

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/29157> holds various files of this Leiden University dissertation.

Authors: Paardekooper Overman, Jeroen ; Bonetti, Monica

Title: Noonan and LEOPARD syndrome in zebrafish : molecular mechanisms and cardiac development

Issue Date: 2014-10-15

Noonan and LEOPARD Syndrome in Zebrafish: Molecular Mechanisms and Cardiac Development

ISBN 978-94-6203-663-5

On the cover: a z-stack lightsheet microscopy image of a *Tg(H2B-eGFP)* embryo prior to bud stage expressing wild type Shp2. Courtesy of A.J. Hale

Printing: CPI Koninklijke Wöhrmann B.V. - Zutphen

Copyright © by Jeroen Paardekooper Overman and Monica Bonetti. All rights reserved. No part of this book may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means, without prior permission of the author(s).

To Eufrasia

Voor Vera

**Noonan and LEOPARD Syndrome in Zebrafish:
Molecular Mechanisms and Cardiac Development**

Proefschrift

ter verkrijging van
de graad van Doctor aan de Universiteit Leiden,
op gezag van Rector Magnificus Prof.Mr. Carel J.J.M. Stolker
volgens besluit van het College voor Promoties
te verdedigen op woensdag 15 oktober 2014
klokke 10.00 uur

door
Monica Bonetti
geboren te Palizzi Marina (Italië) in 1984

en

klokke 11.15 uur

door

Jeroen Paardekooper Overman
geboren te Hoorn in 1984

Promotiecommissie Monica Bonetti

Promotor:

Prof. Dr. J. den Hertog - Hubrecht Institute, Utrecht

Overige leden:

Prof. Dr. C. J. ten Cate

Prof. Dr. H. P. Spaik

Prof. Dr. M. K. Richardson

Prof. Dr. C. L. Mummery

Prof. Dr. P. ten Dijke

Prof. Dr. M. J. T. H. Goumans

Prof. Dr. A. Elson - Weizmann Institute, Rehovot, Israël

Prof. Dr. A. Ostman - Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Promotiecommissie Jeroen Paardekooper Overman

Promotor:

Prof. Dr. J. den Hertog - Hubrecht Institute, Utrecht

Overige leden:

Prof. Dr. C. J. ten Cate

Prof. Dr. H. P. Spaik

Prof. Dr. M. K. Richardson

Prof. Dr. C. L. Mummery

Prof. Dr. P. ten Dijke

Prof. Dr. M. J. T. H. Goumans

Prof. Dr. A. Elson - Weizmann Institute, Rehovot, Israël

Prof. Dr. A. Ostman - Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Dit betreft een gezamenlijk onderzoek aan het Hubrecht Instituut voor Ontwikkelingsbiologie en Stamcelonderzoek, onderdeel van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) waarvan het resultaat heeft geleid tot een gezamenlijk proefschrift.

Table of Contents

Chapter 1	Introduction to signaling during early embryonic development	9
Chapter 2	Zebrafish as a model to study PTPs during development	21
Chapter 3	Noonan and LEOPARD syndrome: an overview	39
Chapter 4	Distinct and overlapping functions of <i>ptpn11</i> genes in zebrafish development	53
Chapter 5	Phosphoproteomics-mediated identification of Fer kinase as a target of mutant Shp2 in Noonan and LEOPARD syndrome	71
Chapter 6	PZR coordinates Noonan and LEOPARD syndrome signaling in zebrafish and mice	95
Chapter 7	Noonan and LEOPARD syndrome Shp2 variants induce heart displacement defects in zebrafish	121
Chapter 8	Heterozygous germline mutations in <i>A2ML1</i> are associated with a disorder clinically related to Noonan syndrome	147
Chapter 9	General Discussion	169
Appendix	English Summary	180
	Nederlandse samenvatting	182
	Riassunto in Italiano	184
	Curricula Vitae and list of publications	186
	Abbreviation list	189

