

## Paper of the month, Mai 2019

### Activating Mutations of RRAS2 Are a Rare Cause of Noonan Syndrome

Am J Hum Genet. 2019 May 13. pii: S0002-9297(19)30161-2. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.04.013. [Epub ahead of print]

Capri Y, Flex E, Krumbach OHF, Carpentieri G, Cecchetti S, Lißewski C, Rezaei Adariani S, Schanze D, Brinkmann J, Piard J, Pantaleoni F, Lepri FR, Goh ES, Chong K, Stieglitz E, Meyer J, Kuechler A, Bramswig NC, Sacharow S, Strullu M, Vial Y, Vignal C, Kensah G, Cuturilo G, Kazemineh Jasemi NS, Dvorsky R, Monaghan KG, Vincent LM, Cavé H, Verloes A, Ahmadian MR, Tartaglia M, Zenker M.

---

Das Noonan-Syndrom ist mit einer Prävalenz von etwa 1:3000 die häufigste Erkrankung aus der Gruppe der sog. RASopathien und eine der häufigsten monogenen Erkrankungen überhaupt. Herzfehler, Wachstums- und Entwicklungsstörungen sind die führenden klinischen Symptome. Die molekulare Grundlage der RASopathien ist eine aktivierte /fehlregulierte Signalübertragung in Zellen aufgrund von Mutationen in Komponenten oder Regulatoren des RAS-MAPK-Signalwegs. Für das Noonan-Syndrom sind bereits mehrere Gene bekannt. Dennoch bleibt bislang die genetische Ursache bei einem Teil der Betroffenen (10-20%) immer noch unklar.

In dieser Arbeit, entstanden im Rahmen des BMBF-geförderten Verbundes Rasopathie-Forschung (GeNeRARE), wird erstmals gezeigt, dass spezifische Mutationen im RRAS2-Gen ein Noonan-Syndrom verursachen können. Durch Exom-Sequenzierung oder gezielte genetische Testung wurden in sechs Familien mit vorher ungeklärtem Noonan-Syndrom Varianten im RRAS2-Gen identifiziert. RRAS2 ist ein Mitglied der RAS-Familie. RAS-Moleküle haben die Funktion eines „molekularen Schalters“, indem sie zwischen einer aktiven und inaktiven Konformation wechseln können. Die genaue Bedeutung von RRAS2 in der Signalübertragung war bisher aber unklar. Die bei Patienten mit Noonan-Syndrom beobachteten Varianten betreffen Positionen, die entscheidend für die Regulierung des Aktivierungszustands sind. Die funktionellen Auswirkungen der Mutationen wurden detailliert untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Mutationen eine gesteigerte Aktivität des RAS-MAPK-Signalwegs in Zellen bewirken. Der Grad der Aktivierung für verschiedene Mutationen ist unterschiedlich und scheint mit dem Schweregrad der Erkrankung zu korrelieren. Weitere funktionelle Analysen gaben Hinweise auf Mechanismen, durch welche die Fehlregulation von RRAS2 Zellfunktionen und -eigenschaften verändert.

Die Arbeit etabliert RRAS2 als neues Gen für Noonan-Syndrom und trägt somit bei, die Möglichkeiten der genetischen Diagnostik bei RASopathien weiter zu verbessern. Allerdings scheint RRAS2 nur für einen sehr geringen Anteil der Fälle von Noonan-Syndrom (<1%) verantwortlich zu sein. Die Forschungsergebnisse tragen weiter zum Verständnis der Funktion von RRAS2 und der komplexen Regulation der RAS-MAPK-Signalkaskade bei.

---

Kommentar von: Prof. Dr. Martin Zenker, [martin.zenker@med.ovgu.de](mailto:martin.zenker@med.ovgu.de)

## Paper of the month, May 2019

### Activating Mutations of RRAS2 Are a Rare Cause of Noonan Syndrome

Am J Hum Genet. 2019 May 13. pii: S0002-9297(19)30161-2. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.04.013. [Epub ahead of print]

Capri Y, Flex E, Krumbach OHF, Carpentieri G, Cecchetti S, Lißewski C, Rezaei Adariani S, Schanze D, Brinkmann J, Piard J, Pantaleoni F, Lepri FR, Goh ES, Chong K, Stieglitz E, Meyer J, Kuechler A, Bramswig NC, Sacharow S, Strullu M, Vial Y, Vignal C, Kensah G, Cuturilo G, Kazemineh Jasemi NS, Dvorsky R, Monaghan KG, Vincent LM, Cavé H, Verloes A, Ahmadian MR, Tartaglia M, Zenker M.

---

With a prevalence of 1:2000-1:3000, Noonan syndrome is the most frequent disorder within the group of the so-called RASopathies and one of the most common monogenic diseases in general. Heart defects, growth and developmental issues are the leading clinical features. The molecular basis of RASopathies is an activated or dysregulated signal transduction in cells because of mutations in components or regulators of the RAS-MAPK signaling pathway. Several genes are known to cause Noonan syndrome, but still, the genetic cause remains unclear in a minority (10-20%) of patients.

This article, supported by the German Ministry of Education and Research (BMBF) within the network GeNeRARE, first demonstrates that specific mutations in the gene RRAS2 may cause Noonan syndrome. By either exome sequencing or targeted genetic testing RRAS2 variants were discovered in six families with previously unexplained Noonan syndrome. RRAS2 is a member of the RAS superfamily. RAS molecules generally act as molecular switches by their ability to cycle between active and inactive conformations. The precise function of RRAS2 and its role in signal transduction, however, has previously remained unclear. The identified Noonan syndrome-associated RRAS2 variants affect positions within the molecule that are critical for the regulation of its activation status. The functional consequences of RRAS2 mutations were investigated in detail. It could be demonstrated that all variants caused increased activation of RAS-MAPK signaling in cells. The degree of activation was variable for different mutations and appeared to be related to the severity of the observed disease. Further functional analyses provided hints at the mechanisms underlying the alteration of cellular functions and properties by RRAS2 dysregulation.

This work establishes RRAS2 as a novel gene for Noonan syndrome, thereby providing more efficient genetic diagnosis for patients with RASopathies. However, the contribution of RRAS2 mutations to the overall Noonan syndrome population seems to be quite low (<1%). The results of this work contribute to a better understanding of RRAS2 functions and the complex regulation of the RAS-MAPK signaling cascade.

---

**Comment by:** Prof. Dr. Martin Zenker, [martin.zenker@med.ovgu.de](mailto:martin.zenker@med.ovgu.de)