AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA
Città della Salute e della Scienza di Torino

Associazione Nazionale
SINDROME DI NOONAN
RASopatie

CONVEGNO NAZIONALE PER PAZIENTI E GENITORI

SINDROME DI NOONAN E RASOPATIE

Aspetti cardiologici

Torino, 25/10/2025

Dr.ssa Chiara RIGGI

Jacqueline Noonan

Pediatra che per prima descrisse il tipico corteo di sintomi (9 pz con facies tipica, anomalie della cassa toracica, bassa statura e **stenosi polmonare**) nel 1962 mentre lavorava in Iowa.

Malattia genetica caratterizzata da

- Particolare aspetto del viso
- Particolare habitus
- Anomalie cardiache

NOONAN SYNDROME

Main Symptoms

Broad forehead and low-set ears

Wide-spaced eyes and sloping eyelids

Webbed neck

Short height

Chest deformities

Heart defects

Not all symptoms are listed, and symptoms may vary in type and severity between affected people.

www.medicover-genetics.com

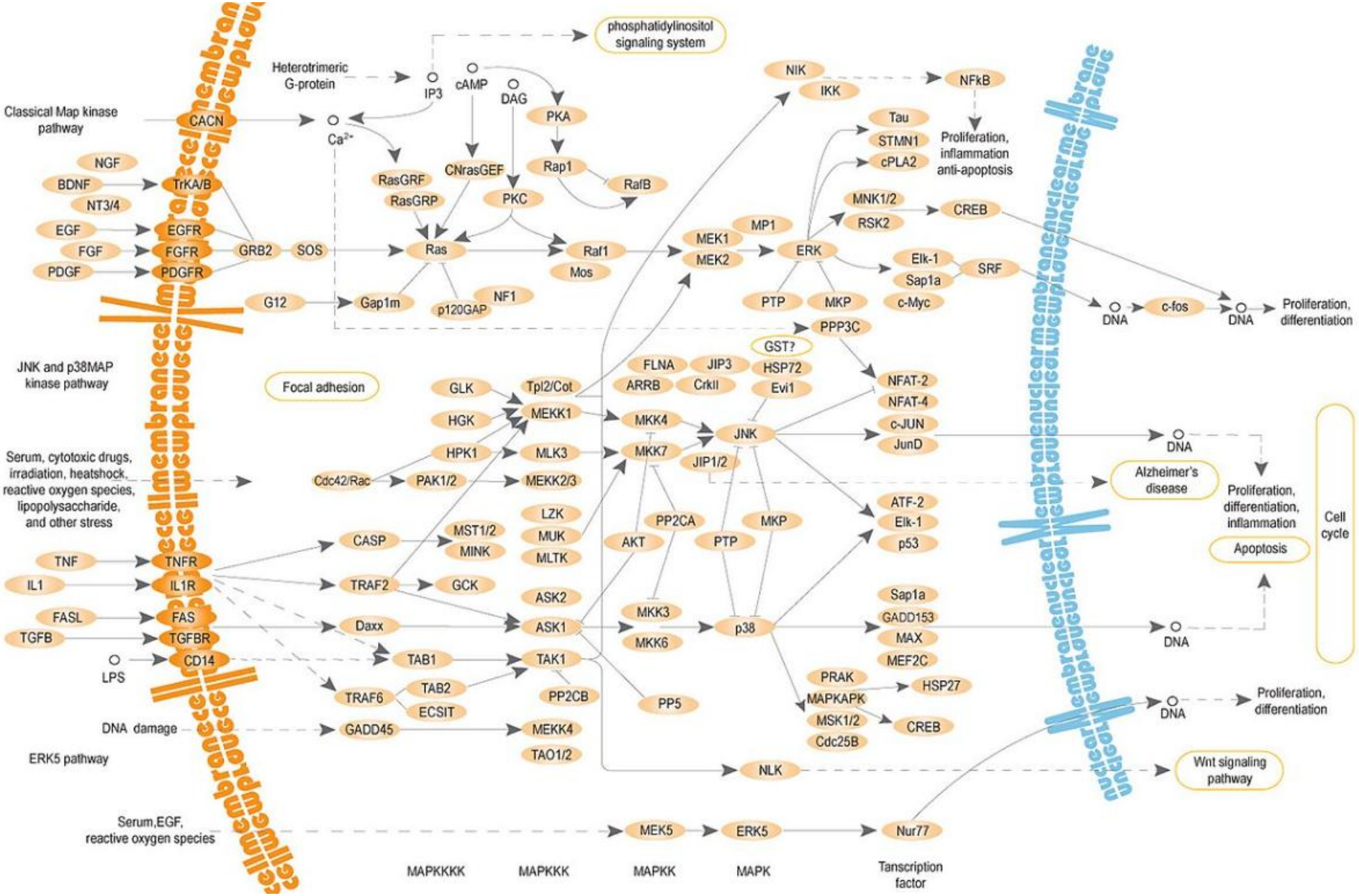
Prevalenza elevata
1 caso ogni 1.000-2.500 nati vivi

Più frequente nei maschi

Cardiopatia presente nell’80% dei soggetti affetti

Causata da mutazione di geni della cascata metabolica della via RAS-MAP kinasi

La cascata


phosphatidylinositol signaling system
Heterotrimeric G-protein
IP3
cAMP
DAG
PKA
Classical Map kinase pathway
CACN
Ca2+
NGF
BDNF
TrKA/B
NT3/4
RasGRF
RasGRP
CNrasGEF
PKC
Rap1
RafB
EGF
EGFR
FGF
FGFR
PDGF
PDGFR
GRB2
SOS
Ras
Raf1
Mos
G12
Gap1m
p120GAP
NF1
NIK
IKK
NFkB
Proliferation, inflammation anti-apoptosis
Tau
STMN1
cPLA2
MNK1/2
RSK2
CREB
MEK1
MEK2
MP1
ERK
Elk-1
Sap1a
SRF
c-Myc
PTP
MKP
DNA
c-fos
Proliferation, differentiation
PPP3C
GST?
JNK and p38MAP kinase pathway
Focal adhesion
FLNA
ARRB
JIP3
CrkII
HSP72
Evi1
NFAT-2
NFAT-4
c-JUN
JunD
GLK
HGK
HPK1
Tpl2/Cot
MEKK1
MLK3
MKK4
MKK7
JNK
JIP1/2
Serum, cytotoxic drugs, irradiation, heatshock, reactive oxygen species, lipopolysaccharide, and other stress
Cdc42/Rac
PAK1/2
MEKK2/3
Alzheimer's disease
Proliferation, differentiation, inflammation
Apoptosis
Cell cycle
LZK
MUK
MLTK
MST1/2
MINK
CASP
AKT
PP2CA
PTP
MKP
ATF-2
Elk-1
p53
TNF
TNFR
IL1
IL1R
TRAF2
GCK
ASK2
ASK1
MKK3
MKK6
p38
Sap1a
GADD153
MAX
MEF2C
FASL
FAS
TGFB
TGFBR
Daxx
CD14
LPS
TAB1
TAK1
TRAF6
TAB2
ECSIT
PP2CB
PP5
PRAK
MAPKAPK
MSK1/2
Cdc25B
HSP27
CREB
DNA damage
GADD45
MEKK4
TAO1/2
ERK5 pathway
NLK
Wnt signaling pathway
Serum,EGF, reactive oxygen species
MEK5
ERK5
Nur77
MAPKKKK
MAPKKK
MAPKK
MAPK
Tanscription factor

Tanti passaggi molecolari, tante possibili mutazioni genetiche

PTPN11, *SOS1*
RAF1,
KRAS, *MRAS*, *NRAS*,
RRAS, *BRAF*, *RIT1*, *SOS2*,
LZTR1, *RASA2*, *RRAS*,
RRAS2 MAP2K1

Cardiopatie di vario tipo

Stenosi valvolare polmonare
Cardiomiopatia ipertrofica
Difetto interatriale
Difetto interventricolare
Canale atrioventricolare
Displasia mitralica
Ectasia aortica
Coartazione aortica
Pervietà del dotto di Botallo
Tetralogia di Fallot
Tachicardia atriale ectopica

Cardiopatie più frequenti

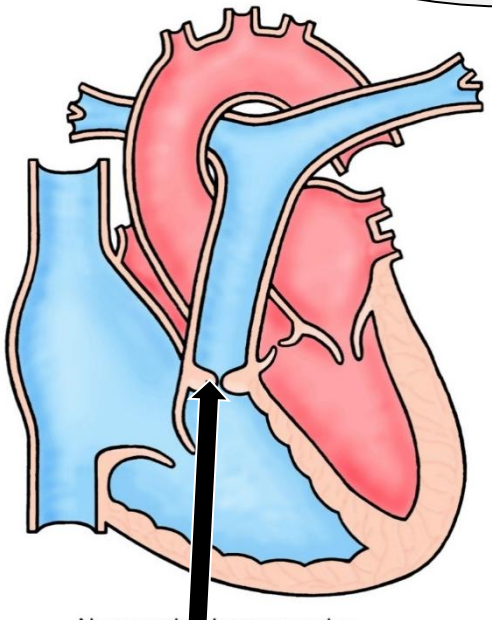
50-60% Stenosi valvola polmonare (presente nella descrizione originale della Dott.ssa Noonan)
20-30% Cardiomiopatia ipertrofica
10-35% Comunicazione interatriale
5-10 % Canale atrioventricolare

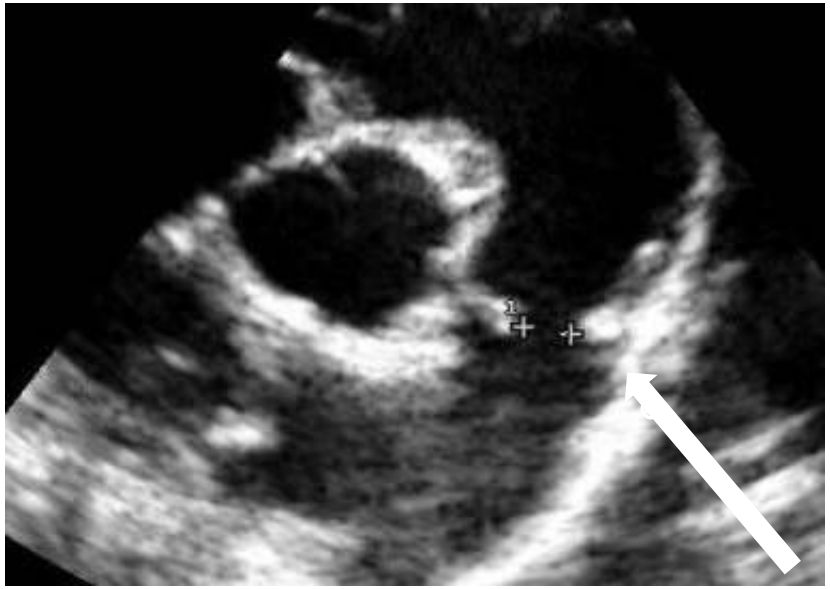
In minor misura
Difetti del setto interventricolare
Dotto arterioso pervio
Anomalie valvolari
Coartazione aortica
Tetralogia di Fallot

Cardiopatie più frequenti

STENOSI VALVOLARE POLMONARE

-Lembi displasici,inspessiti ed ipomobili
-Possibile associazione con stenosi sopravalvolare

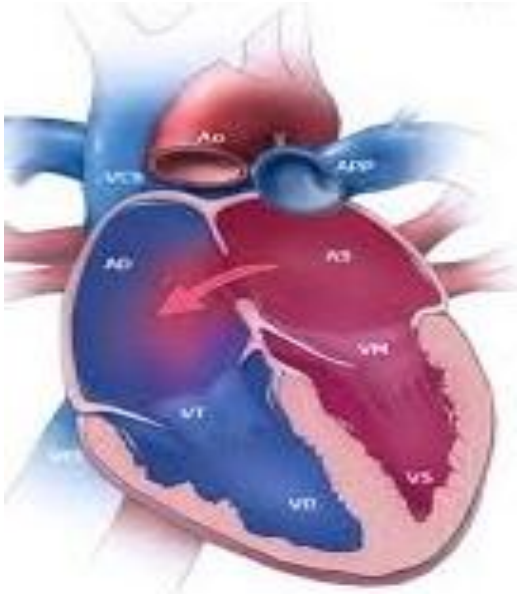


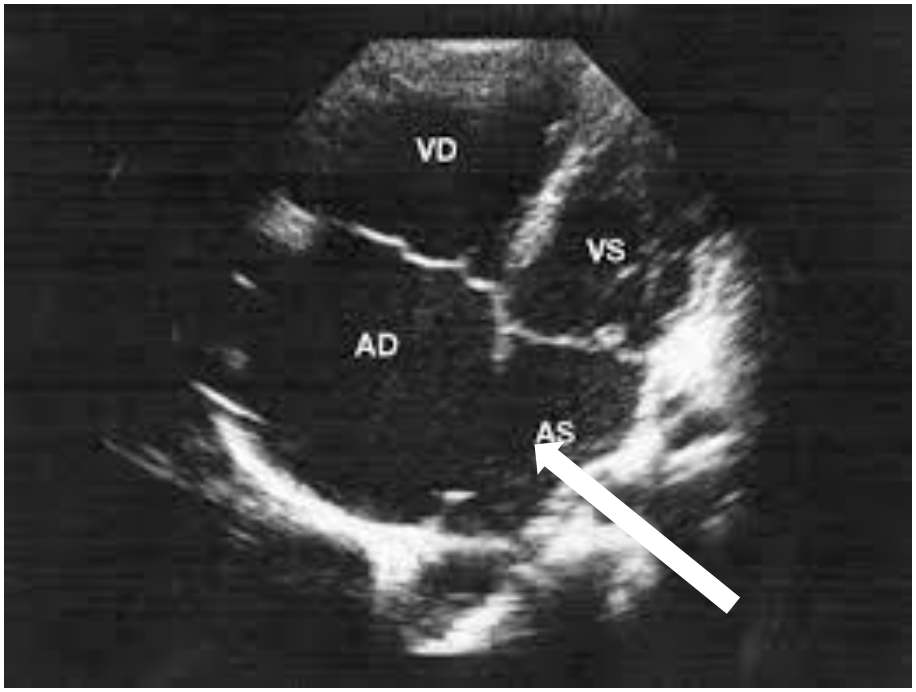


PTPN11,SOS1,SOS2

Cardiopatie più frequenti

DIFETTO INTERATRIALE

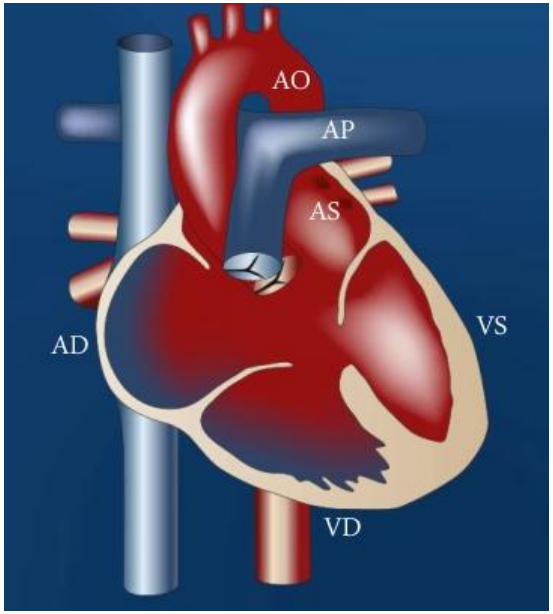


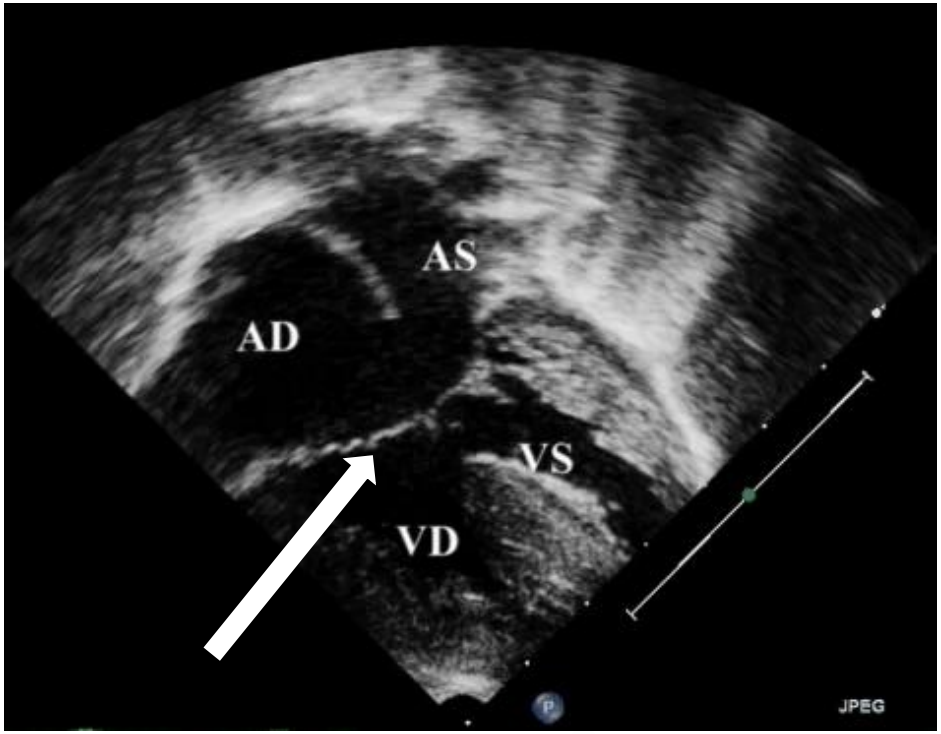


PTPN11,SOS1,SOS2

Cardiopatie più frequenti

CANALE ATRIO-VENTRICOLARE



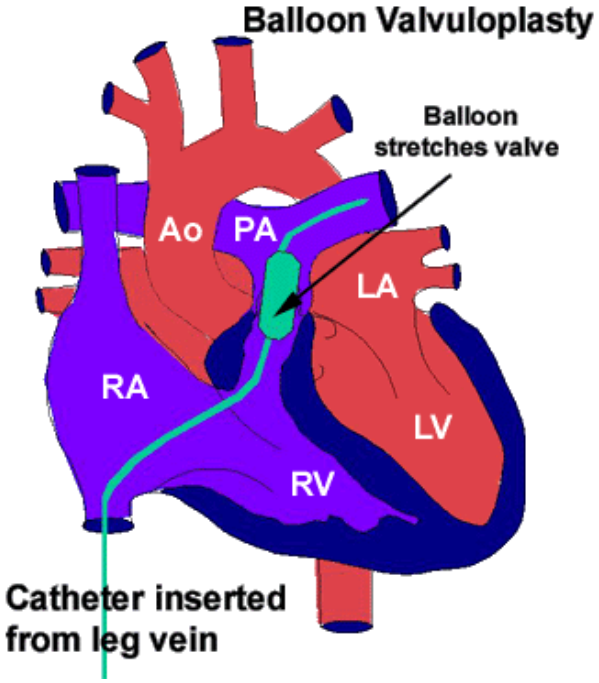


PTPN1117

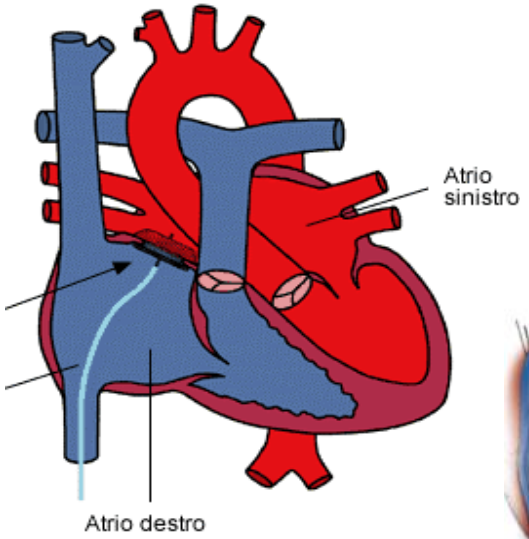
Trattamento dei difetti congeniti

- Procedure interventistiche
- Interventi cardiochirurgici

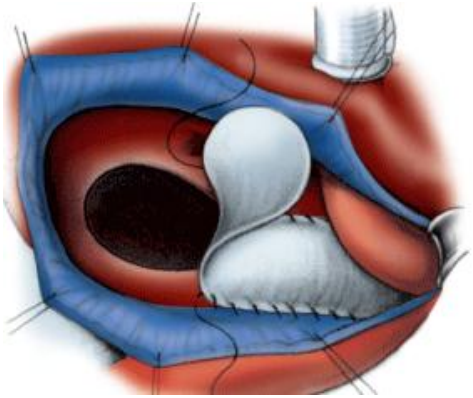
Trattamento dei difetti congeniti



STENOSI VALVOLARE POLMONARE
-Valvuloplastica transcatetere
-Eventuale re-do
-Valvuloplastica/Valvulotomia chirurgica



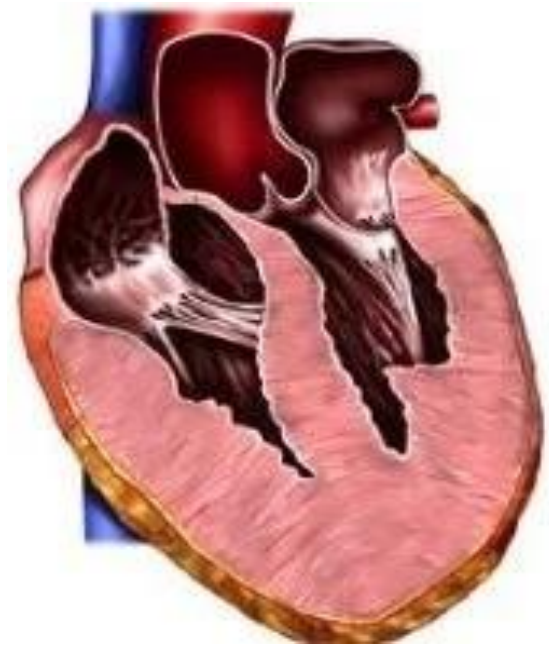
DIA/DIV/CAV
-Chiusura transcatetere
-Correzione chirurgica

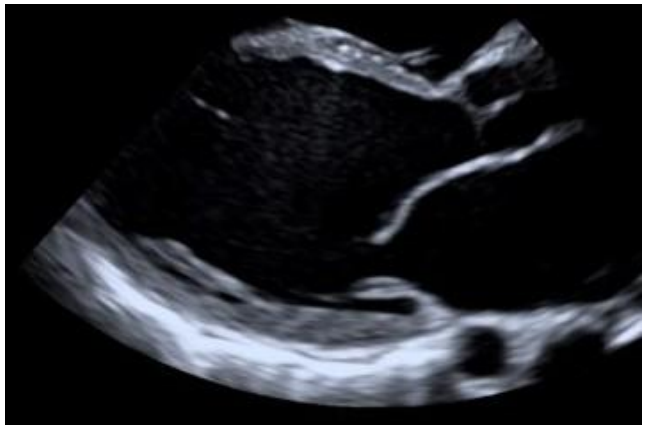


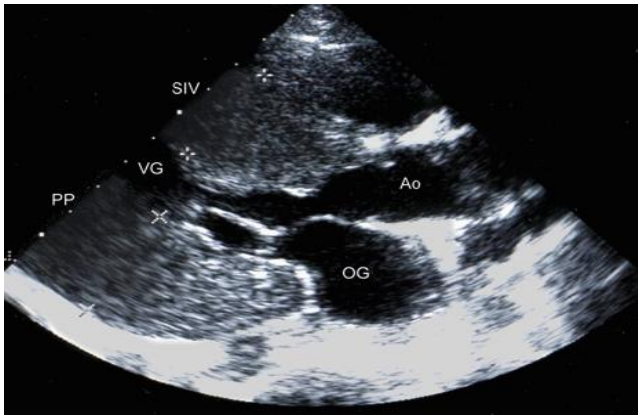
COMORBIDITA'
Deficit fattori coagulativi
Disfunzione piastrinica
Anomalie sistema linfatico

Cardiopatie più frequenti

CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA



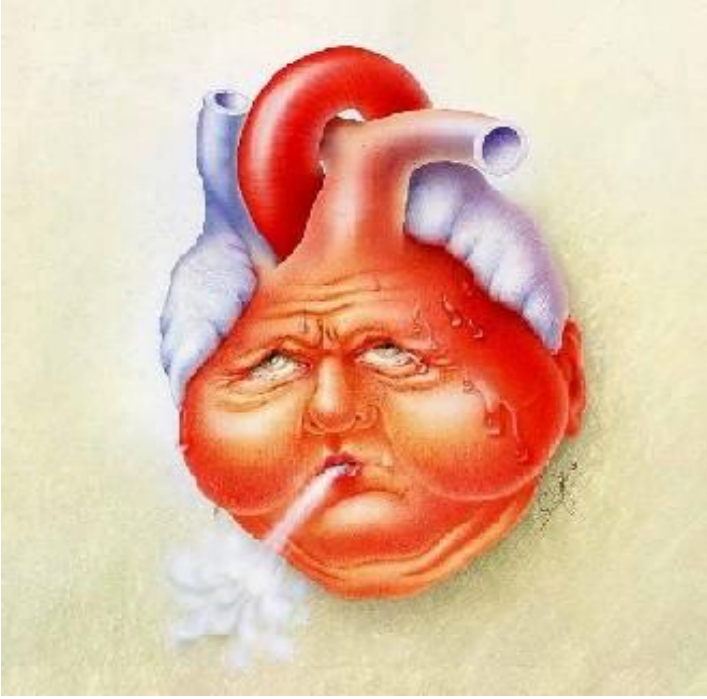




-Forme più severe
-Ipertrofia biventricolare
-Ostruzione all'efflusso sx
-Anomalie associate

RAF1,RIT1

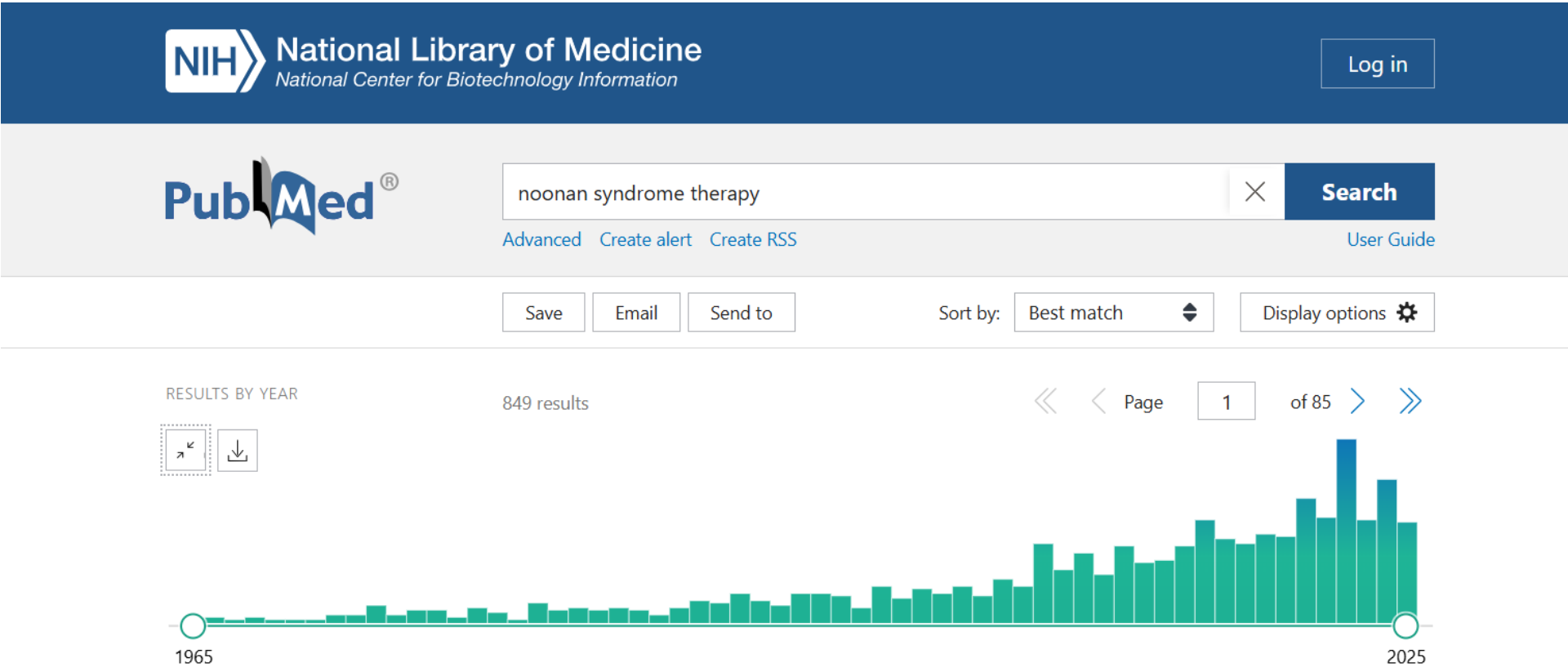
Trattamento della CMP ipertrofica



TERAPIA FARMACOLOGICA
Beta-bloccanti, Calcio-antagonisti, Diuretici, Antiaritmici

TERAPIA non FARMACOLOGICA
Defibrillatore
Miectomia, plastica mitralica
Trapianto cardiaco

Terapie innovative



Front Pediatr. 2025 Feb 18:13:1475143. doi: 10.3389/fped.2025.1475143. eCollection 2025.

Trametinib as a targeted treatment in cardiac and lymphatic presentations of Noonan syndrome

Isabel De Brouchoven [# 1], Juan Lorand [# 1], Léon Bofferding [2], Arthur Sorlin [3], An Van Damme [4], Olivier Danhaive [1 5]

Affiliations + expand

PMID: 40041314 PMCID: PMC11876372 DOI: 10.3389/fped.2025.1475143

Novità Terapeutiche – MEK-inibitori
TRAMETINIB (trattamento specifico in pz con RASopatie)

- Inibisce la via RAS/MAPK
- Casi clinici: miglioramento in neonati con cardiopatie e linfedema
- Riduzione ipertrofia cardiaca, risoluzione chilotorace

Mol Ther Nucleic Acids. 2024 Jan 23;35(1):102123. doi: 10.1016/j.omtn.2024.102123.
eCollection 2024 Mar 12.

Preclinical evaluation of CRISPR-based therapies for Noonan syndrome caused by deep-intronic *LZTR1* variants

Carolin Knauer [1 2], Henrike Haltern [1 2], Eric Schoger [2 3 4], Sebastian Kügler [5], Lennart Roos [1 2 3], Laura C Zelarayán [2 3 4 6], Gerd Hasenfuss [1 2 3], Wolfram-Hubertus Zimmermann [2 3 4 7 8], Bernd Wollnik [2 3 9], Lukas Cyganek [1 2 3 7]

Affiliations + expand

PMID: 38333672 PMCID: PMC10851011 DOI: 10.1016/j.omtn.2024.102123

Circulation. 2020 Sep 15;142(11):1059-1076. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044794.
Epub 2020 Jul 6.

Intronic CRISPR Repair in a Preclinical Model of Noonan Syndrome-Associated Cardiomyopathy

Ulrich Hanses [# 1 2], Mandy Kleinsorge [# 1 2], Lennart Roos [1 2], Gökhan Yigit [3 2], Yun Li [3], Boris Barbarics [4 2], Ibrahim El-Battrawy [2 5], Huan Lan [5], Malte Tiburcy [6 2], Robin Hindmarsh [1 2], Christof Lenz [7 8], Gabriela Salinas [3], Sebastian Diecke [2 9 10], Christian Müller [3], Ibrahim Adham [3], Janine Altmüller [11], Peter Nürnberg [11], Thomas Paul [4 2], Wolfram-Hubertus Zimmermann [6 2 12], Gerd Hasenfuss [1 2 12], Bernd Wollnik [3 2 12], Lukas Cyganek [1 2]

Affiliations + expand

PMID: 32623905 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044794

Nuove Strategie Geniche

•Editing CRISPR su LZTR1 (in vitro)

- Correzione di mutazioni introniche
- Normalizzazione di cardiomiociti derivati da pazienti
- Ancora in fase preclinica, ci vorranno anni prima di un eventuale commercializzazione

RESEARCH ARTICLE | MEDICAL SCIENCES

SHP2 genetic variants in NSML-associated RASopathies disrupt the PZR–IRX transcription factor signaling axis

Sravan Perla, Amy L. Stiegler, Jae-Sung Yi, +6, and Anton M. Bennett Authors Info & Affiliations

Edited by Jonathan Seidman, Harvard University, Boston, MA; received February 19, 2025; accepted July 10, 2025

August 25, 2025 | 122 (35) e2503631122 | https://doi.org/10.1073/pnas.2503631122

CASE REPORT

Everolimus therapy in an infant with Noonan syndrome with multiple lentigines

Krishna, Mani Ram; Sennaiyan, Usha Nandhini

Author Information

Annals of Pediatric Cardiology 18(1):p 72-74, Jan–Feb 2025. | *DOI:* 10.4103/apc.apc_26_25

OPEN ASSOCIATED VIDEO

Farmaci possibilmente utilizzabili

- **Dasatinib** (inibitore c-Src)
  - In modelli murini: riduzione ipertrofia e fibrosi
- **Everolimus** (inibitore mTOR)
  - Casi clinici con miglioramento della funzione cardiaca

Terapie innovative

CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA

- Fondamentale correlazione genotipo-fenotipo
- Associazione alla terapia standard di terapia mirata (MEK inibitori)
- Studi sperimentali in corso (all'OIRM dal 2021)

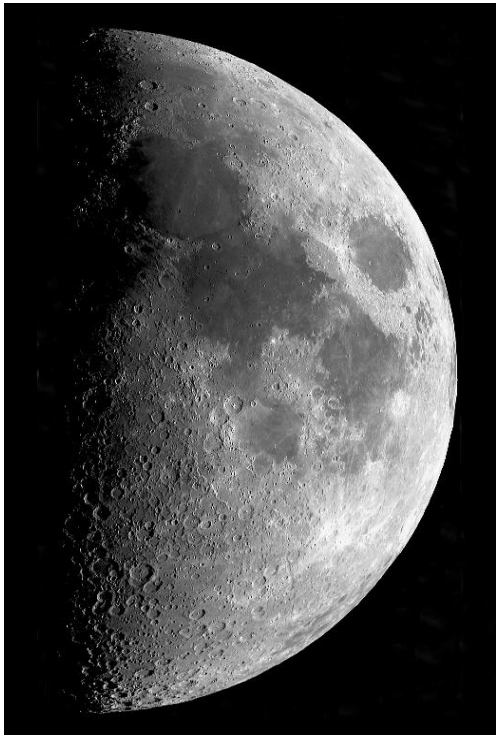
FOCUS
Dosaggio, durata terapia
Effetti collaterali breve/lungo termine
Mancanza di trial clinici

CONCLUSIONI

Il coinvolgimento cardiaco nei pz affetti da NS e da Rasopatie è frequente ed influenza la qualità della vita e la prognosi

Le caratteristiche peculiari della sindrome richiedono una presa in carico a livello multidisciplinare

L'evoluzione tecnologica e le terapie specifiche rappresentano i fondamenti per il futuro dei nostri bambini



CONCLUSIONI

Fino a pochi anni fa la sindrome di Noonan appariva multiforme

ed in parte inesplorata...

...ora le nuove prospettive ci permettono di guardare all'orizzonte con più ottimismo

Grazie per l’attenzione!