

## 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

M. Ruggieri<sup>1</sup>, A.D. Praticò<sup>1, 2</sup>, A. Serra<sup>3</sup>, L. Maiolino<sup>3</sup>, S. Cocuzza<sup>3</sup>, P. Di Mauro<sup>3</sup>, L. Licciardello<sup>3</sup>, P. Milone<sup>4</sup>, G. Privitera<sup>4</sup>, G. Belfiore<sup>5</sup>, M. Di Pietro<sup>6</sup>, F. Di Raimondo<sup>7</sup>, A. Romano<sup>7</sup>, A. Chiarenza<sup>7</sup>, M. Muglia<sup>8</sup>, A. Polizzi<sup>9, 10</sup>, D.G. Evans<sup>11</sup>

1 Unit of Rare Diseases of the Nervous System in Childhood, Department of Clinical and Experimental Medicine, Section of Pediatrics and Child Neuropsychiatry, University of Catania, Italy; 2 Department of Biomedical and Biotechnological Sciences, University of Catania, Italy; 3 Department of Medical and Surgical Sciences and Advanced Technologies "G. Ingrassia", Institute of Otorhinolaryngology, University of Catania, Italy; 4 Department of Medical and Surgical Sciences and Advanced Technologies "G. Ingrassia", Institute of Radiology, University of Catania, Italy; 5 Unit of Paediatric Radiology, AOU "Policlinico-Vittorio Emanuele", Catania, Italy; 6 Department of Medical and Surgical Sciences and Advanced Technologies "G. Ingrassia", Institute of Ophthalmology, University of Catania, Italy; 7 Division of Hematology, AOU "Policlinico-Vittorio Emanuele", University of Catania, Italy; 8 Unit of Genetics, Institute of Neurological Sciences, National Research Council, Piano Lago di Mangone, Italy; 9 National Centre for Rare Disease, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy; 10 Institute of Neurological Sciences, National Research Council, Catania, Italy; 11 Genomic Medicine, University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Institute of Human Development, Central Manchester NHS Foundation Trust, Manchester Royal Infirmary, Manchester, UK

FULL TEXT - PDF DOCUMENT

#### Summary

Neurofibromatosis type 2 [NF2; MIM # 101000] is an autosomal dominant disorder characterised by the occurrence of vestibular schwannomas (VSs), schwannomas of other cranial, spinal and cutaneous nerves, cranial and spinal meningiomas and/or other central nervous system (CNS) tumours (e.g., ependymomas, astrocytomas). Additional features include early onset cataracts, optic nerve sheath meningiomas, retinal hamartomas, dermal schwannomas (i.e., NF2-plaques), and (few) café-au-lait spots. Clinically, NF2 children fall into two main groups: (1) congenital NF2 - with bilateral VSs detected as early as the first days to months of life, which can be stable/asymptomatic for one-two decades and suddenly progress; and (2) severe pre-pubertal (Wishart type) NF2- with multiple (and rapidly progressive) CNS tumours other-than-VS, which usually present first, years before VSs [vs. the classical adult (Gardner type) NF2, with bilateral VSs presenting in young adulthood, sometimes as the only disease feature]. Some individuals can develop unilateral VS associated with ipsilateral meningiomas or multiple schwannomas localised to one part of the peripheral nervous system [i.e., mosaic NF2] or multiple non-VS, non-intradermal cranial, spinal and peripheral schwannomas (histologically proven) [schwannomatosis]. NF2 is caused by mutations in the NF2 gene at chromosome 22q12.1, which encodes for a protein called merlin or schwannomin, most similar to the extrin-readixin-moesin (ERM) proteins; mosaicNF2 is due to mosaic phenomena for the NF2 gene, whilst schwannomatosis is caused by coupled germ-line and mosaic mutations either in the SMARCB1 gene [SWNTS1; MIM # 162091] or the LZTR1 gene [SWNTS2; MIM # 615670] both falling within the 22q region and the NF2 gene. Data driven from in vitro and animal studies on the merlin pathway [e.g., post-translational and upstream/downstream regulation] allowed biologically targeted treatment strategies [e.g., Lapatinib, Erlotinib, Bevacizumab] aimed to multiple tumour shrinkage and/or regression and tumour arrest of progression with functional improvement.

#### Riassunto

La neurofibromatosi tipo 2 [NF2] è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante [MIM # 101000]. Clinicamente è caratterizzata da: (1) schwannomi bilaterali del (VIII) nervo acustico/vestibolare; (2) cataratta giovanile o amartomi retinici; (3) schwannomi a carico dei nervi periferici e dei nervi cranici; (4) tumori multipli del sistema nervoso centrale (es., meningiomi, astrocitomi, ependimomi); (5) lesioni cutanee: (a) placche NF2 (schwannomi cutanei); (b) (poche) macchie caffelatte; (6) "malformazioni dello sviluppo corticale cerebrale". La prevalenza della (forma sintomatica di) NF2 nella popolazione generale è di 1 su 100.000-200.000 individui con un'incidenza di 1 su 33.000 nati. La forma classica a esordio nel giovane adulto è conosciuta come forma di Gardner, (esordio intorno ai 20-30 anni d'età) con manifestazioni legate agli schwannomi bilaterali del nervo acustico/vestibolare (diminuzione/perdita progressiva dell'udito, tinnito, vertigini) e/o più raramente con manifestazioni da (altri) tumori del sistema nervoso centrale e/o periferico. In età pediatrica il fenotipo è diverso (forma di Wishart): per primi compaiono abitualmente i tumori del sistema nervoso centrale in assenza di schwannomi vestibolari; si possono avere macchie caffelatte e placche NF2 e solo dopo anni i tumori del nervo cranico VIII e di altri nervi cranici. Il quadro è più grave. Esiste anche una forma "congenita" ad esordio nei primi giorni/mesi di vita, con schwannomi vestibolari di piccole dimensioni (stabili nel tempo: anche per anni/decenni ma con improvvisa e rapida progressione) e numerose placche NF2; in questa forma le altre manifestazioni (es. meningiomi, altri tumori, altri schwannomi) sono spesso più gravi e progressive delle altre forme. Il gene responsabile della NF2 è localizzato sul cromosoma 22q12.1. Il prodotto genico della NF2 è conosciuto con il nome di schwannomina o merlina [dalla famiglia di proteine 4.1 del tipo moesina-ezrina-radixina/ERM alla quale appartiene il gene della NF2] e ha funzioni di regolazione della crescita e del rimodellamento cellulare (soppressione della crescita cellulare e della tumorigenesi). Alcune persone possono presentare tutte le (o parte delle) manifestazioni della NF2 in un emilato o in segmenti corporei circoscritti [NF2 a mosaico]. Altre persone presentano schwannomi (confermati istologicamente) dei nervi periferici (non intradermici) e/o delle radici gangliari in assenza di tumori del nervo vestibolare (o di altri nervi cranici: anche se in alcuni casi vi possono essere anche tumori unilaterali o bilaterali del nervo acustico/vestibolare e/o dei nervi cranici misti) o di altri segni diagnostici per la NF2 [Schwannomatosi, SWNTS]. L'esordio in questa forma è intorno ai 30 anni d'età (sono conosciuti casi in età pediatrica) con tumori in svariate sedi (abitualmente tronco e arti). Si conoscono due forme principali: (1) SWNTS1 [MIM # 162091] causata da alterazioni del gene SMARCB1 [regolatore della cromatina actina-dipendente associato alla matrice e correlato alle proteina SWI/SBF, sub-famiglia B, membro di tipo 1; MIM # 601607], sul cromosoma 22q11.23 (posizione centromerica rispetto al gene della NF2); (2) SWNTS2 [MIM # 615670] causata da alterazioni del gene LZTR1 [regolatore della trascrizione di tipo 1 legato alla Leucina; MIM # 600574], cromosoma 22q11.21 (posizione centromerica rispetto al gene SMARCB1) che codifica per una proteina, membro della super-famiglia BTB-kelch. Il meccanismo molecolare della Schwannomatosi comprende: (1) mutazione germinale del gene SMARCB1 o del gene LZTR1; (2) ampia delezione all'interno del cromosoma 22 (con perdita del gene NF2 e dell'allele intatto SMARCB1 o LZTR1); e (3) mutazione somatica dell'allele intatto del gene NF2 [meccanismo conosciuto come "four hits": "Quadrupla alterazione" (su entrambi gli alleli dei due geni SWNTS/NF2), con tre passaggi consecutivi]. Negli ultimi anni, accanto alle tradizionali terapie chirurgiche e/o radioterapiche sono stati anche impiegati diversi farmaci "biologici" (es., Lapatinib e Bevacizumab) con effetti di riduzione/arresto della crescita dei tipici tumori NF2.