

LE MENSUEL

Quoi de NeuF

CE MOIS-CI DANS LE QUOI DE NEUF:



NF2:
La déficience de la protéine Merlin **modifie la balance des oxydants.**



Les Critères de diagnostic révisés pour la neurofibromatose de type 1 et le syndrome de Legius : des recommandations émises dans un consensus international



Vers l'espoir d'une **nouvelle voie de traitement** des schwannomes douloureux de la neurofibromatose de type 2

NF2: LA DÉFICIENCE DE LA PROTÉINE MERLIN MODIFIE LA BALANCE DES OXYDANTS.

Nous entendons régulièrement que nous avons besoin de supplément antioxydant pour rester en bonne santé, manger des fruits pour que les antioxydants luttent contre les radicaux libres et vous protègent contre les maladies cardiovasculaires, le vieillissement, ou les cancers. Pourrions-nous ajouter de l'aide aux patients NF2?

Merlin, la protéine codée par le gène NF2 est considérée comme un suppresseur de tumeur. Elle est associée au squelette de la cellule (le cytosquelette), joue un rôle essentiel dans la détection du contact cellule-cellule et donne le signal d'arrêter la croissance lorsque les cellules entrent en contact, se touchent les unes avec les autres. Merlin fonctionne comme une protéine de type échafaudage qui se localise au niveau du bord de la cellule, ce qui lui permet d'intégrer des informations extracellulaires pour moduler le comportement à l'intérieur de la cellule.

Il a été observé qu'une faible incidence de mutation NF2 avec perte de fonction se produit également dans les tumeurs malignes de patients non atteints de la NF2, comme des cancers du sein.

Des chercheurs de l'université d'Alabama à Birmingham ont constaté que l'absence de la fonction normale de Merlin induit une mauvaise gestion du système d'oxydoréduction cellulaire. Les radicaux libres peuvent agir comme des seconds messagers en modifiant les fonctions des protéines et en régulant les voies de signalisation; dans le cancer, ils peuvent inactiver de manière réversible des protéines suppresseurs de tumeurs. Les cellules déficientes en Merlin ont un système

antioxydant (Nuclear factor, erythroid 2 like 2) sous-fonctionnel, et d'autre part un système de production d'actifs redox (par les NOX) en "mode turbo". Ces résultats révèlent un nouveau mécanisme par lequel Merlin interagit avec l'homéostasie redox dans les caractéristiques malignes. Ceci entraînerait une croissance cellulaire sans restriction et une intensification de la malignité des tumeurs. Les mécanismes de gestion des espèces oxydatives réactionnelles, les radicaux libres, ne sont plus régulés par Merlin et leur élimination n'est plus aussi bien assurée.



Pour référence:

Mota M, Metge BJ, Hinshaw DC, et al. Merlin deficiency alters the redox management program in breast cancer. Mol Oncol. 2021;15(4):942-956. doi:10.1002/1878-0261.12896

LES CRITÈRES DE DIAGNOSTIC RÉVISÉS POUR LA NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1 ET LE SYNDROME DE LEGIUS : DES RECOMMANDATIONS ÉMISES DANS UN CONSENSUS INTERNATIONAL

Qu'est-ce que des critères de diagnostics:

Les critères de diagnostic sont un ensemble de signes, de symptômes et de tests élaborés pour être utilisés dans le cadre de soins cliniques afin de guider la prise en charge de chaque patient. Ils ont la nécessité d'être larges et de refléter toutes les caractéristiques et la gravité d'une maladie, c'est -à -dire l'hétérogénéité de la maladie. Mais en parallèle, la spécificité doit être très élevée, proche de 100 %, ce qui est difficile à obtenir.

Les critères de diagnostics ne doivent pas être confondus avec les critères de classification qui sont des définitions standardisées qui visent principalement à permettre aux études cliniques de disposer de cohortes uniformes de patients pour la recherche.



Historiquement:

Les critères diagnostiques originaux de la NF1 et de la NF2 ont été établis lors de la réunion au National Institutes of Health (NIH) en 1987, et les critères diagnostiques de la Schwannomatose ont été établis en 2005. Depuis lors, les connaissances sur ces troubles génétiques ont explosé, avec par exemple, la découverte des gènes responsables de la NF1, de la NF2 et de la Schwannomatose, ainsi que le développement technologique des tests génétiques.

Ces dernières années, les cliniciens de la NF ont constaté que les patients étaient parfois mal diagnostiqués ou recevaient un diagnostic et des soins tardifs. Ils ont donc évoqué la nécessité d'augmenter la communication sur les distinctions entre la NF1, la NF2 et la Schwannomatose, à la fois pour les professionnels de santé et les patients.

En conséquence, en 2017, un groupe de chercheurs sur la NF a contacté la Children's Tumor Foundation pour parrainer un examen et une révision potentielle des critères de diagnostic de la NF.

LES CRITÈRES DE DIAGNOSTIC RÉVISÉS POUR LA NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1 ET LE SYNDROME DE LEGIUS :

Des recommandations émises dans un consensus international

Les nouveaux critères de diagnostic ont été émis dans le journal international *Genetic Medicine* au mois d'Août 2021.

Legius, E., Messiaen, L., Wolkenstein, P. et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med* 23, 1506–1513 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01170-5i>

Les experts ont intégré les développements majeurs en génétique, ophtalmologie, dermatologie et neuroimagerie, afin de réviser les critères de diagnostic de la neurofibromatose de type 1 (NF1) et établir les critères de diagnostic du syndrome de Legius (LGSS). Les critères révisés de la NF1 regroupent de nouvelles caractéristiques cliniques et des tests génétiques, tandis que les critères du LGSS ont été créés pour différencier les deux maladies. Il est probable qu'un affinement continu de ces nouveaux critères sera nécessaire au fur et à mesure que les chercheurs (1) étudieront les propriétés diagnostiques des critères révisés, (2) reconsidéreront les critères non inclus dans ce processus, et (3) identifieront de nouvelles caractéristiques cliniques et autres de ces conditions.



Les nouveaux critères NF1:

A : Les critères de diagnostic de la NF1 sont remplis chez un individu dont aucun parent n'a reçu un diagnostic de NF1 si deux ou plusieurs des éléments suivants sont présents :

- Six macules café-au-lait ou plus de plus de 5 mm de diamètre maximum chez les individus prépubères et de plus de 15 mm de diamètre maximum chez les individus post pubères
- Taches de rousseur dans la région axillaire ou inguinale.
- Deux neurofibromes ou plus, quel que soit leur type, ou un neurofibrome plexiforme.
- Gliome de la voie optique
- Deux nodules de Lisch iris ou plus identifiés par un examen à la lampe à fente ou deux anomalies choroïdiennes ou plus - définies comme des nodules brillants, en plaques, visualisés par tomographie par cohérence optique (OCT)/imagerie par réflectance dans le proche infrarouge.
- Une lésion osseuse distinctive telle qu'une dysplasie sphénoïdale, une courbure antéro latérale du tibia ou une pseudarthrose d'un os long.
- Une variante pathogène hétérozygote de la NF1 avec une fraction d'allèle de la variante de 50% dans un tissu apparemment normal tel que les globules blancs

B : L'enfant d'un parent qui répond aux critères diagnostiques spécifiés en A mérite un diagnostic de NF1 si un ou plusieurs des critères en A sont présents.

VERS L'ESPOIR D'UNE NOUVELLE VOIE DE TRAITEMENT DES SCHWANNOMES DOULOUREUX DE LA NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 2

Pourquoi une proportion importante de patients atteints de schwannomes ont-ils des douleurs et d'autres pas ?

Les schwannomes sont des tumeurs de la gaine des nerfs périphériques entièrement dérivées de cellules de la lignée de Schwann.

Il est intéressant de noter que la douleur associée aux schwannomes n'est souvent pas soulagée par l'ablation chirurgicale de la tumeur et ne semble pas être corrélée à la taille de la tumeur, ce qui suggère que la douleur peut être due à des mécanismes autres que la compression nerveuse. Les traitements médicamenteux efficaces pour contrôler la tumeur sont pratiquement inexistants.

Une collaboration de Massachusetts General Hospital, de Boston et Harvard a étudié les mécanismes moléculaires de la douleur associée aux schwannomes en comparant le profil de séquençage de l'ARN de schwannomes douloureux et non douloureux provenant de patients atteints de NF2. Deux analyses ont indépendamment démontré une différence dans les profils d'expression génétique des échantillons en fonction du phénotype de douleur. L'expression différentielle a montré une augmentation du facteur de croissance des fibroblastes 7 (FGF7) dans les schwannomes douloureux. Cette découverte permet d'ouvrir la voie vers de nouveaux types de traitement de la douleur spécifiques des schwannomes des patients NF2.



Pour référence:

Kukutla P, Ahmed SG, DuBreuil DM, et al. Transcriptomic signature of painful human neurofibromatosis type 2 schwannomas. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(7):1508-1514. doi:10.1002/acn3.51386