

LE MENSUEL

Quoi de NeuF

CE MOIS-CI DANS LE QUOI DE NEUF:

NF2 : un nouveau traitement par des médicaments contre le VIH

1

Hack4Rare: les vainqueurs du Hackathon sont annoncés

2

INFER Masterclasses continuent en 2022

3

Biomarqueurs des gliomes

4

NF2 : UN NOUVEAU TRAITEMENT PAR DES MÉDICAMENTS CONTRE LE VIH

Grâce à une nouvelle découverte du Centre d'excellence de l'Université de Plymouth, des médicaments développés pour traiter le SIDA et le VIH pourraient être utilisés pour traiter les tumeurs cérébrales de bas grade.

Cette découverte, qui a été financée par Brain Tumour Research, est importante, car, si les recherches sont concluantes, les médicaments antirétroviraux pourraient être prescrits aux patients atteints de méningiome et de schwannome.

Cette étude était menée par le Dr Sylwia Ammoun, chercheur principal, et son collaborateur, le Dr Robert Belshaw, du centre de Plymouth, dirigés par le professeur Oliver Hanemann, qui a fourni l'accès au laboratoire, à l'équipement et à l'expertise NF2. Ils ont étudié le rôle que des sections spécifiques de notre ADN jouent dans le développement des tumeurs. Appelées "rétrovirus endogènes HERV-K", ces sections d'ADN sont des reliques d'anciennes infections qui ont touché nos ancêtres primates et qui sont devenues des éléments stables de l'ADN humain.

Le professeur Hanemann a déclaré : "Des niveaux élevés de protéines produites par l'ADN HERV-K ont été précédemment liés au développement de différentes tumeurs. Dans cette étude, l'équipe a montré que des niveaux élevés de protéines HERV-K étaient présents dans les cellules de méningiome et de schwannome obtenues de patients. L'équipe a également pu identifier les événements moléculaires qui peuvent permettre aux protéines HERV-K

de stimuler la croissance de ces tumeurs. En outre, elle a identifié plusieurs médicaments qui ciblent ces protéines et réduisent la croissance des cellules de schwannome et de méningiome de grade I en laboratoire. Il est important de noter que ces médicaments - les inhibiteurs de protéase rétrovirale ritonavir, atazanavir et lopinavir - ont déjà été approuvés par les autorités américaines pour le traitement du VIH/SIDA et sont également disponibles au Royaume-Uni. Ces résultats ont révélé que les protéines HERV-K sont des régulateurs critiques de la croissance dans les tumeurs qui sont déficientes en Merlin."

Leur porte-parole Hugh Adams a déclaré : « Ces résultats sont extrêmement significatifs, car la reconversion des médicaments est un moyen précieux d'accélérer les tests de nouvelles approches dans les essais cliniques et qui, en cas de succès, pourrait atteindre les patients plus rapidement. »

« Ceci est particulièrement critique pour les patients atteints de tumeurs cérébrales, car beaucoup d'entre eux n'ont pas le luxe du temps. »



HACK4RARE: LES VAINQUEURS DU HACKATHON SONT ANNONCÉS



Le Hack4Rare 2021 était un hackathon mondial pour les maladies rares, organisé par la Children's Tumor Foundation et MIT Hacking Medicine. L'événement virtuel a rassemblé des startups, des chercheurs, des développeurs, des architectes de solutions et des passionnés de hackathon du 25 juin au 30 juillet. Le but était de stimuler l'innovation scientifique et médicale, ainsi que d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de maladies rares, notamment : la neurofibromatose (NF), le syndrome tumoral de l'hamartome lié à PTEN, les RASopathies, et les tumeurs desmoïdes. Plus de 300 participants actifs du monde entier ont pris part à Hack4Rare.

Les projets gagnants du Hack4Rare ont été récemment annoncés. Les gagnants de la première, deuxième et troisième place gagnante de chaque catégorie ont reçu respectivement 1000 \$, 750 \$, et 500 \$. Les projets gagnants pour la neurofibromatose du 2021 - Hack4Rare 2021 sont les suivants :

1ère place : Images IRM synthétiques de la NF1

L'équipe a créé un processus d'apprentissage automatique qui permettra aux ordinateurs de créer des images synthétiques d'IRM du corps entier (IRMCE) en apprenant à partir d'IRM réels. En effet le problème pour créer de nouveaux algorithmes pour mieux caractériser l'imagerie NF est le manque de données, l'équipe essaie d'utiliser des ordinateurs pour générer ces données.

2ème place : LetsTalkAboutNF.com

Pour répondre aux besoins de la communauté (anglophone) une série de podcasts sera créée qui facilitera les discussions autour des expériences communes et uniques de la communauté NF.

3ème place : Gène basé sur DeepWalk Clustering

Cette équipe développera un cadre pour segmenter avec précision les données génomiques et les échantillons tumoraux pour les patients atteints de neurofibromatose et patients atteints d'autres cancers pédiatriques rares.

Dans le prolongement du lancement réussi de l'incubateur NF l'an dernier, un financement supplémentaire a été accordé avec le soutien de la Children's Tumor Foundation, le programme d'accélération thérapeutique de la neurofibromatose (NTAP), de la Gilbert Family Foundation (GFF) et CFC International. Les équipes qualifiées pouvant choisir de continuer à travailler sur leurs projets pour un total de 38500 \$ sont les suivantes :

- Imagerie synthétique par IRM (thème NF)
- Applications (thème NF)
- Regroupement de gènes basé sur la marche profonde (thème NF)
- Podcast Let's Talk About NF.com (thème NF)
- Suivi de la douleur (Track Pain)(thème RASopathies)

Hack4Rare était le troisième hackathon organisé par la Children's Tumor Foundation. Depuis septembre 2019, des spécialistes des données, d'intelligence artificielle et des ingénieurs se sont réunis au Google Launchpad à San Francisco, Californie pour « pirater » les données génomiques, de recherche et d'imagerie/clinique du portail de données de la NF, afin d'apporter leurs connaissances et expériences uniques pour aider à accélérer la recherche médicale sur la NF.



INFER MASTERCLASSES:

Les classes continuent en 2022. INFER (International NF Educational Resources) est une série de conférences éducatives en ligne destinées aux professionnels de la santé et animées par d'éminents spécialistes de la neurofibromatose.

Consultez les sujets/conférenciers à venir, inscrivez-vous ou regardez les enregistrements des événements passés.



Vous pouvez vous inscrire sur le site ctfeurope.org/research/network/INFERmasterclasses.

LES NOUVELLES DATES ET SUJETS DES SÉMINAIRES À VENIR SONT PUBLIÉES:

28 janvier : Gestion pédiatrique de la NF1

17 février : Les défis émotionnels dans la NF1, NF2 et Schwannomatose

17 mars : Cognition et comportement dans la NF1 : Phénotype et approches thérapeutiques

15 avril : La chirurgie dans la NF2

Les Enregistrements des masterclasses passées peuvent être regardés sur la chaîne youtube de INFER masterclasses in NF, sélectionnez la version en français parmi les 6 langues.



Le prochain séminaire porte sur les défis émotionnels dans la NF1, la NF2 et la schwannomatose. Les intervenants sont

Susie Henley, D.Clin.Psy., Ph.D. Du Guy's and St Thomas' NHS foundation Trust, London UK.

Thomas Pietschko, Ph.D. du medical university de Vienne en Autriche

Verena Rosenmayr, Psychologue Clinicien du medical university de Vienne en Autriche.

BIOMARQUEURS DES GLIOMES



Qu'est-ce qu'un biomarqueur? C'est un marqueur biologique, une composante biologique qui témoigne d'un processus. Ce peut être une molécule dans le sang qui n'apparaît, n'augmente, ou au contraire ne diminue, que lorsqu'un phénomène biologique se produit.

Les gliomes sont une des préoccupations importantes dans les neurofibromatoses. La détection de la présence et surtout du grade du gliome est fondamentale pour les patients. Le suivi de l'évolution du gliome peut se faire par des techniques poussées d'imagerie, mais l'émergence des "biopsies liquides", les biomarqueurs sanguins, s'avère très utile pour le diagnostic en particulier précoce, et pour la différenciation et le grade de la tumeur. Ce nouvel outil est beaucoup moins invasif et contraignant que l'IRM. Avec une simple prise de sang, nous pourrions détecter ces marqueurs de pronostic, de prédiction et de suivi chez les patients atteints de gliome. Outre l'analyse du sang, d'autres fluides biologiques, tels que l'urine ou le liquide céphalo-rachidien, peuvent également constituer de riches sources de biomarqueurs.

L'énorme avantage des biomarqueurs réside dans le fait qu'ils peuvent prédire le développement d'un gliome des années avant que des signes cliniques ou radiologiques puissent être remarqués chez ces patients.

La classification histopathologique des gliomes évolue constamment avec la mise en œuvre de multiples et nouveaux

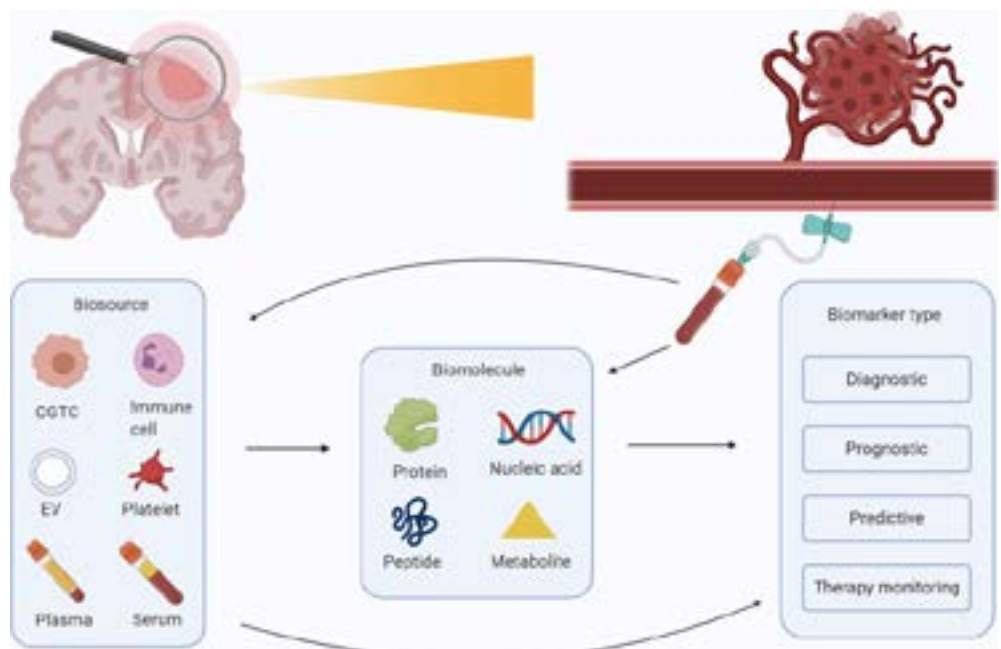


Figure 1 extraite de Ali, Hamza et al. "Blood-Based Biomarkers for Glioma in the Context of Gliomagenesis: A Systematic Review." *Frontiers in oncology* vol. 11 665235. 4 Jun. 2021, doi:10.3389/fonc.2021.665235

marqueurs moléculaires et tissulaires.

Des collaborateurs de l'équipe du Dr. Best du Département de neurochirurgie, Brain Tumor Center et de l'Université medical Center, de Amsterdam aux Pays-Bas, ont effectué une étude établissant une nouvelle classification des biomarqueurs de différents gliomes basée sur plus de 7900 articles et études sur des patients.

Les biomarqueurs prédictifs donnent une indication sur l'état d'évolution du gliome. Ils peuvent donc être utilisés lors d'un traitement pour évaluer et prédire la réponse à la thérapie et ainsi aider à la sélection correcte de la thérapie. Enfin, les marqueurs de surveillance peuvent être utilisés pour surveiller le volume tumoral avant et après traitement, ou suivre la progression de la tumeur.

Les biomarqueurs ont été divisés en quatre groupes de biomolécules : protéines, acides nucléiques (petits morceaux d'ARN ou d'ADN), cellules circulantes, et métabolomique (métabolites primaires comme les molécules témoignant des voies et fonctions biochimiques de la cellule, les sucres, les lipides, les vitamines...). Les biomarqueurs des gliomes sont répertoriés dans la figure 2, en vert pour les molécules qui augmentent, en rouge pour celles qui baissent.

Les protéines biomarqueurs des gliomes comprennent des interleukines faisant partie du groupe des cytokines, les IL1b, IL6 et IL10, les facteurs de croissance comme le Tumor Necrosis Factor (TNF) ou le vascular endothelial growth factor (VEGF), les protéines marqueurs de superfamilles S100 et

GFAP, les protéines impliquées dans l'inflammation comme les APRPs ou le YKL-40 secrétés par les macrophages. Certains biomarqueurs, comme ceux concernant une perturbation de l'énergie cellulaire, montrent une dérégulation certaine, mais positive ou négative selon les patients, ils sont indiqués en noir dans la figure 2.

Certains microARNs, qui détruisent des ARN messagers et donc empêchent la production de protéines, ainsi que les cfDNA, (ADN circulant en dehors des cellules qui sont souvent relâchés par les cellules tumorales), ont été caractérisés chez les patients ayant des gliomes, montrant notamment un degré de méthylations de l'ADN altéré.

Dans 0,5 % des cas, des métastases extracraniales ont été observées et des

cellules de gliomes CGTC (circulating glial tumor cells) trouvées dans le sang. Les cellules circulantes en augmentation chez les malades de gliomes sont plus généralement liées au système immunitaire.

Selon les auteurs de cette étude, aucun de ces biomarqueurs n'est malheureusement prêt pour une application clinique directe, il est nécessaire que les cliniciens valident ces biomarqueurs dans leurs prochaines études cliniques, afin que ceux-ci puissent être utilisés en routine au cours des examens des patients. De plus, les auteurs indiquent que "étant donné que les marqueurs sanguins individuels ont une précision et une valeur faibles en tant que biomarqueurs, mais que les panels combinés de biomarqueurs ont souvent une précision plus élevée, on peut supposer que le dépistage de plusieurs marqueurs impliqués dans plusieurs caractéristiques [provoquant la formation de la tumeur] peut améliorer la précision des biomarqueurs". Dans cette optique, le Dr Hamza et l'équipe du Dr Best proposent d'introduire des tests sanguins multi-biosources et multi-biomolécules pour les patients atteints de gliome. Ces tests pourraient inclure un panel de miRNA, de protéines ou d'ARN plaquettaire, incluant peut-être les marqueurs uniques déjà prometteurs miR-21, IL-10 et GFAP. Ces panels, incluant probablement de multiples composants de la progression tumorale, sont beaucoup plus précis qu'un biomarqueur unique mesuré.

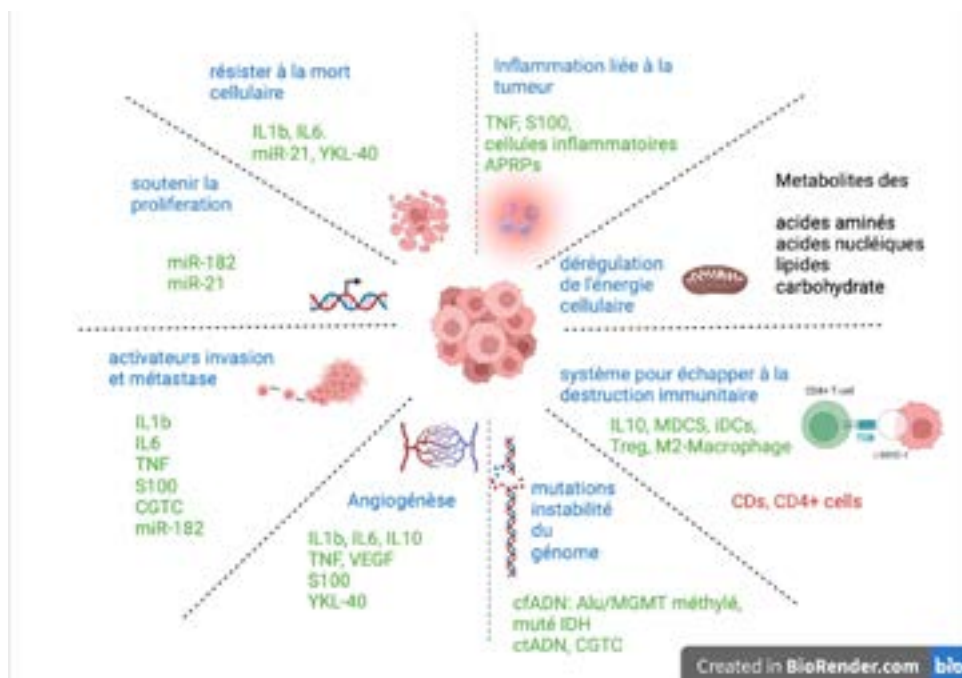


Figure 2, inspirée de Ali, Hamza et al. "Blood-Based Biomarkers for Glioma in the Context of Gliomagenesis: A Systematic Review." *Frontiers in oncology* vol. 11 665235. 4 Jun. 2021, doi:10.3389/fonc.2021.665235