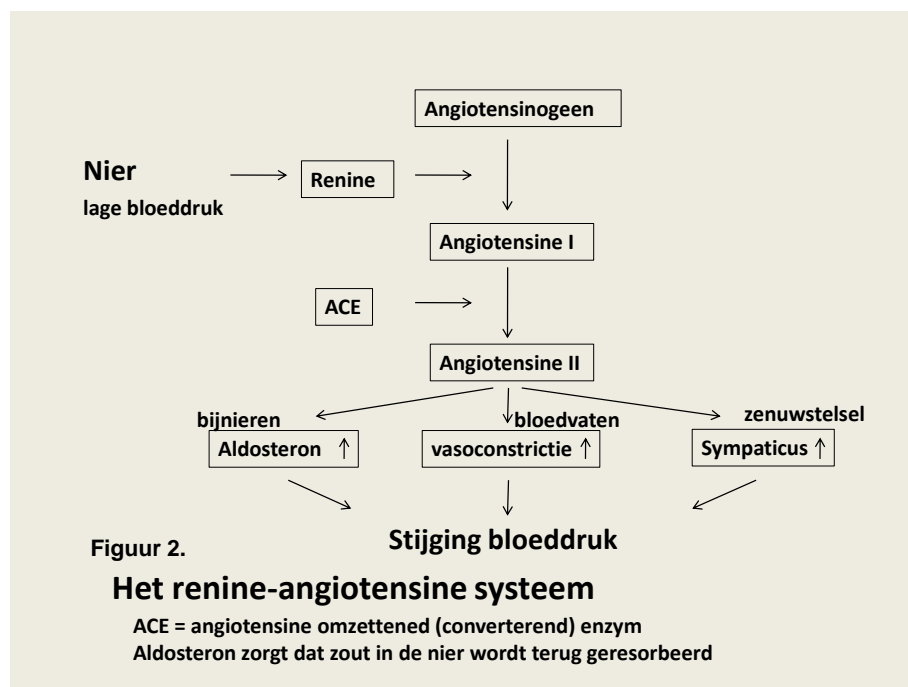
In iedere cel van het lichaam zijn twee NF1 genen aanwezig, waarbij een oorspronkelijk van de lijn van de vader en een van de lijn van de moeder afkomstig is. Bij NF1 patiënten zal er pas een gezwelletje ontstaan al behalve het gemuteerde gen, dat verantwoordelijk is voor de aanleg, ook het normale gen een mutatie krijgt. Dit gebeurt meestal door een kleine beschadiging. Slechts bij een beperkt aantal celtypen komt het NF1 gen tot uiting. We kunnen dus alleen op enkele speciale plaatsen, waar beide genen zijn uitgeschakeld, gezwellletjes verwachten. Dit geeft het kenmerkende ziektebeeld.

In een experimenteel muis model, is verlies van beide kopieën van het NF1 gen in de cellen van Schwann (de cellen die rondom zenuwcellen zitten) voldoende om tumorgroei te veroorzaken. De tumorgroei begint in Schwann cellen, maar andere typen cellen raken hierbij betrokken, zodat het typische beeld van neurofibromen ontstaat. Neurofibromen zijn goedaardige gezwellen, die bestaan uit een mengsel van cellen van Schwann, fibroblasten en mestcellen.



Proeven met transgene muizen hebben ook de werking van neurofibromine in cellen van bloedvaten aangetoond. RAS heeft een delende functie in de cellen van bloedvaten en met name endotheel cellen (binnenbekleding van het bloedvat) en gladde spiercellen in de bloedvatwand. Vooraf gaat meestal een kleine beschadiging van het endotheel. Als RAS niet wordt afgeremd, gaan deze cellen delen en ze kunnen door hun massa-effect het bloedvat afsluiten. Het mechanisme staat afgebeeld in Figuur 1.

De slagaderen ofwel arteriën die bloed naar de nier toe voeren, vertonen bij NF1 vaak gezwelletjes in de wand. Hierdoor ontstaat vernauwing in de nierarterie, waardoor er minder bloed naar de nier toe vloeit en er een lage bloeddruk in de nier ontstaat. De nier reageert hierop door het hormoon 'renine' te maken en in de bloedbaan uit te scheiden. In de bloedbaan wordt onder invloed van renine vanuit een voorloper-eiwit 'angiotensinogeen' een eiwit gevormd dat de bloeddruk verhoogd en angiotensine wordt genoemd. De stappen die hiervoor nodig zijn, staan afgebeeld in **Figuur 2**.



Uiteindelijk zal de bijnierschors met een verhoogd aldosteron reageren, de bloedvaten met vernauwing en het sympathische zenuwstelsel met activatie. Het resultaat is verhoogde bloeddruk. Het mechanisme, waarbij gezwelletjes in bloedvaten ontstaan, is door middel van onderzoek met muizen voor een deel opgehelderd. Hierdoor is er vertrouwen dat er, binnen afzienbare tijd, doeltreffende therapie beschikbaar komt. Door de aanleg voor hoge bloeddruk is het nodig om bij NF1 patiënten periodiek de bloeddruk te meten.

**Een bijdrage van Prof. Dr. K. Lips uit de Nieuwsflits van 2009 nummer 3**