

LE MENSUEL

Quoi de NeuF

CE MOIS-CI DANS LE QUOI DE NEUF:

Un biomarqueur des MPNST

1

Une nouvelle approche pour les difficultés d'apprentissage et de comportement en NF1

2

Nouvelle étude clinique pour le Schwannomes vestibulaires et les méningiomes de la NF2

3

Mirdanetinib : un inhibiteur de MEK en étude clinique phase 2b pour les neurofibromes plexiforme

4

UN BIOMARQUEUR DES MPNST : UNE NOUVELLE STRATÉGIE POUR SAVOIR QUAND UN NEUROFIBROME PLEXIFORME SE TRANSFORME EN MPNST.

La transformation d'un neurofibrome plexiforme en MPNST est difficile à détecter par imagerie en raison de la difficulté à distinguer radiologiquement les NP des MPNST. De même, les biopsies apportent difficilement une réponse claire car les neurofibromes peuvent présenter une grande hétérogénéité au niveau de la lésion. Cette difficulté à faire la distinction entre NP et MPNST retarde souvent le diagnostic du MPNST et entraîne une aggravation du pronostic.

Il est nécessaire de développer de méthodes fiables et peu invasives pour détecter la transformation le plus tôt possible.

Un effort commun de plusieurs équipes de l'université Washington à Saint Louis, Missouri et du Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, a permis de distinguer avec précision les MPNST de leurs précurseurs bénins les NP.

Leurs résultats suggèrent que l'analyse des fragments d'ADNc suivie de l'utilisation d'une technique unique de séquençage du génome entier à très faible débit (l'ULP-WGS) permet de distinguer entre les deux formes de neurofibromes.

Pour référence :Szymanski JJ, et al. Cell-free DNA ultra-low-pass whole genome sequencing to distinguish malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) from its benign precursor lesion: A cross-sectional study. PLoS Med. 2021;18(8):e1003734.

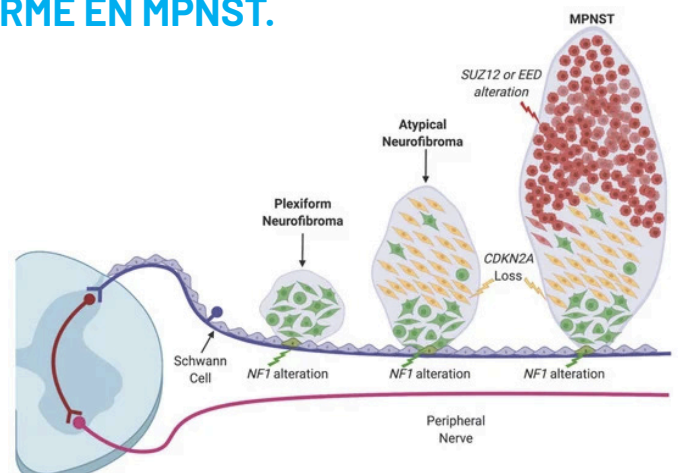


Figure: The Role of Polycomb Repressive Complex in Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor. Zhang et al., genes 2020

Cette méthode a donc le potentiel d'être développée comme biomarqueur et de non seulement permettre le test de dépistage pour la détection précoce de la MPNST, mais également mesurer la réponse au traitement éventuel empêchant la transformation NP-MPNST.

Cette étude fournit, à notre connaissance, la première preuve de la capacité de la biopsie liquide à distinguer les tumeurs bénignes des tumeurs malignes et pourrait être appliquée à d'autres syndromes de prédisposition héréditaire au cancer que la NF1.

UNE NOUVELLE APPROCHE POUR LES DIFFICULTÉS D'APPRENTISSAGE ET DE COMPORTEMENT EN NF1

Les déficits cognitifs représentent une caractéristique majeure de la NF1 avec 50 à 80% des enfants atteints à risque de présenter des déficits cognitifs ainsi que troubles du comportement social. Ces déficits qui peuvent être modérés ou sévères, compromettent leurs performances scolaires et leur qualité de vie.

Comme nous l'avons exposé précédemment dans une rubrique scientifique, ces troubles comprennent des difficultés d'apprentissage, une mauvaise coordination mains-yeux, une diminution de l'attention, des difficultés de planification dans l'exécution des tâches et des déficits de perception.



À ce jour, la gestion de ces déficits est principalement l'utilisation de médicaments contre le TDAH et le mindfulness, une technique de pleine conscience.

Des essais cliniques sont en cours évaluant l'effet des statines ou du méthylphénidate. Les résultats des essais sont mitigés ou peu reproductibles soulignant le besoin de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Une nouvelle approche par une cible thérapeutique complètement différente amène de nouveaux espoirs.

Il a été montré que la **neurofribromine**, protéine codée par le gène NF1, **interagit avec le récepteur 6 de la sérotonine** (5-HT6R) et le rend **perpétuellement actif** même sans la présence de sérotonine. Cette interaction se fait par une partie précise de la neurofribromine appelé le domaine PH. Les patients NF1 ayant une mutation dans cette partie de la neurofribromine ne peuvent plus avoir l'activation du 5-HT6R.

Quelle est la fonction du 5-HT6R?

Ce récepteur active plusieurs voies de messagers, parmi eux le cAMP et le mTOR, tous deux connus pour être perturbés chez les patients NF1. Les fonctions des récepteurs 5-HT6 comprennent la modulation de la transmission nerveuse (cholinergique et dopaminergique,) et un rôle dans l'apprentissage spatial et la mémoire. La localisation de ces récepteurs dans le cerveau est révélatrice de son importance pour les patients NF1 ayant des troubles du comportement et des difficultés d'apprentissage.

Les récepteurs 5-HT6 de la sérotonine sont situés principalement dans :

- Le striatum - coordonne de multiples aspects de la cognition, notamment la planification de la motricité et de l'action, la prise de décision, la motivation, le renforcement et la perception de la récompense.
- Les tubercules olfactifs - jouent un rôle dans les notions de récompense et de motivation alimentaire.
- Le noyau accumbens - agit sur la motivation l'aversion ou le renforcement des motivations, l'impulsivité et la qualité du sommeil.
- L'hippocampe - joue un rôle dans l'apprentissage et la mémoire.

L'équipe des Dr. Bécamel et Dr Marin de l'université de Montpellier, France, a effectué une étude portant sur la preuve du concept selon lequel **les agonistes inverses des récepteurs 5-HT6, pourraient constituer une thérapie des déficits cognitifs des patients atteints de la NF1**. En effet des molécules existent déjà et sont en développement clinique comme traitements symptomatiques pour réduire le déclin cognitif dans la démence et les psychoses. L'application de ces molécules pourraient donc être rapidement réorientée et portée en clinique pour la NF1.

RECURSION PHARMACEUTICALS : NOUVELLE ÉTUDE CLINIQUE POUR LE SCHWANNOMES VESTIBULAIRES ET LES MÉNINGIOMES DE LA NF2

Petits rappels : Une tumeur produite dans les méninges (un sac constitué de trois couches, la dure-mère, de l'arachnoïde et de la pie-mère, qui enveloppent la surface du cerveau et de la moelle épinière), est connue sous le nom de méningiome. Ces tumeurs autour du cerveau sont dites méningiomes intracrâniens, celles autour de la moelle épinière sont dites des méningiomes spinaux. Lorsqu'une tumeur se forme sur la gaine du nerf cochléo-vestibulaire, un schwannome vestibulaire (SV), les deux fonctions, auditive et de l'équilibre, peuvent être atteintes.

Les options thérapeutiques actuelles pour les tumeurs associées à la NF2 sont suivant l'observation, la chirurgie ou la radiation stéréotaxique, et les traitements anti tumoraux non spécifiques, peu efficaces, et toxiques comme l'avastin. Le bevacizumab donne un grand espoir pour les SV, et a été largement utilisé (de manière non formelle), montrant une diminution des volumes des SV et une amélioration de l'audition chez 30 à 50 % des patients, mais les toxicités empêchent une utilisation à long terme. Des études sont en cours sur une nouvelle méthode pour amener et libérer le bevacizumab sur le lieu de la tumeur, et non dans tout le corps, afin de limiter les effets secondaires toxiques de la molécule. La résection chirurgicale des VS et des méningiomes peut être nécessaire pour soulager la compression du tronc cérébral et la menace d'hydrocéphalie aiguë, mais cette intervention comporte de nombreux risques et complications. Il est urgent d'améliorer le traitement des SV et des méningiomes.

Recursion pharmaceuticals effectue des tests cliniques sur une nouvelle cible thérapeutique en NF2 : deux études pilotes de l'AR-42, un inhibiteur pan-histone désacétylase, dans les SV et méningiomes.

L'AR-42, également connu sous le nom de OSU-HDAC42, est un inhibiteur puissant de l'histone désacétylase (HDAC). Il a été constaté que l'AR-42 modulait plusieurs inhibiteurs de la mort programmée des cellules, l'apoptose, ainsi que des régulateurs de la survie cellulaire. De ce fait, l'AR-42 exerce une puissante activité antitumorale contre plusieurs types de tumeurs, comme les cancers de la prostate et du foie, où il montre une diminution partielle du volume des tumeurs en agissant d'une façon particulière : l'inhibition de la voie PI3K/Akt.

La voie PI3K/AKT est activée dans les VS et les méningiomes humains. Elle contrôle les processus de survie et prolifération cellulaires, mais aussi la réponse à l'insuline, ou la réponse au stress. Cette voie est donc une cible thérapeutique d'intérêt pour la NF2.



RECURSION[®]
pharmaceuticals

Deux études cliniques de l'AR-42 sont en cours chez des patients atteints de NF2 et de méningiomes sporadiques et de VS.

Les critères d'évaluation primaires comprenaient la sécurité, la pharmacocinétique, avec quelle efficacité la molécule agit sur le patient, et la pharmacodynamique, comment le corps du patient agit sur la molécule, sa destruction et son élimination. L'étude pilote n°1 est une analyse post-hoc d'un sous-ensemble de patients atteints de tumeurs associées à la NF2 et de méningiomes sporadiques. L'étude pilote n°2 est une étude chirurgicale de phase 0 visant à déterminer la pharmacocinétique et la pharmacodynamique intra-tumorales à partir d'échantillons de sang et de méningiomes et VS réséqués chirurgicalement.

Les résultats jusqu'à maintenant montrent que l'AR-42 était bien toléré dans les deux études pilotes, et aucune toxicité majeure n'a été observée dans l'étude pilote 2 lors de l'utilisation d'une dose suffisante pour s'accumuler dans les tumeurs et supprimer la voie AKT/PI3K. Des preuves préliminaires d'une réduction du volume des tumeurs vont dans le sens d'un essai de phase II de l'AR-42 pour les VS et les méningiomes sporadiques ou associés à la NF2 afin d'évaluer correctement l'efficacité. Une thérapie combinée avec d'autres médicaments ou des radiations devrait être envisagée.

Pour référence: Welling DB, Collier KA, Burns SS, et al. Early phase clinical studies of AR-42, a histone deacetylase inhibitor, for neurofibromatosis type 2-associated vestibular schwannomas and meningiomas. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2021;6(5):1008-1019. Published 2021 Aug 20. doi:10.1002/lio2.643

SPRINGWORKS THERAPEUTICS: MIRDANETINIB UN AUTRE INHIBITEUR DE MEK EN ÉTUDE CLINIQUE PHASE 2B POUR LES NEUROFIBROMES PLEXIFORME

Les neurofibromes plexiformes sont un fardeau majeur des patients NF1, non seulement esthétiquement, mais parce qu'ils provoquent des douleurs, affectent la mobilité ou d'autres fonctions, et laissent les patients avec l'angoisse de voir un neurofibrome se transformer en MPNST.

Actuellement, le seul médicament officiel de la NF1 est un inhibiteur de MEK, le Koselugo. Il est nécessaire d'avoir plusieurs molécules avec le même mécanisme d'action pour améliorer et/ou augmenter les possibilités de combiner des traitements.

Le mirdametinib est un inhibiteur de MEK de petite taille, allostérique et oral, en cours de développement comme traitement des neurofibromes plexiformes associés à la NF1, et des gliomes de bas grade (LGG), et comme thérapie combinée pour le traitement de plusieurs sous-ensembles de tumeurs solides métastatiques.

Springworks therapeutics, qui développe cette molécule, est en phase II de l'étude clinique ReNeu et a espoir d'un passage en phase III, dernière étape très difficile à franchir avant la commercialisation.

Au cours de l'étude clinique, les participants commenceront à prendre le médicament sous forme de gélule orale ou de formulation pédiatrique pour les enfants qui ne peuvent pas avaler une gélule. L'étude s'étend sur une période de traitement de 2 ans après la première dose du traitement.

Un essai de phase 2 chez des adolescents et des adultes atteints de NF1-PN a montré une efficacité encourageante ainsi qu'un profil de sécurité généralement bien toléré.

L'étude de phase 2 a recruté 19 adolescents et adultes atteints de NF1-PN inopérables et symptomatiques ou en phase de croissance et a démontré des réponses significatives chez 42% des patients.

Les effets indésirables de grade 2 ou plus les plus fréquemment rapportés en cours de traitement étaient les éruptions acnéiformes, la fatigue et les nausées. Aucune toxicité de grade 4 ou plus n'a été signalée.

