

La Rubrique SCIENTIFIQUE



NF2 - L'ÉTAT DES LIEUX

L'année 2021 a vu un boom dans tous les domaines de la NF2. Une dynamique très forte apportée par des leaders en NF2, ainsi que le soutien sans relâche doublé d'une stratégie intelligente des fondations, a permis d'attaquer de tous côtés à la fois.

La recherche pour de nouveaux médicaments, les outils à dispositions des cliniciens pour évaluer les nouveaux traitements, les essais cliniques, la thérapie génique, et même la définition et le nom même de la maladie :

Tout accélère dans la voie du changement.

SYNDROME DE LA NF2

Nous utilisons le terme de syndrome de NF2 pour mettre en évidence la diversité des manifestations déclenchées par les variants génétiques de la NF2.

La NF2 est une maladie génétique qui apparaît lorsque des variations, des mutations dans le gène NF2 déclenchent la production d'une protéine Merlin non- ou peu fonctionnelle. Son rôle de suppresseur de tumeur disparaît laissant place à la formation de tumeurs non-cancéreuses.

La manifestation clinique caractéristique est le schwannome vestibulaire, mais d'autres tumeurs peuvent apparaître comme des épépendymomes, des méningiomes ou des astrocytomes, ainsi que des manifestations non tumorales, cutanées, visuelles ou neurologiques.

Tous les patients atteints de la NF2 voient leur qualité de vie affectée par des [troubles de l'audition, de l'équilibre, de la mobilité et par des interventions chirurgicales invasives et répétitives](#), ce qui entraîne anxiété et dépression et nécessite un soutien psychologique et scolaire.

Les tumeurs sont très susceptibles de repousser après une résection chirurgicale, et il n'existe malheureusement aucun traitement efficace établi pour les patients atteints de la NF2.

Cependant, de la thérapie génique aux nouvelles cibles dans la découverte de médicaments, les progrès en recherche clinique augmentent chaque jour pour la communauté NF2.

LA NF2 : UNE MALADIE GÉNÉTIQUE

Avoir une maladie génétique signifie avoir une erreur dans votre matériel génétique, votre ADN.

L'ADN est une longue chaîne de quatre éléments constitutifs différents appelés bases nucléotidiques (A, C, G et T). Elles sont attachées l'une après l'autre dans une longue chaîne dans ce qui semble être une séquence aléatoire comme ATGCCTAGCATGGTTAACC, mais qui est en fait d'une extrême importance.

L'ADN est le nom chimique de cette chaîne, l'Acide DéoxyriboNucléique.

Les êtres humains possèdent 46 de ces chaînes d'ADN, de longueurs variables, dans chaque cellule constituant notre corps. Cette longue chaîne est compactée, enroulée, pour former ce qu'on appelle un **chromosome**.

Dans chaque chromosome se trouvent des millions de bases liées entre elles dans un ordre précis appelé séquence. **Certaines séquences sont des gènes** ; elles servent d'instructions sur la façon de construire une protéine, comme le gène NF2 pour la protéine Merlin.

Une erreur dans la séquence, plusieurs bases nucléotidiques ou même une seule manquante ou ajoutée peut totalement modifier les instructions sur la façon de fabriquer la protéine, ce qui donne une protéine qui ne peut pas fonctionner correctement.

MUTATION GÉNÉTIQUE:

Comment se forment les erreurs ?

Dans le corps, les cellules ne sont pas éternelles ; elles naissent, vivent et travaillent, puis meurent. Il est donc nécessaire de produire en permanence de nouvelles cellules.

Les nouvelles cellules naissent de la division en deux d'une "cellule mère". Avant de se diviser en deux cellules filles, la mère doit répliquer son ADN afin que deux jeux identiques de chromosomes puissent être répartis de manière égale dans les deux nouvelles cellules filles.

Copier des millions de nucléotides en respectant exactement la même séquence est un défi, et les cellules font de nombreuses erreurs, immédiatement corrigées par une machinerie spéciale dédiée à la vérification, à la révision et à l'édition des séquences. Cependant, la relecture

n'est pas efficace à 100 %, laissant quelques erreurs dans l'ADN nouvellement répliqué, **des mutations**, créant **des variants "De Novo"**. Ce phénomène est à l'origine de 50% des cas de la NF2.

En termes de génétique, les cellules peuvent être séparées en deux grandes catégories : la lignée **germinale**, les cellules de la reproduction, l'ovule et le sperme, et le reste du corps, **les cellules somatiques** (soma signifie corps en grec). Le fait qu'une mutation se trouve dans le soma plutôt que dans la lignée germinale va donc déterminer si elle est transmissible à la descendance.

Lorsqu'une mutation du gène NF2 dans les cellules germinales **est transmise par les parents**, on dit de la NF2 qu'elle est **héritée**.



QUAND PARLE-T-ON DE MOSAÏSME NF2 ?

Si l'erreur se produit lors de la toute première division dans la formation d'un embryon, toutes les cellules seront affectées, plus elle se produit tard dans la formation d'un individu, moins de cellules seront affectées. Par conséquent, une partie du corps cellulaire portera la mutation tandis que les autres auront la séquence initiale, il s'agit **d'une mosaïque de cellules variantes et d'ADN original**, le patient est **atteint de mosaïsme**. Le mosaïsme somatique est présent chez environ un tiers des patients atteints de NF2 de novo.

LE GÈNE NF2 ET SES MUTATIONS

Le gène NF2 est situé sur le chromosome numéro 22, sur le bras long q dans la zone 12.2. C'est la raison pour laquelle on peut parfois lire que NF2 est sur 22q12.2. Le chromosome 22 est un chromosome autosomique, c'est-à-dire qu'il ne s'agit pas du chromosome sexuel X ou Y.

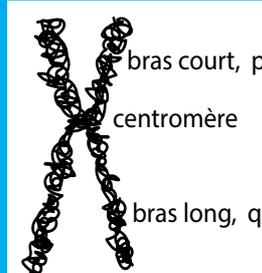
Il peut y avoir différents types de mutations du gène NF2, elles conduiront à différentes altérations de la fonction de Merlin.

Lorsqu'il se produit une délétion, enlèvement de plusieurs bases, situées dans la zone correspondant à la partie initiale de la protéine Merlin (la partie N-terminale), l'apparition de tumeur et la progression de la maladie sont précoces comparé au cours typique de la NF2, un âge plus jeune au moment du diagnostic, une incidence plus élevée de méningiomes, mais également de lésions ophtalmologiques et cutanées.

Les altérations les plus courantes en NF2 entraînent

des la formation d'une protéine dont il manque des parties, donc une Merlin plus courte. Les délétions "faux-sens" sont plus rares et ont simplement un acide aminé différent dans toute la protéine, ce qui provoque des évolutions cliniques plus modérées.

CHROMOSOME: STRUCTURE ET NOMENCLATURE:



Les 23 paires de chromosomes humains sont nommées par un système numérique en fonction de la taille du chromosome, de 1 à 22 plus la paire de chromosome sexuel appelé X ou Y. Les chromosomes ont un centromère, une zone de constriction de l'ADN, qui va séparer le chromosome en deux parties, le bras court nommé p et le bras long appelé q.

LA FONCTION BIOLOGIQUE DE LA PROTÉINE MERLIN

Le cytosquelette, ou squelette de la cellule, est constitué de fibres qui traversent toute la cellule. Il donne, comme le squelette d'une personne, la forme, le mouvement et l'ancrage de la cellule et de ses organites. Le cytosquelette, contrairement au squelette du corps, permet également à la cellule de communiquer avec l'extérieur. Il transmet des informations de la matrice extracellulaire aux organites de la cellule jusqu'au noyau, régulant ainsi l'expression des gènes.

Le cytosquelette est constitué de fibres, de tubes, perpétuellement construits et déconstruits, et de protéines qui peuvent circuler sur les tubes pour délivrer des messages dans la cellule.

Regardez la vidéo : <https://www.youtube.com/watch?v=t0-W8mvBa78>

Le gène NF2 code pour la protéine Merlin.

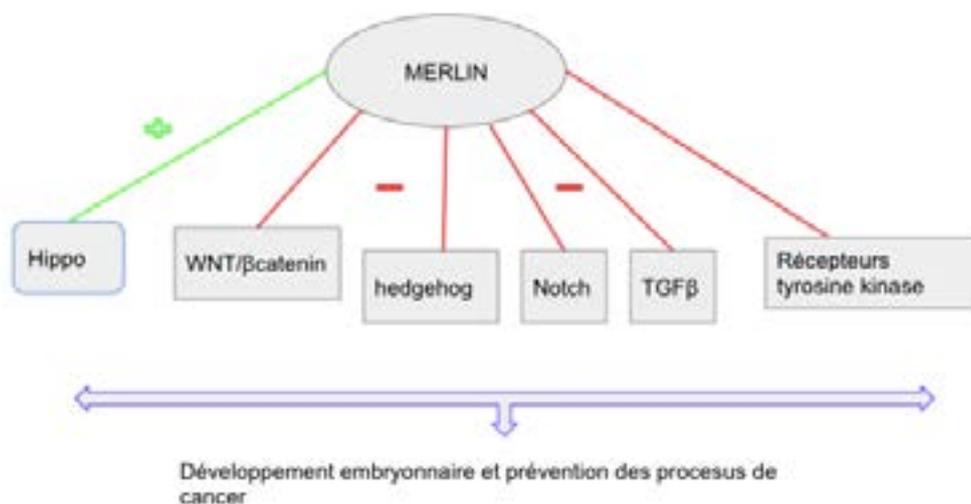
Merlin fait partie du système complexe du cytosquelette et module six voies régulant le développement de l'embryon à l'adulte. Les répercussions moléculaires et cellulaires de la perte de Merlin déclenchent des troubles du développement et des cancers.

Faites défiler la page et regardez la vidéo (en anglais) incluse dans <https://biosignaling.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12964-020-00544-7>.

Merlin est présent dans les cellules de Schwann, les méninges, l'épendyma et, dans une moindre mesure, dans le cristallin et les nerfs de l'œil. Notamment, il s'agit du type exact de cellules impliquées dans la variété des manifestations de la NF2.

Merlin est un messager situé à proximité de la membrane cellulaire. Il interagit avec la fibre du cytosquelette appelée actine et transmet également des informations par la modulation de régulateurs majeurs de 6 voies différentes. Merlin est le médiateur de l'inhibition de la croissance en fonction du contact, ce qui signifie que lorsque le cytosquelette de la cellule sent que celle-ci est entourée d'autres cellules et qu'il n'y a plus d'espace vide autour d'elle, elle arrête de proliférer ; Merlin fait partie de ce signal d'arrêt.

Les six voies de signalisation à la cellule modulées par Merlin sont les suivantes :



LES MANIFESTATIONS DE LA NF2

Vue générale des manifestations :

La NF2 est divisée en 3 groupes, basés sur la présentation clinique et la gravité de la maladie :

- 1 - Wishart
- 2 - Gardner
- 3 - mosaïque (segmentaire).

La NF2 de Wishart est la forme la plus sévère de NF2, elle est diagnostiquée à la fin de l'adolescence ou au début de la 20^{ème} et présente des tumeurs spinales en plus des SV.

La NF2 de Gardner est moins sévère et est diagnostiquée plus tardivement. Bien que les patients présentent un VS bilatéral et plus rarement, des tumeurs intracrâniennes.

La NF2 mosaïque, ou segmentaire, comme expliquer précédemment, apparaît lorsqu'une mutation se produit dans l'embryogenèse plutôt que dans l'ADN germinale ; par conséquent, seule une partie des cellules des patients est porteuse de la mutation. Les conséquences sont en général moins graves que les deux autres types de NF2.



Des études plus récentes ont caractérisé les **enfants NF2 prépubères**.

Les manifestations et l'évolution de la NF2 sont différentes selon l'âge auquel les premiers signes apparaissent. Les enfants atteints de NF2 dont l'apparition se situe au moment ou avant la puberté présentent un tableau de la maladie généralement différent des adolescents.

Les symptômes initiaux les plus courants de la NF2 à l'âge adulte sont le plus souvent attribués à un dysfonctionnement du 8^e nerf crânien et comprennent une perte auditive, des acouphènes ou un dysfonctionnement de l'équilibre.

À l'inverse, dans le groupe d'âge prépubère des patients NF2, les symptômes initiaux sont des tumeurs cutanées bénignes, les cataractes, ou les signes neurologiques secondaires **non** liés au Schwannomes Vestibulaires, mais à l'implication d'un ou plusieurs autres nerfs crâniens, ou de pressions sur le cerveau ou la moelle épinière, les crise d'épilepsie et maux de tête.

LES MANIFESTATIONS CUTANÉES :

Environ 70 % des patients atteints de la NF2 présentent des manifestations, dont les taches « café-au-lait » similaires aux patients NF1. Les lésions en plaques peuvent être plus pigmentées que la peau environnante avec une pilosité accrue.

Les patients NF2 peuvent développer des nodules sous-cutanés le long du nerf périphérique, et parfois des Schwannomes intra cutanés, similaires à ceux observés chez les patients NF1.

LA PERTE D'AUDITION ET LES PROBLÈMES D'ÉQUILIBRE

Sur le plan anatomique, le système auditif et le système de l'équilibre et de l'orientation spatiale (appelé système vestibulaire) sont dans le prolongement l'un de l'autre, et communiquent. Les nerfs portant ses deux informations se rejoignent et forment un faisceau de nerf commun appelé nerf cochléo-vestibulaire (8e nerf crânien).

Entendre et interpréter des sons se produit en quatre grandes étapes. Les sons sont propagés par des vibrations de l'air à différentes fréquences. Les vibrations de l'air entrent par l'oreille externe et pénètrent jusque dans l'oreille moyenne où ils font vibrer un système de membrane, le tympan, -et de très petits os, les osselets. Les vibrations se propagent ensuite dans l'oreille interne à un organe appelé la cochlée qui va transformer l'information d'un type mécanique, vibrations/mouvements, en un type d'information électrique, langage compris par les neurones. Les nerfs auditifs gauche et droit vont ensuite porter l'information dans le cerveau pour être interprétés.

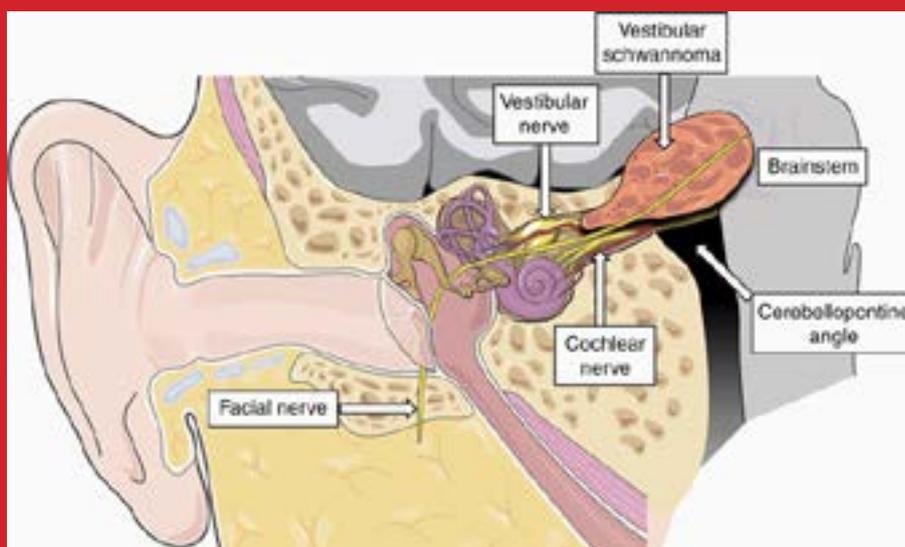
Le **système vestibulaire, responsable de l'équilibre**, se situe dans l'oreille interne en prolongement de la cochlée, le labyrinthe, il comprend trois canaux orientés dans 3 directions s'ouvrant sur le vestibule. Les canaux contiennent un liquide et des cils, lorsque l'on bouge la tête, le liquide se déplace, et fait bouger les cils, qui vont envoyer un signal au cerveau pour signifier du mouvement qui a lieu. Le signal est envoyé par les nerfs vestibulaires. Ils indiquent le mouvement, la position de la tête, et permettent l'orientation dans l'espace. Il va également participer à la coordination des mouvements réflexes des yeux et de la tête.

Le problème des Schwannomes vestibulaires en NF2 :

Lorsqu'une tumeur se forme sur la gaine du nerf cochléo-vestibulaire, un schwannome vestibulaire, les deux fonctions, auditive et de l'équilibre, peuvent être atteintes.

LES SCHWANNOMES VESTIBULAIRES

Présents chez presque 60% des patients NF2. Les Schwannomes vestibulaires peuvent être des deux côtés droit et gauche, on les dit alors bilatéraux, ou bien peuvent n'affecter que l'un des côtés on les dit alors unilatéraux.



LA PERTE DE L'AUDITION ET LES PROBLÈMES D'ÉQUILIBRE

D'une façon surprenante, la perte d'audition est largement plus fréquente, jusqu'à 95% des patients, comparés aux symptômes de déséquilibre, présents seulement dans 50% des patients ayant un Schwannome vestibulaire (SV).

Les mécanismes impliqués dans la perte d'audition des patients NF2 ne sont pas complètement compris.

Le dysfonctionnement presque systématique du nerf cochléaire peut être expliqué partiellement sur le plan anatomique par une compression mécanique du nerf appliquée par la tumeur qui bloque la conduction du signal nerveux.

Pourtant, plusieurs études ont démontré l'absence d'une corrélation cohérente entre la taille ou la configuration de la tumeur et le degré de perte auditive ; dans 20% des cas, une perte soudaine est observée sans changement de la tumeur.

D'autres explications sont basées sur l'apparition d'une ischémie (mauvaise irrigation par le sang), qui indépendamment de NF2 peut être une raison de perte d'audition, une fibrose et une inflammation au niveau de la tumeur.

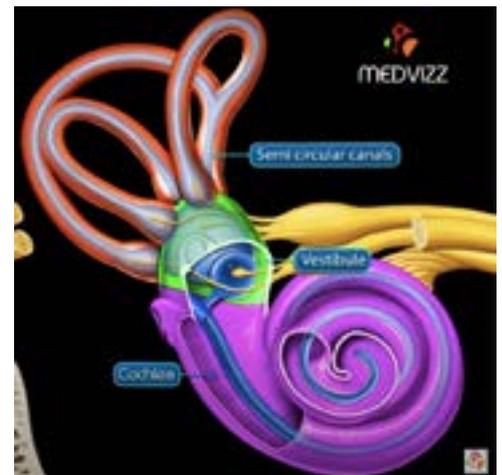
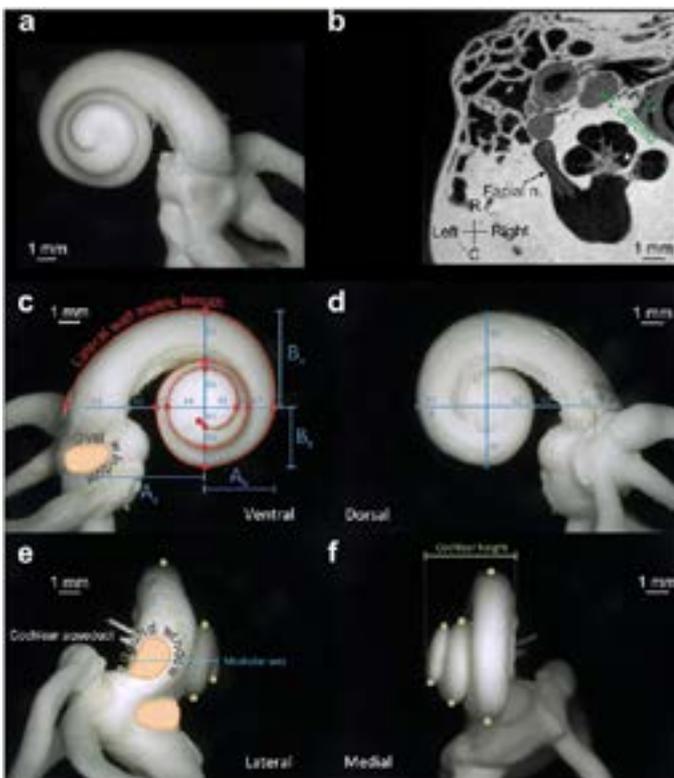


photo: <https://www.youtube.com/watch?v=XPHuiYInOsg>



La dégradation de la cochlée observée dans les cas sévères de perte d'audition laisse penser que des substances toxiques sont sécrétées par la tumeur et ses cellules environnantes associées aux SV.

De plus, des différences génétiques entre les patients ayant une perte significative de l'audition et ceux non affectés alors que présentant des tumeurs volumineuses vont dans la direction d'une autre cause que celle de pression mécanique.

figure; Pietsch, M., Aguirre Dávila, L., Erfurt, P. et al. Spiral Form of the Human Cochlea Results from Spatial Constraints. *Sci Rep* 7, 7500 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07795-4>

LA PRISE EN CHARGE ACTUELLE

LA CHIRURGIE ET LES IMPLANTS:

Le SV reste sous observation jusqu'à ce que des fonctions physiologiques soient mises en péril. De par sa localisation, la tumeur peut appuyer sur le tronc cérébral, endommager le nerf facial, ou atteindre les fonctions auditives. La chirurgie est employée pour enlever la tumeur afin de sauver ces fonctions. Elle est utilisée plus fréquemment chez les patients plus jeunes et les tumeurs volumineuses.

Une perte auditive peut survenir après l'ablation du SV, entraînant la nécessité d'une réhabilitation auditive.

Lorsque le nerf cochléaire est endommagé : un implant auditif au niveau du tronc cérébral provoque une stimulation électrique directe des neurones auditifs dans le noyau cochléaire.

Lorsque le nerf cochléaire est intact : les patients atteints de surdité bilatérale peuvent opter pour une implantation cochléaire qui stimule directement le nerf cochléaire. Ce traitement a été récemment employé également pour des patients atteints de SV unilatéral, permettant au score moyen de discrimination de la parole s'améliorer de 30,0 % avant l'opération à 56,4 % après l'implantation ainsi qu'une amélioration des acouphènes.

LES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX ANTIPROLIFÉRATIFS :

La recherche de médicament pour les SV c'est focalisée pendant longtemps sur les mécanismes de l'arrêt de la prolifération des cellules de Schwann. La liste des médicaments utilisés pour compenser la perte des nombreuses fonctions de Merlin dans les cellules est représentée dans la figure suivante, les médicaments sur fond bleu foncé, Merlin sur fond rose.

Certains traitements comme bevacizumab et axitinib ont une action non seulement sur les cellules de Schwann mais également sur le système environnant la tumeur. Ceci augmente leur efficacité mais malheureusement aussi leur toxicité.

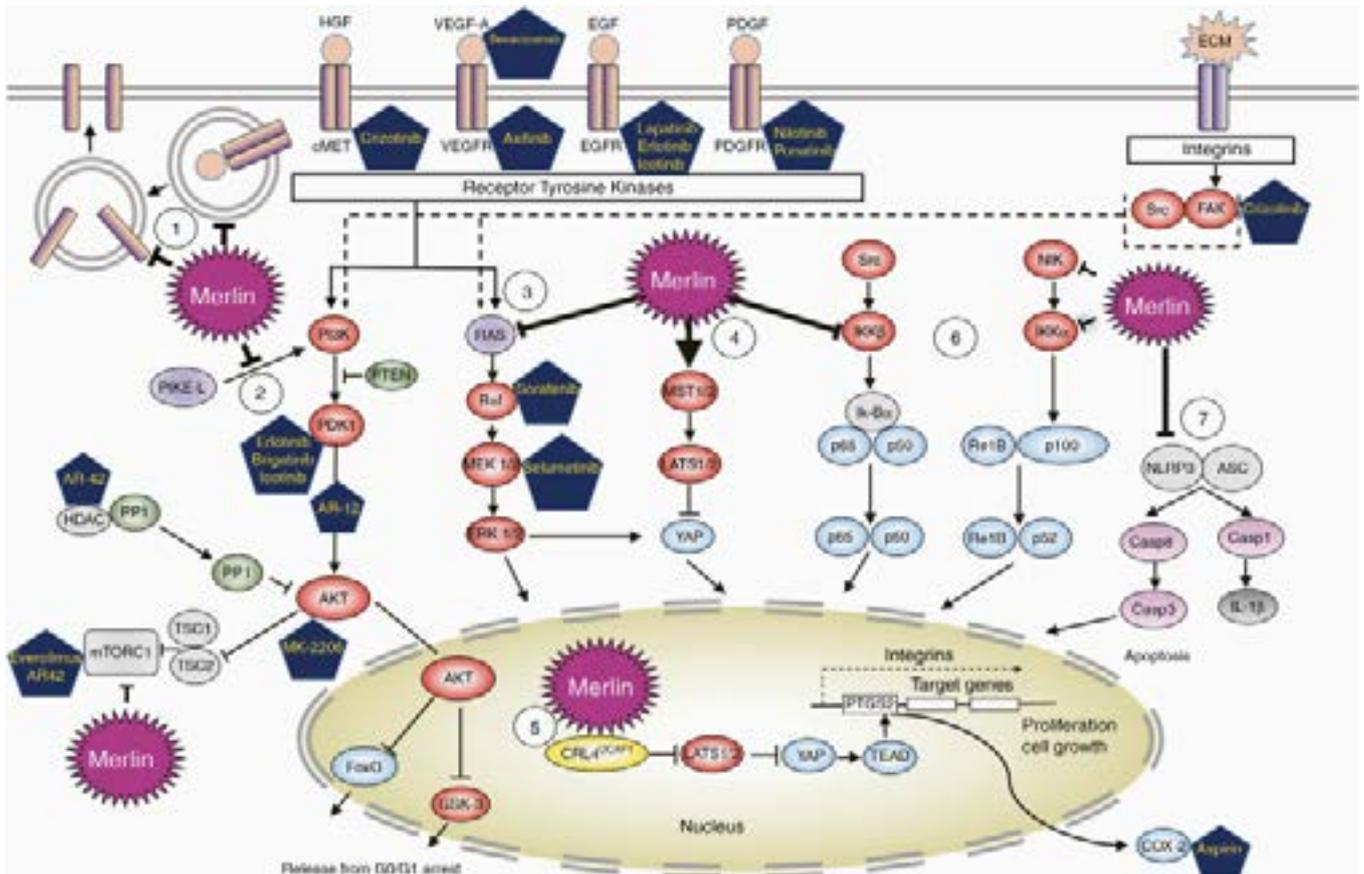


Figure extraite de Ren, Yin et al. "New developments in neurofibromatosis type 2 and vestibular schwannoma." Neuro-oncology advances vol. 3,1 vdaa153. 16 Nov. 2020,

LA PRISE EN CHARGE ACTUELLE

LES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX CENTRÉS SUR LE SYSTÈME VASCULAIRE ET LA NEURO-INFLAMMATION:

Le **losartan**, un bloqueur de l'angiotensine II, normalement utilisé pour traiter l'hypertension artérielle et les insuffisances cardiaques, a été testé utilisé dans une étude préclinique sur un modèle de souris de SV NF2. Les résultats sont très prometteurs, le losartan diminue l'inflammation et l'œdème neuronal, augmente la vascularisation et réduit l'oxydation dans les cellules de Schwann. Ce médicament agit également sur l'environnement tumoral et en particulier sur le collagène. De plus le losartan diminue la synthèse de la cytokine IL6 largement impliquée dans l'inflammation et la réponse immunitaire. Il a été montré chez les patients NF2 présentant une perte auditive, que l'IL6 est augmentée. Le losartan pourrait donc être un bon candidat pour une étude clinique chez les patients NF2 atteints de perte auditive.

Le VEGF, facteur de croissance endothélial vasculaire, est un médiateur clé de l'angiogenèse (formation des vaisseaux sanguins) et est exprimé dans presque tous les Schwannomes vestibulaires. Les inhibiteurs de VEGF, **bevacizumab et axitinib**, sont utilisés dans plusieurs traitements de cancers, mais sont accompagnés d'effets secondaires importants comme l'hypertension et la protéinurie. Chez les patients NF2, ils entraînent une amélioration de l'audition et une diminution de la neurotoxicité, la dégradation des nerfs auditifs associés aux SV.

Merlin agit sur la régulation de plusieurs gènes. Dans les SV ses gènes sont majoritairement de la voie de la neuroinflammation. Le gène de l'inflammasome NLRP3 est surexprimé dans les SV des patients NF2 présentant un déficit auditif. L'activation de NLRP3 déclenche la production d'IL-1 β , une cytokine pro-inflammatoire puissante. Le traitement avec un antagoniste du récepteur humain recombinant de l'IL-1 a inversé la perte auditive observée dans une famille présentant une perte auditive neurosensorielle et des mutations de NLRP3. Des travaux futurs sont nécessaires pour vérifier le rôle thérapeutique du **blocage de l'IL-1 β** chez les patients présentant une perte auditive secondaire au SV sporadique ou associé à la NF2.



ÉVITER LES EFFETS SECONDAIRES

La NF2 n'est pas un cancer et doit être traité d'une façon chronique, année après année. Il est donc impossible de prendre des médicaments avec des effets secondaires importants.

Le Dr Tyrone de l'Université du Texas à Austin a passé un contrat avec la CTF pour développer une nouvelle méthode d'administration. Il va emballer l'afatinib dans des liposomes pour transporter le médicament. Les liposomes ne libèrent le médicament que lorsque des ultrasons les chauffent - les ultrasons sont appliqués au site de la tumeur, ce qui évite une exposition du corps entier et donc des effets secondaires. Ainsi, le médicament est délivré quand et où on le souhaite.

CRISES D'ÉPILEPSIE ET MAUX DE TÊTE

La préoccupation majeure des patients NF2 est le développement de tumeurs. Il y a trois types de tumeurs fréquentes. Nous avons vu les Schwannome vestibulaires ; les patients présentent également des **ependyomes et des méningiomes**.

Les manifestations des tumeurs vont dépendre de la localisation et de la taille des tumeurs, donc de la partie du cerveau sur laquelle elles appuient. Les manifestations peuvent aller de simples nausées, un état de confusion, une somnolence, des troubles de la vue ou de l'audition à une faiblesse musculaire, suivant les centres neurologiques perturbés par la tumeur.

Les maux de tête sont extrêmement courants, et en général, la manifestation commune des tumeurs crâniennes.

LES MÉNINGIOMES

QU'EST-CE QUE LES MÉNINGES ?

Le cerveau et la moelle épinière constituent le système nerveux central. Ils ont une double protection, le liquide céphalo-rachidien dans lequel ils baignent et un « sac » pour contenir l'ensemble, les méninges. Méninges est au pluriel, car ce sac est 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. Les méninges sont une barrière protectrice pour empêcher des éléments pathogènes de rentrer en contact avec le système nerveux central et filtrer les composants essentiels devant entrer et sortir du système nerveux central.

Une tumeur produite dans les méninges 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. Le méningiome est la tumeur la plus fréquente du système nerveux central, dont la plupart sont bénignes.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) reconnaît 15 variations de méningiomes en fonction de leur type de cellule.

Ces variations sont appelées sous-types his-

Les crises d'épilepsie sont plus rares, mais tout de même présentent dans 3 à 5% des patients NF2.

Les neurones transmettent leur signal par un courant électrique ; si tous les neurones d'une zone se mettent à envoyer un courant électrique exactement au même moment, cela entraîne une surcharge et une crise d'épilepsie. Elles sont les résultats d'une décharge anormale, excessive et hyper synchrone d'une population de neurones corticaux. Elles peuvent être locales, focales, au niveau d'une tumeur par exemple, ou dans tout le cerveau, on les dit alors générales.

Les crises d'épilepsie sont fréquentes chez les patients atteints de **méningiomes** supratentoriels. **L'ablation de la tumeur ne supprime pas forcément les crises d'épilepsie**. Les crises récurrentes diminuent la qualité de vie des patients.

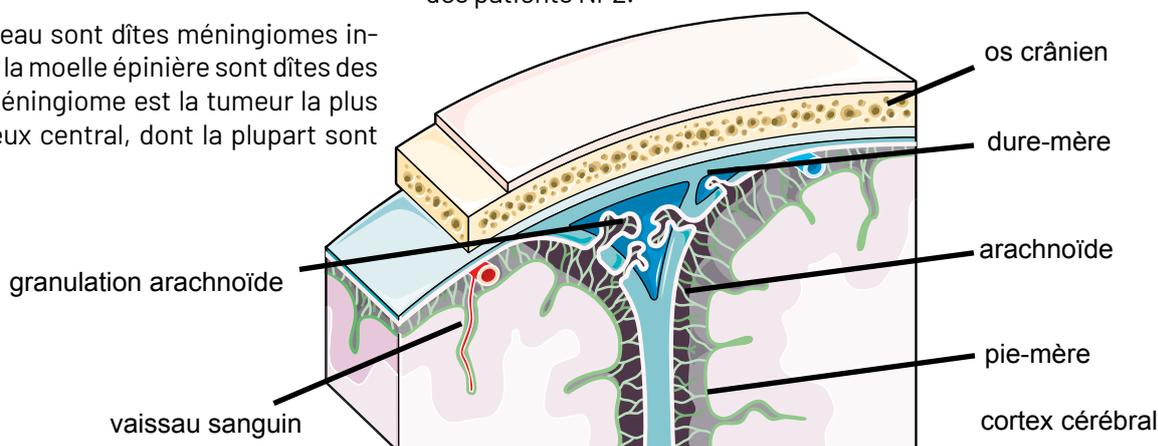
tologiques de méningiomes sont organisés en trois grades qui reflètent généralement le taux de croissance et la probabilité de récurrence.

grade I (>80 %) sont des méningiomes bénins,

grade II (15-20 %) sont des méningiomes atypiques,

grade III (1,0-3,0 %) sont des méningiomes anaplastiques, dans lesquels les cellules se divisent rapidement et ont totalement perdu leur aspect normal.

Les méningiomes intracrâniens se manifestent chez 45 à 58 % des patients NF2, et les méningiomes spinaux chez environ 20 % d'entre eux. Une des **caractéristiques des patients NF2** est de présenter non pas un unique méningiome, mais plusieurs ; les **méningiomes multiples** se produisant chez environ 50 % des patients NF2.



LA PRISE EN CHARGE ACTUELLE

Les traitements actuels :

Les méningiomes ne répondent pas aux chimiothérapies. À ce jour, la prise en charge des méningiomes est la résection chirurgicale combinée à la radiation dans les cas de tumeurs récurrentes ou agressives.

Les traitements à l'essai :

La recherche de médicaments pour traiter les méningiomes NF2 est basée sur le blocage des messagers qui sont suractivés du fait de l'absence de fonctionnement de Merlin. La recherche essaie de recréer le frein perdu lors de la perte de la fonction de merlin dans les méningiomes.

Les signaux qui « s'emballent » impliqués dans les méningiomes NF2 ont été identifiés et des molécules qui pourraient les bloquer sont à l'essai:

la signalisation mTOR. Plusieurs inhibiteurs de cette voie sont en cours d'évaluation. le RAD001, montre une réduction de la croissance, bien que le volume des tumeurs n'ait pas été réduit par rapport aux valeurs de départ.

AZD2014 est également en cours dans le méningiome (étude # NCT02831257, NCT03071874).

FAK la kinase d'adhésion focale. L'inhibition de FAK avec GSK2256098 est actuellement dans un essai de phase 2 (étude # NCT02523014/A071401).

la co-inhibition d'EPHA2 en combinaison avec l'inhibition de mTORC1/2, nécessite une validation clinique supplémentaire.



LES POSSIBILITÉS DE NOUVELLES CIBLES THÉRAPEUTIQUES SOUS ÉVALUATION DANS DES MODÈLES DE LA MALADIE

La recherche met en évidence les différences entre les cellules des méninges typiques et celles des méninges ayant une mutation dans le gène NF2.

Dans certaines cellules des méninges (arachnoïdes) la perte du gène NF2 provoque l'augmentation de nombreuses protéines dont certaines pourraient constituer de nouvelles cibles thérapeutiques :

- l'**EPH** récepteur de l'éphrine et des kinases de la **famille Src**,
- la neureguline-1/heréguline **NRG1**, qui par effet de cascade augmente signalisation ERBB3,
- l'expression du récepteur 1 du facteur de croissance analogue à l'insuline, **IGF1R**. Un traitement médicamenteux combinant l'inhibition de mTORC1/2 et IGF1R a montré des effets synergiques sur la viabilité.

LES EPENDYMOMES - tumeur des cellules épendymaires :

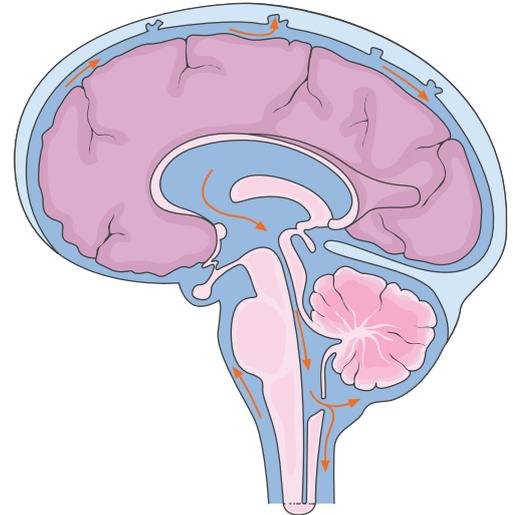
Le cerveau et la moelle épinière sont protégés des chocs et nourris par le liquide céphalo-rachidien (LCR). Des ventricules (sortes de citernes) dans le cerveau et le canal central de la moelle épinière contiennent et produisent le LCR.

Les cellules épendymaires situées dans les parois des ventricules ont pour fonction de sécréter, de faire circuler et de maintenir l'homéostasie, l'équilibre, du LCR le long du système ventriculaire, grâce notamment, au battement coordonné de leurs cils.

La perte de la fonctionnalité de Merlin entraîne une prolifération tumorale des cellules épendymaires, appelée épendymomes.

Ces tumeurs peuvent se former n'importe où dans le système ventriculaire du cerveau et de la moelle épinière, et peuvent dans certains cas devenir malignes.

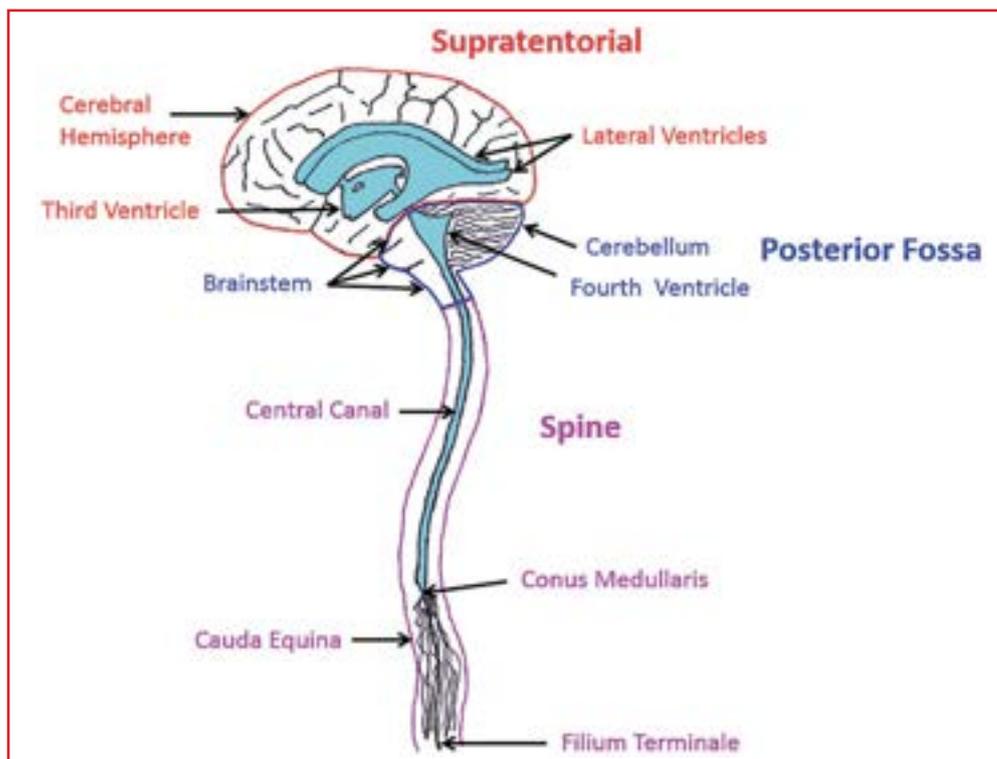
Lorsqu'un épendymome se développe, il bloque l'écoulement du LCR et augmente la pression intracrânienne. **Les symptômes primaires** associés à ces tumeurs sont donc des maux de tête, des nausées ou des vomissements et même parfois l'augmentation soudaine de la taille de la tête chez le jeune enfant.



LES TRAITEMENTS ACTUELS:

Les enfants sont plus gravement touchés par les tumeurs épendymaires que les adultes.

Actuellement, l'ablation chirurgicale de la tumeur combinée à une radiothérapie est considérée comme le traitement standard le plus efficace des épendymomes.

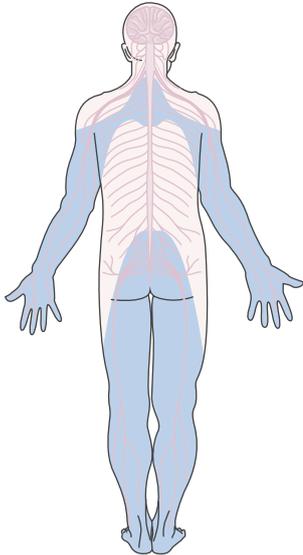


LES TRAITEMENTS À L'ESSAI :

Parmi les mécanismes impliqués dans la formation des épendymomes, les voies de YAP/ WNT sont d'un intérêt particulier.

Plusieurs projets ciblant ces voies sont à l'étude et sont présentés dans la section « thérapie moléculaire, nouvelles cibles thérapeutiques ».

LES NEUROPATHIES



Neuropathie périphérique

La neuropathie périphérique, qui résulte d'une atteinte des nerfs situés en dehors du cerveau et de la moelle épinière (nerfs périphériques), provoque souvent une **faiblesse musculaire, un engourdissement et des douleurs, généralement dans les mains et les pieds**. Elle peut également affecter d'autres zones et fonctions corporelles, notamment **la digestion, la miction (fait d'uriner) et la circulation**.

Les neuropathies des patients NF2 varient selon l'âge, généralement une mononeuropathie chez les enfants, souvent du nerf facial, alors que les polyneuropathies sont observées chez les adultes, dont 3 à 5 % de polyneuropathies sévères.

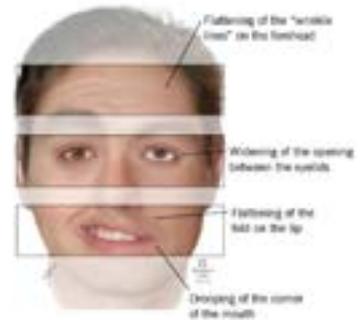
L'ORIGINE DES NEUROPATHIES EN NF2

La présence d'une tumeur des cellules de Schwann appuyant sur les nerfs est souvent à la source de la neuropathie. En dehors du problème de prolifération cellulaire, l'absence de Merlin provoque un mauvais fonctionnement des cellules de Schwann et une mauvaise récupération lorsque le nerf est comprimé ou abîmé, qui pourrait être à l'origine des neuropathies sans tumeurs.

LES TRAITEMENTS ACTUELS :

La chirurgie est utilisée pour réduire la pression exercée par la tumeur, mais ne supprime pas forcément la neuropathie. En cas de faiblesse musculaire, **la physiothérapie** peut aider à améliorer les mouvements. La stimulation électrique transcutanée des nerfs (**TENS**), un courant électrique doux à des fréquences variables, est parfois employée chez les patients NF2.

L'acupuncture se montre efficace, surtout dans les cas de paralysie de Bell.



La paralysie de Bell, neuropathie du nerf facial est commune chez les patients NF2.

LES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Il existe des traitements pour soulager les signes et les symptômes de la neuropathie périphérique:

Les analgésiques. Les analgésiques en vente libre, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, peuvent soulager les symptômes légers. Les patchs de lidocaïne à appliquer sur la peau peuvent soulager la douleur.

Les médicaments à base d'opioïdes, tels que le tramadol ou l'oxycodone ne sont pas forcément efficace dans les cas de neuropathies liées à NF2. De plus ils peuvent entraîner une dépendance et une diminution de la capacité d'accomplir certaines tâches de la vie quotidienne.

Les anticonvulsivants. Des médicaments tels que la gabapentine et la prégabaline développées pour traiter l'épilepsie sont parfois utilisés en NF2.

LES MANIFESTATIONS OCULAIRES

Les anomalies oculaires sont présentes chez 40 % à 70 % des enfants atteints de NF2.

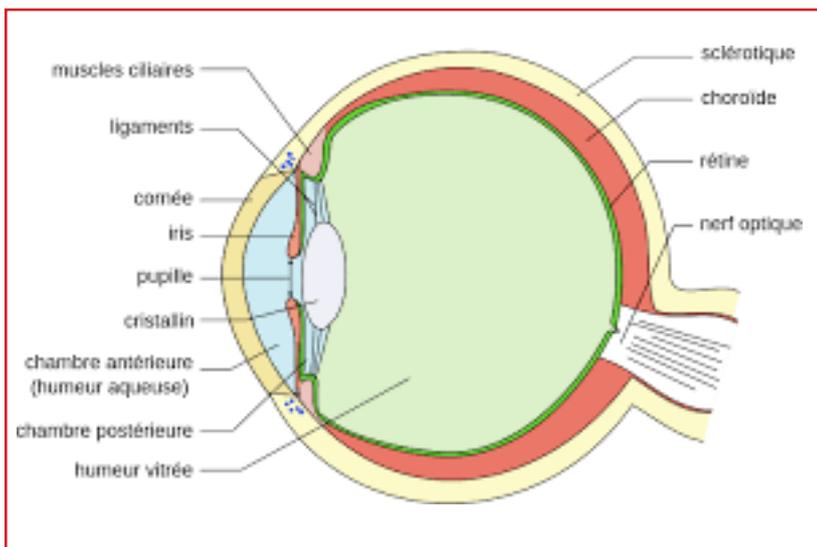
LES CATARACTES

La cataracte est due à une opacification du cristallin. Le cristallin est la lentille de l'œil. Il est normalement transparent et focalise la lumière et l'image vers le centre de la rétine.

Les cataractes des patients NF2 sont différentes des cataractes dues au vieillissement, ce sont des cataractes capsulaires postérieures ou à bord cortical.

Les voies de signalisation Hippo-YAP sont nécessaires à la formation embryonnaire de l'œil et particulièrement de du cristallin.

Cette voie de signalisation est régulée par la protéine Merlin, donc chez les patients NF2 dont les mutations sont apparues très tôt dans le développement, le cristallin ne peut pas former correctement.



La cataracte survient chez environ 40% des enfants NF2. C'est une manifestation courante, à tel point que les opacités postérieures juvéniles du cristallin et les cataractes corticales juvéniles sont incluses dans les critères diagnostiques de la NF2. Les opacités du cristallin sont généralement asymptomatiques, mais lorsqu'elles sont importantes, elles peuvent affecter l'acuité visuelle. Une cataracte détectée par hasard très tôt dans la vie peut constituer un premier signal d'alarme pour le diagnostic de la NF2, car les autres signes auditifs ou neurologiques ne se développeront que plus tard.

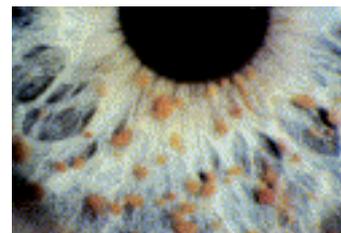
Le traitement par la **chirurgie** remplaçant le cristallin par une lentille artificielle est le plus efficace pour les cataractes.

CONSÉQUENCES DE TUMEURS BÉNIGNES

Les anomalies de la rétine, enregistrées chez 25% des patients NF2, comprennent des tumeurs bénignes de la rétine (les hamartomes rétiens) notamment sous forme combinée de l'épithélium pigmentaire et de la rétine. Les tumeurs autour du nerf optique affectent la vision, ils peuvent être de différentes natures Schwannomes, méningiome ; les dommages du nerf peuvent entraîner la perte de vision. Certains cas de gliomes du nerf optique ont été rapportés.

La kératopathie neurotrophique est la conséquence de l'atteinte de la branche ophtalmique du nerf trijumeau et consiste en une diminution de la sensibilité de la cornée, la diminution du nombre de battements de la paupière et donc une sécheresse de l'œil et une incapacité à réparer la cornée.

Les nodules de Lisch de l'iris sont des tumeurs bénignes de mélanocytes.



Nodules de Lisch



STRATÉGIES DE RECHERCHE THÉRAPEUTIQUES

Les stratégies de thérapies

La recherche sur les thérapies de la NF2 a pris un essor considérable. Il existe à l'heure actuelle plus d'une dizaine de projets en lien avec la thérapie génique pour NF2. L'apparition de projets alternatifs comme l'utilisation de bactéries pour lutter contre les tumeurs, technique déjà utilisée au 19^e siècle qui refait surface pour certains cancers, ou bien cibler des mécanismes récemment mis en lien avec la prolifération des tumeurs comme la macropinocytose sont la preuve d'un grand intérêt porté à la NF2.

Comme dans toutes les entreprises de taille, il est important d'agir sur tous les aspects de la recherche et de la maladie, avoir de bons modèles animaux pour tester les médicaments avant de

pouvoir les essayer chez l'être humain, trouver de nouvelles thérapies moléculaires (les médicaments) et en même temps développer la thérapie génique, mais aussi comprendre pourquoi les tumeurs deviennent résistantes aux traitements, et ouvrir la recherche NF2 au nouveau domaine de l'oncologie dans de nombreux cancers : l'environnement de la tumeur, ou également développer de nouvelles méthodes pour les essais cliniques chez l'humain, sans lequel rien ne pourrait jamais arriver aux patients.

Chacun de ces points est actuellement adressé par une ou plusieurs équipes de recherche sur la NF2 à travers le monde.

Cette section ne présentera pas une description de chaque projet, mais met en lumière certaines voies.

THÉRAPIE GÉNIQUE

Le remède absolu est la thérapie génique, dans laquelle pratiquement toutes les fondations NF2 ainsi qu'une compagnie (NF2Therapeutics) font des investissements majeurs.

La thérapie génique en générale est en pleine expansion, mais de nombreux problèmes ne sont pas encore résolus. En ce qui concerne la NF2, le véhicule pour amener le gène de remplacement NF2 aux cellules concernées pour remplacer le gène muté est un problème. De plus, est-il nécessaire de retirer le gène muté lorsque l'on amène le nouveau gène NF2 ?

Les vecteurs viraux sont considérés comme l'un des systèmes d'administration de gènes les plus prometteurs en raison de la grande diversité des mécanismes d'adhérence et d'entrée dans les cellules.

Les virus AAV présentent un profil de toxicité limité. Cet aspect est crucial pour le succès de l'application clinique de la thérapie génique. Parmi les AAV, l'AAV9 montre une capacité à pénétrer la barrière hémato-encéphalique, ce qui en fait un véhicule possible pour atteindre le système nerveux central.

TROPISME TISSULAIRE :

Les virus n'infectent pas tous les types de cellules de la même manière ; certains virus infectent préférentiellement les cellules épithéliales de l'intestin tandis que d'autres infectent les neurones. Le tropisme tissulaire des AAV varie en fonction du type de souche virale. Pour la NF2, il est nécessaire d'avoir des virus dont l'enveloppe (appelée la capsid) sera reconnue par les cellules de Schwann et les cellules formant les méninges. La composition de la capsid détermine la reconnaissance et le degré d'infection des cellules spécifiques.

AAV est originellement enclin à infecter les cellules du foie, ce qui provoque une accumulation dans le foie (jusqu'à 98% de la dose injectée) ne laissant que très peu de véhicules transportant le gène dans les cellules intéressées par le remplacement du gène NF2. Il faudrait donc injecter des quantités phénoménales pour obtenir un bon résultat.

Le principal domaine de recherche actuel de la thérapie génique par AAV est de modifier la capsid pour détourner la cible du virus AAV vers l'infection des cellules de Schwann.

L'INGÉNIERIE DE LA CAPSIDE POUR NF.

Le groupe du Dr. Samantha Ginn du Children's Medical Research Institut de l'Université de Sydney, en Australie, a effectué une étude massive visant à générer de nouvelles capsides d'AAV. Cette étude est fondamentale pour la thérapie génique de la NF2 et de la NF1.

Il existe 12 souches différentes d'AAV avec des tropismes tissulaires différents. Au cours de l'évolution, déclenchée naturellement ou artificiellement, les souches dérivent en de nombreuses variantes, au gré des mutations de l'ADN. À partir d'une bibliothèque de plus de 10 millions de variantes d'AAV, du type 1 au type 12, le Dr Drouyer a coupé et réassemblé au hasard le gène de capside appelé "cap" de chaque virus.

Il a ensuite testé les millions de capsides nouvellement créées en infectant des cellules et a sélectionné le meilleur variant de capside, AVV2 et AAV9, sur la base de leur pénétration préférentielle dans les cellules de Schwann par rapport aux autres types de cellules.

La pénétration de l'ADN dans la cellule ciblée n'est pas suffisante pour obtenir un bon taux de thérapie génique. Les gènes doivent être traités de manière adéquate par la cellule, transcrits en ARN et traduits en protéines. Le groupe du Dr. Samantha Ginn a donc testé leur capacité à exprimer le gène inséré dans les cellules de Schwann en séquençant un court code-barres qu'il avait précédemment inséré et en identifiant une nouvelle capside fonctionnelle présentant un tropisme élevé pour les cellules de Schwann et une pénétration dans la barrière hémato-encéphalique.

Les résultats sont remarquables, car ils ont permis de franchir un cap indispensable sans lequel la thérapie génique de NF2 à base de AAV serait impossible. La prochaine étape est de tester ces nouvelles capsides sur le singe, avant de passer à l'introduction du gène NF2.



LA COMPAGNIE NF2THERAPEUTICS

Leurs essais sont actuellement chez les primates non humains, dernière étape avant l'humain. Le PDG a annoncé que "l'essai chez l'homme devrait commencer début 2023".

Chez les singes : Le "nouveau gène" est délivré dans les cellules appropriées, et les études pathologiques ne montrent aucun signe de toxicité. Les prochaines étapes consisteront à regarder si le nouveau gène restaure la fonction NF2 et diminue la taille des tumeurs.

D'autres études utilisant les manipulations génétiques avec des applications sur plusieurs types de tumeurs et cancers sont en cours, comme l'utilisation de « gènes suicide » à insérer dans les tumeurs par l'équipe du Dr Brenner de MGH, et l'utilisation de bactéries tueuses de tumeurs par le Dr. Mekalanos de *Harvard medical school*.

ACCÉLÉRER LE DÉVELOPPEMENT DE NOUVELLES THÉRAPIES POUR LES METTRE PLUS RAPIDEMENT À LA DISPOSITION DES PATIENTS.

AMÉLIORER LA SÉLECTION DES MÉDICAMENTS QUI SERONT TESTÉS SUR LES PATIENTS:

L'un des principaux défis du développement de médicaments a été de créer des modèles physiologiquement pertinents pour tester un médicament (c'est-à-dire que le modèle agit de la même manière chez l'homme que dans un modèle préclinique... comme le dit le dicton, "le cancer a été guéri chez la souris de très nombreuses fois"). Il est nécessaire de réduire les obstacles auxquels se heurtent les sociétés biopharmaceutiques dans la recherche de traitements pour la NF2 en créant de nouveaux modèles animaux qui reflètent mieux la NF2 humaine.

Jusqu'à présent, tous les modèles animaux de la NF2 sont la propriété des universités qui les produisent, ce qui rend l'accès et l'utilisation de ces modèles pour d'autres laboratoires compliqués et souvent coûteux.

Pour remédier à ce problème, la CTF a engagé TACONIC pour fabriquer des modèles animaux dont la fondation sera propriétaire, ce qui permettra de donner les modèles gratuitement aux laboratoires de recherche pour tester les médicaments potentiels en cours de développement. L'équipe du Dr Marco Giovanini observe les caractéristiques de la NF2 dans de nouveaux modèles de mini-porcs NF2.

LES ESSAIS SUR L'HOMME :

1-Réduction des délais

Un protocole distinct doit être soumis à la FDA pour chaque demande de médicament et chaque essai clinique ; les patients doivent passer par des processus de sélection répétitifs et longs pour s'inscrire à chacun d'eux.

Un outil de recrutement rapide et efficace pour les essais cliniques a été créé. Il est utilisé dans le cadre d'un "essai en panier" unique, appelé INTUITT. Cette étude utilise un protocole unique qui regroupe les études pour tous les différents types de tumeurs NF2 et augmente le potentiel du groupe de patients de petite taille (cofinancé Takeda/CTF).

2-Améliorer les techniques d'évaluation des tumeurs.

Une mesure plus précise des tumeurs permet d'avoir une meilleure visibilité sur l'efficacité d'un traitement et d'estimer la charge tumorale d'un patient. Dr Gordon du MGH a mis au point une nouvelle technique pour améliorer une approche plus efficace et plus fiable de la mesure.

COMBATTRE LA RÉSISTANCE AUX MÉDICAMENTS

Un des problèmes de plus en plus fréquent concernant les médicaments est la diminution de leur action ou même l'arrêt complet de leur efficacité. Par exemple, l'action des antibiotiques est de détruire les bactéries ; nous rencontrons maintenant des bactéries qui ne meurent plus au contact d'antibiotiques; elles sont dites résistantes aux antibiotiques. Elles ont mis au point un mécanisme de défense face aux antibiotiques, appelé mécanisme d'échappement. De même, les cellules tumorales, après un traitement prolongé aux chimiothérapies, deviennent résistantes au traitement, elles mettent au point un système d'échappement aux médicaments. Les patients NF2 sont sous des chimiothérapies prolongées, et à long terme voient les traitements cesser de fonctionner à cause des mécanismes d'échappement produits par les cellules tumorales. Ils développent une résistance aux traitements.

Une des théories sur les mécanismes d'échappements des cellules tumorales est que lorsqu'un médicament bloque une voie de messagers donnant l'ordre de proliférer (comme la voie MEK par exemple), la cellule va passer par une autre voie pour donner cet ordre, la tumeur échappe au blocage en passant par une autre route. Un effort collectif visant à identifier les voies alternatives d'échappement des Schwannomes et à les bloquer simultanément a été mené par le Dr. Hardin du groupe du Dr. Fernandez-Valle Univ. of Central Florida. Basé sur les résultats du SYNODOS NF2 (une initiative pluriannuelle de 3 millions de dollars qui a réuni une équipe des meilleurs experts dans différents domaines de recherche issus de douze laboratoires et centres médicaux), une approche de traitement de Schwannomes NF2 a utilisé des molécules groupées deux par deux à partir d'un pool de 32 médicaments. Ces couples ont pour cibles différentes voies de prolifération tumorale. Les meilleurs résultats donnent une indication de quelles voies sont à viser simultanément pour réduire la résistance aux médicaments et vaincre les mécanismes d'échappement.

BLOQUER LE SUPPORT DE LA TUMEUR

AGIR SUR LE MICROENVIRONNEMENT DE LA TUMEUR POUR BLOQUER LES OUTILS DE SURVIE DE LA TUMEUR

La perte d'audition associée aux Schwannomes vestibulaires NF2 dépend non seulement de la tumeur, mais aussi des cellules de son environnement. La fibrose induit la production d'un réseau de fibres et une d'inflammation.

Le groupe du Dr Xu de la *Harvard Medical School* a identifié un médicament agissant sur ces deux phénomènes et a observé une diminution de la perte auditive. Ces résultats pourraient conduire à un essai clinique du Losartan chez les patients atteints de Schwannomes vestibulaire.

LA THÉRAPIE MOLÉCULAIRE

La mise au point d'un médicament est un processus lent qui comporte de nombreux obstacles.

La biologie des tumeurs NF2 a beaucoup de points communs avec d'autres cancers, ce qui permet d'adopter une approche consistant à utiliser les médicaments existants sur le marché et à les appliquer au traitement de la NF2. Ils peuvent être utilisés en combinaisons ou séparément, et n'auront pas à passer de longues années en études de toxicité puisqu'ils sont déjà sur le marché.



IDENTIFIER DE NOUVELLES CIBLES THÉRAPEUTIQUES : DE NOUVELLES VOIES MOLÉCULAIRES À EXPLORER

Nous avons vu que les fonctions biologiques de Merlin, la protéine produite par le gène NF2, sont nombreuses et variées et activent une grande quantité de voies de signalisation et de mécanismes cellulaires ; autant de cibles potentielles à bloquer ou activer pour tenter de rectifier l'absence de Merlin.

Au cours de la description des manifestations de la NF2, nous avons décrit les traitements à l'essai et nombreux projets innovants évaluant ces voies.

DOCUMENT PRÉPARÉ PAR

Dr. Armelle Pindon



Pour en savoir plus; Les références bibliographiques :

Coy S, Rashid R, Stemmer-Rachamimov A, Santagata S. An update on the CNS manifestations of neurofibromatosis type 2 [published correction appears in *Acta Neuropathol.* 2019 Aug 20;]. *Acta Neuropathol.* 2020;139(4):643-665. doi:10.1007/s00401-019-02029-5. **Lester A, McDonald KL.** Intracranial ependymomas: molecular insights and translation to treatment. *Brain Pathol.* 2020;30(1):3-12. doi:10.1111/bpa.12781. **Mota, M., Shevde, L.A.** Merlin regulates signaling events at the nexus of development and cancer. *Cell Commun Signal* 18, 63 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00544-7>. **Ren Y, Chari DA, Vasilijic S, Welling DB, Stankovic KM.** New developments in neurofibromatosis type 2 and vestibular schwannoma. *Neurooncol Adv.* 2020;3(1):vdaa153. Published 2020 Nov 16. doi:10.1093/oaajnl/vdaa153. **Ruggieri M, Praticò AD, Serra A,** et al. Childhood neurofibromatosis type 2 (NF2) and related disorders: from bench to bedside and biologically targeted therapies. *Neurofibromatosi tipo 2 (NF2) e sindromi correlate in età infantile: dalla biologia molecolare alla pratica clinica e nuove terapie con farmaci biologici.* *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2016;36(5):345-367. doi:10.14639/0392-100X-1093