Journal of Gorgan University of Medical Sciences

e-ISSN: 2008-4080 p-ISSN: 1562-4765

2023 / Vol 25 / No 2

OPEN ACCESS

Review Article

The Molecular Pathogenesis, Diagnostic Criteria, Symptoms, Clinical Manifestations, and Gene-Based Therapeutic Approaches in Neurofibromatosis

Fatemeh Shahraki (M.Sc)[1] , Morteza Oladnabi (Ph.D)*[2]

1 M.Sc in Genetics, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Gonbad Kavous University, Gonbad Kavous, Iran. 2 Associate Professor, Gorgan Congenital Malformations Research Center, Department of Human Genetics, School of Advanced Technologies in Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

Abstract

Neurofibromatosis (NF) is a heterogeneous group of tumor predisposition syndromes that lead to malignancy in the central and peripheral nervous systems. Neurofibromatosis type 1 (NF1), along with neurofibromatosis type 2 (NF2) and schwannomatosis (SCH), are the three main types of NF. As the most common form, NF1 is characterized by neurofibromas and Cafe-au-lait macules (CALMs) in early childhood. Neurofibromatosis type 1 is caused by mutations in the NF1 gene, which codes for neurofibromin, and mutations in NF2 and SMARCB1 gene lead to neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis, respectively. In addition, most patients with neurofibromatosis type 2 have vestibular schwannoma, also associated with hearing problems and body imbalance. Recently, schwannomatosis has been proposed as a distinct genetic disorder because it shares many symptoms with neurofibromatosis types one and two, characterized by benign schwannoma around nerves. NF1 and NF2 may show symptoms in childhood, but schwannomatosis is often diagnosed in people in their thirties or older. This article reviews the latest scientific literature according to the keywords of neurofibromatosis, pathogenesis, treatment, NF1, and NF2 in Google Scholar, PubMed, and Web of Science online databases on the types of neurofibromatosis, molecular pathways, diagnostic criteria, clinical symptoms, condition management, treatments and drugs under development.

Keywords: Neurofibromatoses, Etiology, Therapeutics, Neurofibromatosis 1, Neurofibromatosis 2

***Corresponding Author:** Morteza Oladnabi (Ph.D), E-mail: oladnabidozin@yahoo.com

Received 31 Jul 2022
Final Revised 26 Apr 2023
Accepted 29 Apr 2023
Published Online 28 Aug 2023

Cite this article as: Shahraki F, Oladnabi M. [The Molecular Pathogenesis, Diagnostic Criteria, Symptoms, Clinical Manifestations, and Gene-Based Therapeutic Approaches in Neurofibromatosis]. J Gorgan Univ Med Sci. 2023; 25(2): 1-11. [Article in Persian]

© The author(s)
Owned: Golestan University of Medical Sciences **Publisher:** Deputy of Research and Technology

دارای رتبه علمی -پژوهشی از کمیسیون نشریات علوم پزشکی کشور

e-ISSN: ۲۰۰۸-۴۰۸۰ p-ISSN: ۱۵۶۲-۴۷۶۵

با دسترسی آزاد

مجله دانشگاه علوم پزشکی گرگان

تابستان ۱۴۰۲ / دوره ۲۵ / شماره ۲ (پی در پی ۸۶)

مروری

پاتوژنز مولکولی، معیارهای تشخیصی، علایم، تظاهرات بالینی و رویکردهای درمانی مبتنی بر ژن در نوروفیبروماتوزیس

فاطمه شهرکی [۱]، دکتر مرتضی اولادنبی *[۲]

[۱] کارشناس ارشد ژنتیک ، گروه زیست شناسی ، دانشکده علوم پایه و فنی مهندسی ، دانشگاه گنبد کاووس، گنبد کاووس، ایران.

[۲] دانشیار ژنتیک پزشکی، مرکز تحقیقات ناهنجاری‌های مادرزادی، گروه ژنتیک انسانی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

چکیده

نوروفیبروماتوز (Neurofibromatosis: NF) یک گروه هتروژن از سندرم‌های مستعد تومور است که منجر به ایجاد بدخیمی در سیستم عصبی مرکزی و محیطی می‌شود. نوروفیبروماتوز نوع یک (NF1) به همراه نوروفیبروماتوز نوع دو (NF2) و شوآنوماتوز (SCH)، سه نوع اصلی NF هستند. NF1 به عنوان شایع‌ترین شکل، توسط نوروفیبروم‌ها و لکه‌های شیرقهوه (CALMs) در اوایل کودکی ظاهر می‌شوند. نوروفیبروماتوز نوع یک، ناشی از جهش در ژن NF1 است که نوروفیبرومین را کد می‌کند. همچنین جهش در NF2 و ژن SMARCB1 به ترتیب منجر به ایجاد بیماری‌های نوروفیبروماتوز نوع دو و شوآنوماتوز می‌شود. علاوه بر این، اکثر بیماران مبتلا به نوروفیبروماتوز نوع دو، شوانوم دهلیزی دارند که با مشکلات شنوایی و عدم تعادل بدن نیز همراه است. اخیراً شوآنوماتوز به عنوان یک اختلال ژنتیکی متمایز پیشنهاد می‌شود. زیرا علایم مشترک زیادی با نوروفیبروماتوز نوع یک و دو دارد که شوآنومای خوش‌خیم در اطراف اعصاب، به عنوان مشخصه این بیماری است. ممکن است NF1 و NF2 علایم خود را در کودکی نشان دهند؛ اما شوآنوماتوز اغلب در افراد سی ساله یا بالاتر تشخیص داده می‌شود. این مقاله مروری با استفاده از جدیدترین متون علمی براساس کلیدواژه‌های نوروفیبروماتوز، پاتوژنز، درمان،NF1، NF2، از پایگاه‌های داده‌های آنلاین Web of science، Google scholar و PubMed در مورد انواع نوروفیبروماتوز، مسیر مولکولی، معیارهای تشخیص، علایم بالینی، مدیریت شرایط، درمان‌های آتی و داروهای درحال توسعه نگارش گردید.

واژه‌های کلیدی: *نوروفیبروماتوز ، سبب شناسی ، درمان ، NF1 ، NF2 ، SMARCB1*

* نویسنده مسؤول: دکتر مرتضی اولادنبی ، پست الکترونیکی oladnabidozin@yahoo.com

نشانی: گرگان، ابتدای جاده قدیم گرگان به کردکوی، مجموعه آموزش عالی (شادروان فلسفی) دانشگاه علوم پزشکی گلستان، دانشکده فناوری‌های نوین علوم پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی

تلفن ۰۱۷-۳۲۴۵۰۹۹۵، نمابر ۳۲۴۳۰۵۶۴

وصول ۱۴۰۱/۵/۹ اصلاح نهایی ۱۴۰۲/۲/۶ پذیرش ۱۴۰۲/۲/۹ انتشار ۱۴۰۲/۶/۶

مقدمه

سندرم‌های نوروفیبروماتوز شامل نوروفیبروماتوز نوع یک (NF1)، نوروفیبروماتوز نوع دو (NF2) و شوآنوماتوز (SCH) هستند.[۱] افراد مبتلا به NF1 ۹۶ درصد موارد را تشکیل می‌دهند که ضایعه بارز آن نوروفیبروم است. تنها ۳ درصد از بیماران به NF2 مبتلا هستند که عموماً تومورهای سیستم عصبی، نوروپاتی محیطی، ضایعات چشمی (کاتاراکت) را نشان می‌دهند.[۲]

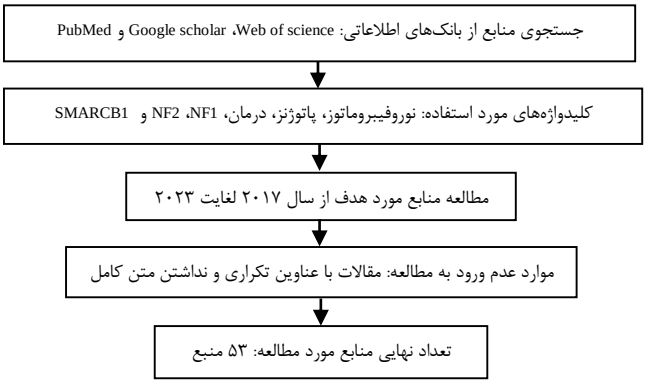
شکل یک نمایی از نوروفیبروماهای پلکسی فرم متعدد بر روی ناحیه شکم و دست‌های خانم ۷۳ ساله مبتلا به نوروفیبروماتوز نوع یک را نشان می‌دهد. در این مطالعه مروری تظاهرات بالینی، یافته‌های ژنتیکی اخیر، درمان‌های فعلی و در حال توسعه برای مدیریت مشکلات بالینی مرتبط با NF1، NF2 و SCH را شرح داده‌ایم.

شکل ۱ : نمایی از نوروفیبروماهای پلکسی فرم متعدد

روش بررسی

در این مقاله مروری برای یافتن مطالعات مرتبط، از پایگاه داده‌های Web of science ، Google scholar و PubMed استفاده شد که بر اساس کلیدواژه‌های نوروفیبروماتوز، پاتوژنز، درمان،NF1، NF2 و

SMARCB1 از سال ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۳ مورد جستجو قرار گرفت و طی این دوره ۳۳۱ مقاله یافت شد که از این میان، طبقه‌بندی بر اساس سه دسته بندی کلی NF1، NF2 و شوآنوماتوز انجام گرفت که به ترتیب ۲۳۱، ۵۲ و ۲۴ مقاله یافت شد. سرانجام در هر مورد به بررسی مسیر مولکولی، تظاهرات بالینی و معیارهای تشخیصی و درمان‌ها به خصوص با تکیه بر درمان ژنتیکی پرداخته شد و در نهایت مقالات مشابه حذف و تعداد ۵۳ مقاله مرتبط وارد مطالعه شدند (شکل ۲).



شکل ۲ : نحوه انتخاب منابع

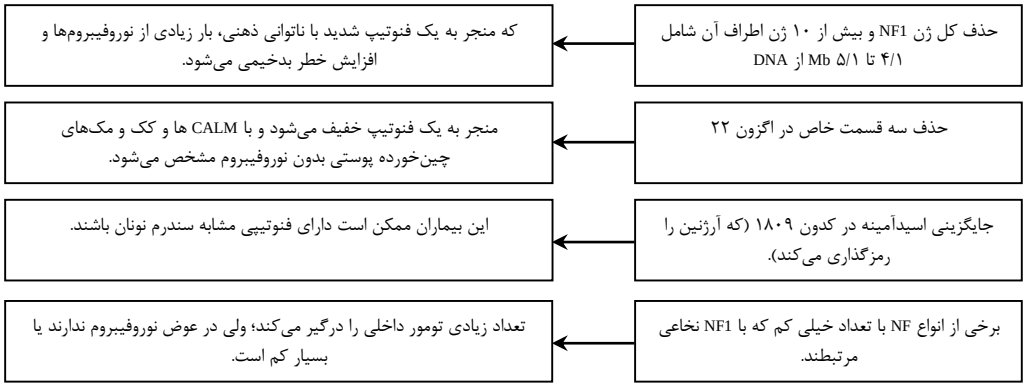
NF1 و مسیر مولکولی

NF1 متعلق به دسته‌ای از سندرم‌های ناهنجاری هنگام تولد به نام RASopathies است[۳] که در سال ۱۸۸۲ به دلیل تشابه با سندرم فون رکلینگهاوزن (Von Recklinghausen) توسط Friedrich Daniel با نام نوروفیبروماتوزیس معرفی شد.[۴] این اختلال کلاسیک و تک‌ژنی، شایع‌ترین اختلال ژنتیکی پوستی عصبی است که به علت جهش در ژن NF1 ایجاد می‌گردد. ژن NF1 حدود ۳۵۰ کیلو جفت باز اندازه دارد و دارای ۶۰ اگزون (۵۷ اگزون ثابت و ۳ اگزون پیرایشی متناوب) است. نرخ کل جهش‌ها ۳۸۹۰ است که بیشترین تعداد جهش، مربوط به جهش‌های بدمعنی یا بی‌معنی با نرخ جهش ۸۲۵ (HGMD Professional 2021.4) است.[۵] اگرچه تعداد کمی همبستگی ژنوتیپ – فنوتیپ شناخته شده است؛ اما حذف کامل ژن، منجر به بیماری شدید می‌شود (شکل ۳). جهش‌های ژنی در سرتاسر این ژن بسیار متنوع هستند و بیشتر جهش‌ها منجر به عدم بیان محصول ژن می‌شوند.[۴]

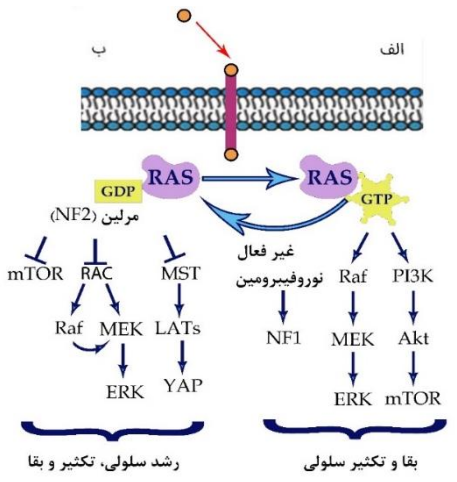
ژن NF1 پروتئین نوروفیبرومین را کد می‌کند که یک ژن سرکوبگر تومور با وزن ۲۵۰ کیلو دالتون است. دمین کوچک ۳۰۰ اسیدآمینه‌ای نوروفیبرومین، ساختاری شبیه به پروتئین‌های تنظیم کننده منفی پروتوانکوژن RAS دارد که فعال کننده GTPase هستند و می‌توانند RAS را از حالت فعال و متصل، به حالت غیرفعال GDP تغییر دهند.[۵] این مهار شدن، سبب از دست رفتن عملکرد NF1 می‌شود که خود نیز در ادامه باعث فعال‌سازی RAS خواهد شد. RAS به شکل آبشاری، عوامل زیردست خود را فعال می‌کند. پروتئین‌های RAS، GTPase های مونومریکی هستند که توسط GEF و GAP تنظیم می‌شوند که مجموعاً سبب تنظیم سطح فعالیت RAS بدون تغییرات کوالانسی می‌شوند. در نتیجه این هماهنگی، RasGTP که در کنترل تکثیر و بقای سلولی نقش دارد؛ فعال می‌شود (شکل ۴).[۶] تقریباً نیمی از افراد مبتلا والدین مبتلایی ندارند که نشان‌دهنده جهش جدید است. بنابراین فقدان سابقه خانوادگی احتمال NF1 را از بین نمی‌برد. زیرا ۴۲ درصد از بیماران دارای جهش‌های جدیدی هستند که از والدین سالم متولد می‌شوند. برخی از افراد مبتلا نیز تظاهراتی دارند که به یک ناحیه از بدن محدود می‌شود که نوروفیبروماتوز سگمنتال نام دارد.[۷] در حال حاضر، نوروفیبروماتوز نوع ۱ سگمنتال، جایگزین NF5 و نقاط شیرقهوه خانوادگی جایگزین NF6 شده‌اند. NF3، NF7 و NF8 واریانت‌های غیرمعمول هستند. به طور کلی، شایع‌ترین فرم نوروفیبروماتوز، نوع ۱ یا نوع کلاسیک است که ژن آن در سال ۱۹۹۰ یافت شد.[۵]

تظاهرات بالینی و معیارهای تشخیصی NF1

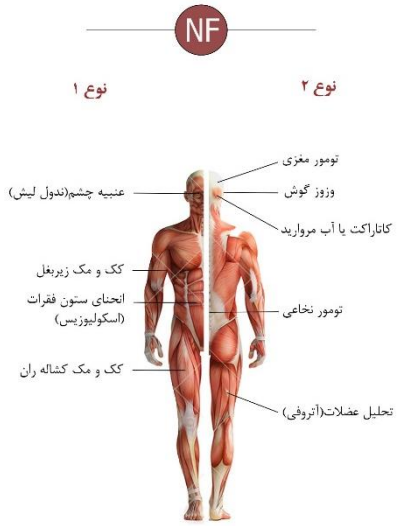
طیف تظاهرات بالینی در هر فرد، حتی درون یک خانواده، بسیار متغیر است. کودکان و بزرگسالان در معرض خطر ابتلا به مشکلات بالینی و عصبی روانی متعددی هستند.[۶] تومورهای خوش‌خیم در



شکل ۳ : تاکنون تنها ۴ همبستگی ژنوتیپ – فنوتیپ تشخیص داده شده است که شامل حذف کل ژن، حذف سه قسمت خاص در اگزون ۲۲، جایگزینی اسیدآمینه در کدون ۱۸۰۹ و برخی از انواع نخاعی است.



شکل ۴: (الف) مسیر مولکولی NF1 که به بقا و تکثیر سلولی می‌انجامد. (ب) مسیر مولکولی NF2 که در نهایت به رشد سلولی، تکثیر و بقا منجر می‌شود.



شکل ۵: برخی از علایم مربوط به NF1 و NF2 که نواحی متمایزی از بدن را درگیر می‌کنند.

معیارهای تشخیصی NF1	
	CALM با تعداد ۶ یا بیشتر از این کمترین قطر آن قبل از بلوغ ۵ میلی‌متر و پس از بلوغ ۱۵ میلی‌متر است.
	دو یا چند نوروفیبروم از نوع ۱ یا پلکسی فرم
	کک و مک زیر بغل
	گلیومای بینایی
	دو یا چند هامارتوم اولیه لش نیهان
	یک ضایعه استخوانی مشخص مانند دیسپلازی استخوان بلند
	یکی از بستگان درجه ۱ مبتلا به NF1 طبق موارد فوق (والد.خواهر.برادر.فرزند)

شکل ۶: هفت مورد از معیارهای اساسی کمک کننده به تشخیص دقیق NF1

NF1 به دو گروه فیبروم‌های عصبی پوستی (DNF) و نوروفیبروم پلکسی فرم (PNF) تقسیم می‌شوند.[۸] مشخص‌ترین تومور در NF1 نوروفیبروم است. نوروفیبروم‌ها از سلول‌های غلاف عصبی به وجود می‌آیند و مخلوطی از سلول‌های شوان، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های Perineurial و ماست‌سل‌ها هستند.[۹] از دست دادن هتروزیگوسیتی NF1 در سلول‌های شوان، شروع کننده تومورزایی و توسعه نوروفیبروم‌ها است.[۶] اولین علامت تشخیصی NF1 در اغلب کودکان، وجود لکه‌های Café au lait است.[۱۰] این لکه‌ها نقاط پیگمانته بر روی پوست هستند که در اثر تجمع ملانین ایجاد شده و در کشاله ران و زیر بغل ۸۰ درصد بیماران بزرگسال نیز ظاهر می‌شوند که درد، خارش یا مشکل خاصی برای بیمار ایجاد نمی‌کنند و در هر جایی از بدن ممکن است؛ دیده شوند (شکل ۵).[۴]

حدود ۳۰ درصد از بیماران NF1 تا یک سالگی علایم تشخیصی دارند. ۹۷ درصد از بیماران زیر دو سال دارای معیارهای تشخیصی هستند و همه بیماران تا ۲۰ سالگی معیارهای تشخیصی را در خود دارند. در برخی موارد اثر جهش در ۲۰ سالگی نزدیک به ۱۰۰ درصد است.[۵] علایم NF1 در بیماران بسیار متفاوت است؛ بنابراین تشخیص به موقع و دقیق می‌تواند دشوار باشد (شکل ۶).[۱۱]

درمان NF1

در سال‌های اخیر، آزمایش‌های بالینی متعددی برای درمان معمول‌ترین عوارض NF1، مانند نوروفیبروم‌های پلکسی فرم و تومورهای مبتنی بر جهش وجود دارند که ممکن است به‌طور بالقوه برای درمان NF1 مورد استفاده قرار گیرند (جدول یک).[۱۲] جراحی اصلی‌ترین درمان است که معمولاً به دلیل محل غیرقابل دسترس و درگیری بافت حیاتی همیشه امکان‌پذیر نیست. تا به امروز درمان‌های متعدد دیگری در بیماران مبتلا به NF1 مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند که مهارکننده‌های MEK (MEKi) بیشترین کارایی را نشان داده‌اند.[۱۳] مهارکننده‌های پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن (MEKi) اهداف پایین دست RAS را مسدود می‌کنند.[۱۴] اخیراً FDA سلومتینیب (Selumetinib) را برای کودکان مبتلا به NF1 که ۲ سال و یا بیشتر سن دارند و دارای نوروفیبروم‌های پلکسی فرم غیرقابل جراحی (PNs) هستند؛ تایید کرده است. سلومتینیب در کاهش حجم تومور و بهبود علایم در این بیماران موثر است.[۱۵] تایید مهارکننده MEK selumetinib نشان می‌دهد داروهایی که مسیرهای سیگنال‌دهی NF1 را هدف قرار می‌دهند؛ می‌توانند در آینده موفق باشند.[۱۶] همچنین برای درمان تومورهای مرتبط با NF1 از داروهای ترامتینیب (Trametinib)، اورولیموس (Everolimus)، ایماتینیب (Imatinib) و سورافنیب (Sorafenib) نیز می‌توان استفاده کرد.[۱۷] ترامتینیب در بیماران مبتلا به نوروفیبروم پلکسی فرم منجر به کاهش قابل توجه حجم تومور می‌شود.[۱۸] اورولیموس یک داروی خوراکی

جدول ۱: درمان‌های مبتنی بر ژن درمانی NF1

رویکرد	جهش های هدفمند	مزایا	معایب
ژن درمانی بدون ویرایش ژنومی همراه با ویروس مرتبط با آدنو (rAVV)	-	استفاده از عوامل رونویسی بر پایه پروتئین‌های انگشت روی (Zinc finger)	نامشخص
جایگزینی ژن	تمام جهش‌های از دست دادن عملکرد	ممکن است بزرگ‌ترین طیف جهش را هدف قرار دهد.	با استفاده از نانوذرات
پرش اگزونی	انتخاب اگزون مدنظر	سمیت کم	در نظر گرفتن هر یک از اگزون‌ها به‌صورت جداگانه
ویرایش RNA	اکثر جهش‌های کوچک در مناطق ´۳ و ´۵	عدم تغییر DNA	با استفاده از ویروس یا نانوذرات
ویرایش ژنوم	اکثر جهش‌های کوچک	ویرایش دائمی سلول	ویرایش غیراختصاصی ژن

است که متعلق به دسته‌ای از داروها به نام مهارکننده‌های mTOR است. اورولیموس نیز باعث کاهش اندازه نوروفیبروم‌های پلکسی فرم می‌شود.[۱۹] ایماتینیب دارویی است که متعلق به دسته‌ای از داروها به نام مهارکننده‌های تیروزین کیناز است. ایماتینیب در برخی از بیماران منجر به کوچک شدن تومور می‌شود. همچنین این دارو با سمیت قابل توجهی از جمله نوتروپنی (تعداد کم گلبول‌های سفید خون) و علایم گوارشی همراه است. سورافنیب نیز یک مهارکننده تیروزین کیناز است که کارآزمایی‌های بالینی در مورد بررسی اثربخشی آن در NF1 محدود بوده و نتایج متفاوتی را به همراه داشته است. به طور کلی، تحقیقات بیشتری برای تعیین اثربخشی سورافنیب برای NF1 مورد نیاز است. در حالی که سورافنیب برای بیماران سرطان کلیه و سرطان کبد تایید شده است؛ اما تاکنون مورد تایید FDA برای درمان NF1 قرار نگرفته است.[۱۵] شایان ذکر است این مطالعات همچنان ادامه دارد و تحقیقات بیشتری برای تعیین اثربخشی طولانی مدت این داروها برای درمان NF1 مورد نیاز است.

ژن درمانی بدون ویرایش ژنوم: ژن‌درمانی با هدف اصلاح اختلالات ژنتیکی برای درمان بیماری یا ترمیم بخش‌های معیوب ژنتیکی به کار می‌رود. ژن درمانی برای NF1 بدون ویرایش ژنوم، شامل ارایه ژن NF1 با طول کامل با استفاده از یک ویروس مرتبط با آدنو (rAAV) نوترکیب است تا جایگزین آلل های جهش یافته و در نتیجه بازیابی عملکرد نوروفیبرومین شود.[۱] در حال حاضر این نوع ژن درمانی، تنها روش ژن درمانی in vivo است که در ایالات متحده و اروپا تأیید شده است.[۲۰] برای کاهش علایم ناشی از عدم کفایت هاپلوئیدی (haploinsufficiency) در NF1، می‌توان فاکتورهای رونویسی را بر اساس پروتئین‌های انگشت روی (zinc finger) و پروتئین‌های موثر فعال‌کننده رونویسی (TALE) مهندسی کرد که از مزیت‌های این روش به شمار می‌آید. زیرا در جهت افزایش رونویسی از آلل وحشی باقی مانده NF1 عمل می‌کند. استفاده از ZFNs و CRISPR/Cas9 برای اصلاح جهش در موش‌های مبتلا به تومورهای مرتبط با NF1 مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج نشان داده ZFN ها می‌توانند به طور موثر تغییرات ژنتیکی را در ژن NF1 وارد کنند که نشان می‌دهد این رویکرد ممکن است در آینده به عنوان درمانی برای NF1 باشد. این روش هنوز در مرحله آزمایشی است و تحقیقات بیشتری برای تعیین کاربردهای بالینی بالقوه آن مورد نیاز است.[۲۱]

جایگزینی ژن: امکان جایگزینی کامل ژن جهش یافته یا جایگزینی جزئی آن در نوروفیبرومین امکان‌پذیر است. به طوری که اهداف درمانی مدنظر مهارکننده‌های مستقیم ژن RAS یا مهارکننده‌های محصولات حاصل از مسیرهای RAS باشند.[۲۲] با این حال، به دلیل اندازه بزرگ cDNA NF1 (۸/۵ کیلوبایت)، جایگزینی کامل ژن، با مشکل عمده افزایش ظرفیت ناقل‌های موجود و یا توسعه سیستم‌های تحویل جدید روبرو است. سیستم‌های تحویل مبتنی بر نانوذرات به عنوان یک روش بالقوه برای تحویل ابزارهای ویرایش ژن در سلول‌های هدف در NF1 مورد بررسی قرار گرفته‌اند. این نانوذرات برای هدف قرار دادن سلول‌های شوان ایجاد کننده تومورهای مشخصه NF1، طراحی شده‌اند. با استفاده از این روش، کاهش رشد تومور و بهبود عملکرد حرکتی مشاهده شد. با این حال تحقیقات بیشتری برای ارزیابی کارایی این روش در مدل‌های حیوانی بزرگ و در نهایت در انسان مورد نیاز است.[۱]

پرش اگزونی: جهش‌هایی که منجر به پرش اگزون می‌شوند؛ معمولاً یک تغییر تک نوکلئوتیدی در ۳ یا ۵ ایجاد می‌کنند که در نتیجه طول mRNA بالغ به شکل کاذب افزایش می‌یابد. مطالعات نشان می‌دهند که اولیگونوکلئوتید آنتی سنس (ASO) در حذف اگزون‌های جهش یافته در NF1 و بازیابی بیان نوروفیبرومین موثرند.[۲۳] محققان از ASO برای رد کردن اگزون ۲۳ در ژن NF1 استفاده کردند و بهبود علایم از جمله کاهش رشد تومور و بهبود عملکرد حرکتی در حیوانات را مشاهده کردند.[۲۴] الیگونوکلئوتیدهای آنتی سنس (ASO) ابزارهای ارزشمندی برای دستکاری بیان ژن هستند. پلیمرهای مصنوعی ASO ، معمولاً از ۱۵ تا ۳۰ دئوکسی نوکلئوتید، با توالی مکمل رونوشت‌های pre mRNA هستند. حداقل دو راه برای استفاده از ASO برای مهار بیان ژن وجود دارد. اول هدف قراردادن مناطق تنظیمی حیاتی مانند کدون شروع ترجمه mRNA بالغ یا سیگنال پلی آدنیلاسیون در URT ۳ و دوم یک روش جایگزین برای مهار بیان ژن، طراحی

ASO برای حذف اگزون‌هایی است که منجر به رونوشت خارج از چارچوب می‌شوند. علاوه بر این می‌توان از ASO برای گنجاندن اگزون نیز استفاده کرد.[۱۲]

ویرایش RNA: این درمان ژنتیکی شامل اصلاح هدفمند RNA برای تصحیح جهش‌های ژنتیکی است که منجر به بیماری می‌شوند. این رویکرد هنوز در مرحله آزمایشی است و تحقیقات بیشتری برای تعیین کاربردهای بالقوه آن مورد نیاز است. راه دیگر برای بازگرداندن عملکرد پروتئین ژن‌های جهش یافته، تصحیح رونوشت ژن یا mRNA است.[۱۲] Pre-mRNA در NF1 تحت Alternative Splicing قرار می‌گیرد و سبب ایجاد یک کدون توقف نابجا می‌شود که در نهایت پروتئین‌های کوتاه شده‌ای را در پایین دست GRD (GTPase-activating protein related domain) نوروفیبرومین ایجاد می‌کند. کدون توقف باعث می‌شود که پروتئین کوتاه شده مقدار زیادی از GRD خود را از دست داده و این امر سبب کاهش علایم در بیماران می‌شود.[۲۵]

ویرایش ژنوم: مجموعه‌ای از فناوری‌ها که به کمک آنها می‌توان DNA یک موجود را تغییر داد؛ ویرایش ژنوم یا ویرایش ژن (Gene Editing) نام دارد. طی این فرآیند، مواد ژنتیکی در مکان‌های خاصی از ژنوم اضافه، حذف یا تغییر داده می‌شوند.[۲۶] پیشرفت‌های اخیر مانند نوکلئازهای کوتاه پالیندرومیک با فاصله منظم و خوشه‌ای شکل (CRISPR-Cas)، تا حد زیادی موانع ژن درمانی در NF1 را برطرف کرده است. فناوری ویرایش ژنوم نیز با ایمونوتراپی تومور ترکیب شده است تا گزینه‌های به روزتری برای درمان بیماری‌های انسانی ارایه دهد.[۲۷] CRISPR-Cas9 یک نوکلئاز قابل برنامه‌ریزی مبتنی بر RNA است که از سیستم ایمنی پروکاریوتی مشتق شده است و امروزه به عنوان امیدوارکننده‌ترین فناوری ویرایش ژنوم است. این سیستم از یک RNA راهنمای منفرد (sgRNA) برای هدایت نوکلئاز Cas9 به مناطق مکمل استفاده می‌کند. یعنی جایی که DNA، Cas9 شناسایی شده را می‌شکافد و شکست‌های دورشته‌ای (DSBs) را ایجاد می‌کند و در مکان‌های ژنومی هدف، سبب درج یا حذف‌های خاص می‌شود.[۲۸] برش Cas9 باعث ترمیم DNA توسط اتصال انتهایی غیرهمولوگ (NHEJ) یا تعمیر مبتنی بر همولوژی (HDR) می‌شود.[۲۶] علاوه بر مواردی که در جدول یک ذکر گردید؛ در ادامه به سه مورد دیگر از درمان‌های جدید NF1 می‌پردازیم.

tRNAی سرکوبگر: این استراتژی از یک Aminoacyl-tRNA استفاده می‌کند که آنتی‌کدون آن برای تبدیل شدن به مکمل کدون پایان، تغییر یافته است. هنگامی که tRNA سرکوبگر در سلول‌های پستانداران بیان می‌شود؛ یک اسیدآمینه می‌تواند در جایگاهی خاص گنجانده شود تا پروتئینی کامل و کاربردی تولید کند. یکی از محدودیت‌های استفاده از tRNA های سرکوبگر، آن است که بایستی به درستی توسط آمینواسیل سنتتازهای خاص شارژ شوند و توسط فاکتور افزایش طول یوکاریوتی به ریبوزوم تحویل داده شوند. تحویل موثر و دقیق tRNA های سرکوبگر همچنان یک چالش برای توسعه آنها به عنوان یک روش درمانی است.[۲۹]

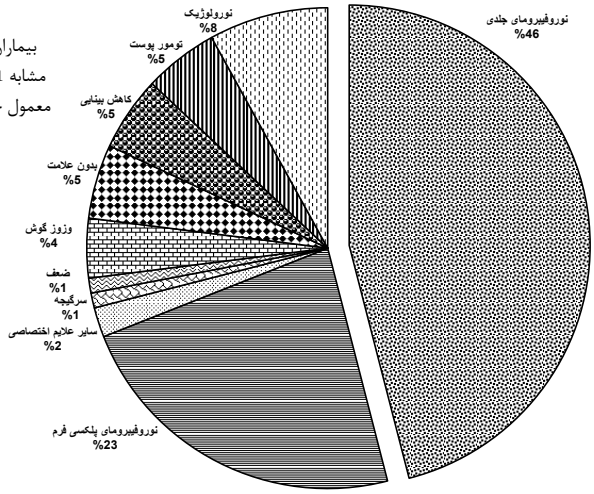
سلول‌های بنیادی پرتوان القایی: پیوند سلول‌های بنیادی عصبی به مغز موش‌هایی که به NF1 مبتلا بودند؛ منجر به بهبود هماهنگی حرکتی و رفتاری آنها شد. کاربردهای درمانی سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs) مشتق شده از بیماران مبتلا به NF1 به گونه‌ای است که می‌توان از آنها برای تولید پیش‌سازهای سلول شوان، استفاده کرد.[۳۰] تقریباً نیمی از کودکان مبتلا به NF1 دچار کاهش شدت بینایی می‌شوند. به همین دلیل تلاش‌های آینده به درمان‌هایی اختصاص می‌یابد که هدف آنها بازگرداندن و یا کاهش شدت بینایی با استفاده از سلول‌های پرتوان القایی (iPS) است.[۳۱]

سرکوب جهش‌های بی معنی: حداقل ۲۰ درصد موارد NF1 ناشی از جهش‌های جنسی (germline) بی‌معنی است که منجر به کدون ختم زودرس شده و در نتیجه پروتئین نوروفیبرین کوتاه می‌شود. هدف از درمان با استفاده از سرکوب جهش‌های بی‌معنی، پایان ترجمه در چارچوب است تا با این روش بتوان عملکرد نوروفیبرومین را بازگرداند.[۳۳] محققان از داروی آتالورن (Ataluren) برای سرکوب اثرات جهش‌های بی‌معنی استفاده کرده‌اند که بهبود علایم در حیوانات را به دنبال داشته است.[۳۲]

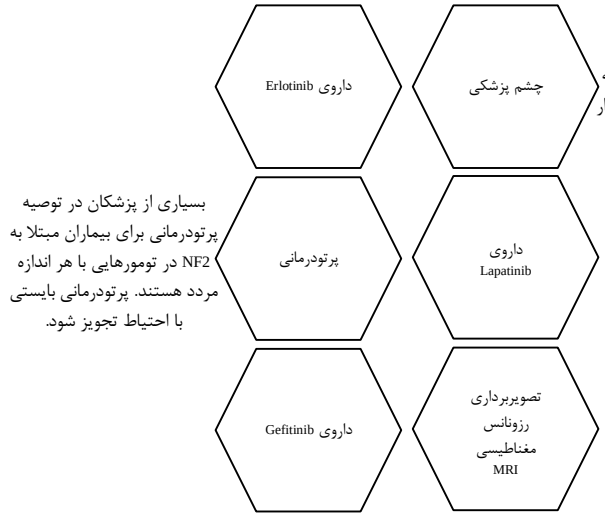
افراد مبتلا به NF1، موانع متعددی برای دستیابی به درمان‌های جامع دارند. از جمله می‌توان به مشکل دسترسی به خدمات در بسیاری از مناطق جغرافیایی، دسترسی محدود به متخصصین آموزش دیده با دانش خاص بیماری نوروفیبروماتوز (مانند پزشکان و روانشناسان) به ویژه در مراکز غیر شهری و کمبود منابع مدیریتی، اشاره کرد.[۳۳] از طرفی انواع مختلفی از درمان‌ها وجود دارند که ممکن است به طور بالقوه برای درمان NF1 استفاده شوند. هر کدام از این درمان‌ها در مرحله متفاوتی از توسعه بالینی هستند و مزایا، معایب و چالش‌های منحصر به فردی دارند و نمی‌توان بیان کرد تنها یک رویکرد درمانی خاص، همه بیماران مبتلا به NF1 را درمان می‌کند. در حال حاضر، هیچ ارزیابی تشخیصی، استراتژی نظارتی، یا نشانه‌های روشنی برای زمان شروع درمان و انتخاب روش درمانی خاصی در بیماران مبتلا به NF1 وجود ندارد.[۳۴]

جدیدترین تکنیک تشخیص ژنتیکی بیماری NF1

توالی‌یابی کل اگزوم (Whole Exome Sequencing: WES) تکنیکی است که می‌تواند برای تجزیه و تحلیل کد ژنتیکی یک فرد و شناسایی جهش‌هایی که ممکن است مسؤول ایجاد NF1 باشند؛ استفاده شود. با استفاده از تکنیک WES مشخص شد علاوه بر ژن



شکل ۷ : علایم اولیه NF2



شکل ۸ : انواع درمان‌های رایج (به جز ژن درمانی) برای بیماران مبتلا به NF2

NF1، جهش‌های متعدد در چندین ژن دیگر نیز وجود دارند که هر کدام نقش مهمی در برخی سرطان‌ها ایفا می‌کنند. این روش، با هدف ارزیابی جهش‌های زودرس NF1 و یا انواعی از این بیماری است که با تشخیص زودهنگام، به مدیریت بالینی مناسب منجر می‌شود.[۳۵] تفسیر درست داده‌ها در نوروفیبروماتوز، اهمیت تکنیک‌های تعیین توالی نسل جدید را نشان می‌دهد. بنابراین تشخیص به موقع و سریع به کمک این تکنیک‌ها می تواند به جلوگیری از مرگ زودرس در این بیماران به عنوان تومورهای ثانویه جلوگیری کند.[۷]

NF2 و مکانیسم مولکولی

NF2 یک سندرم ژنتیکی با توارث اتوزومال غالب است و ژن آن دارای ۱۷ اگزون است. تقریباً نیمی از موارد ارثی هستند. در حالی که نیم دیگر به دلیل جهش‌های جدید رخ می‌دهند.[۳۶] پروتئین حاصل از این ژن، تولید سلول شوان را به طور منفی تنظیم می‌کند؛ در نتیجه از دست دادن این پروتئین اجازه تولید بیش از حد سلول‌های شوان را می‌دهد.[۳۷] وقوع NF2 محدود به خانواده‌های شناخته شده برای حمل جهش نیست. اغلب، موزائیسم ژنتیکی رخ می‌دهد که ممکن است با تکنیک‌های رایج تجزیه و تحلیل جهش تشخیص داده نشود.[۴] مرلین یک پیوند دهنده اسکلت سلولی غشایی است که تکثیر سلولی را مهار می‌کند. همچنین به طور منفی کمپلکس mTORC1 و به طور مثبت فعالیت کیناز هدف را در پستانداران تنظیم می‌کند. در NF2 از دست دادن پروتئین مرلین منجر به فعال‌شدن غیرطبیعی خانواده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) گیرنده تیروزین کیناز (RTKs) یعنی ErbB2، EGFR و ErbB3 می‌شود که غشای سلولی را در بر می‌گیرد. در غیاب مرلین، RTK ها به طور اساسی فعال باقی می‌مانند و باعث افزایش تکثیر سلولی و مقاومت در برابر مرگ سلولی می‌شوند (شکل ۴).[۳۶]

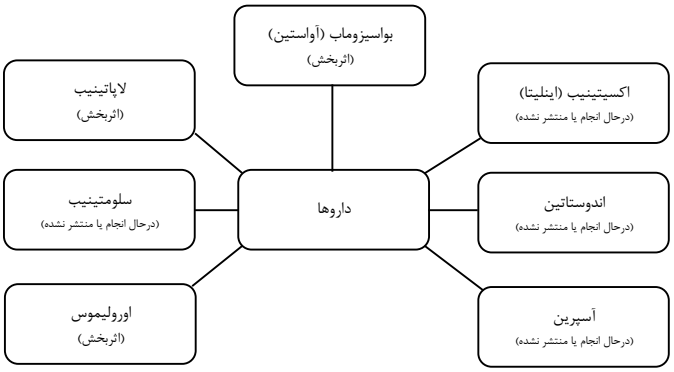
هنگامی که جهش ژنتیکی شناسایی شد؛ غربالگری بستگان در معرض خطر را می‌توان تنها با آزمایش خون انجام داد. اگر ژن شناسایی نشود؛ غربالگری خون اعضای خانواده قابل انجام نیست. استفاده از غربالگری خون برای بیماران بدون تشخیص یا با تشخیص مشکوک NF2 توصیه نمی‌شود. اگر هر دو رویداد جهش یافته در ژن NF2 نه در تومور شناسایی شوند و نه در خون، آنگاه بیمار به احتمال زیاد برای یکی از این جهش‌ها موزاییک است. چون تصور می‌شود ۳۰-۲۵ درصد بیماران مبتلا به NF2 موزاییک هستند.[۴]

تظاهرات بالینی NF2

مشخصه NF2 شوانوم دهلیزی دوطرفه است که به تدریج بزرگ می‌شود. یافته‌های غیرتوموری مانند ناهنجاری‌های چشمی (به عنوان مثال آب مروارید و هامارتوم شبکیه)، تظاهرات پوستی (مثل تومورهای پوستی یا آتروفی عضلانی)، وزوز گوش، اختلال تعادل و سرگیجه نیز سایر علایم هستند (شکل ۷). در موارد با تشخیص تاخیری، تعداد زیادی از بیماران از ناهنجاری‌های چشمی رنج می‌برند و مابقی که کمتر هستند؛ ویژگی‌های پوستی را نشان می‌دهند (شکل ۵).[۳۸]

درمان NF2

توسعه درمان‌های موثر برای تومورهای مرتبط باNF2 پتانسیل پیشرفت بالینی قابل توجهی را نه تنها برای بیماران مبتلا به NF2 بلکه برای هزاران بیمار عصبی انکولوژیک مبتلا به این بیماری دارد. منژیوم‌ها، اپاندیموم‌ها و سایر شوانوم‌های اعصاب مرکزی و محیطی معمولاً در NF2 یافت می‌شوند. اگرچه این تومورها خوش‌خیم هستند؛ اما با عوارض قابل توجه و احتمال مرگ و میر زودرس همراهندکه این موضوع اهمیت درمان را به خوبی روشن می‌کند (شکل ۸).[۳۹] تصویربرداری نقش اساسی در تشخیص، نظارت و مدیریت افراد مبتلا به NF2 دارد. بنابراین، برای رادیولوژیست‌ها



شکل ۹ : کارآزمایی‌های بالینی اثربخش و کارآزمایی‌های بالینی در حال انجام یا بدون انتشار نتایج

بسیار مهم است که با تکنیک‌های خاص تصویربرداری این بیماری آشنا باشند تا امکان تشخیص سریع و مدیریت مناسب را فراهم آورند.[۴۰] امروزه درمان‌های مبتنی بر ژن درمانی پیشرفت چشمگیری دارد که در ادامه به برخی از آنها مانند ژن‌درمانی، کریسپر و ایمونوتراپی اشاره شده است.

ژن درمانی: مدل‌سازی مستقیم ژن‌های آسیب دیده در انواع سلول‌های خاص، قوی‌ترین استراتژی درمانی برای NF2 است. در این روش، ناقل باید به طور موثر به تمام سلول‌های مورد نظر آسیب دیده، تحویل داده شود و ابزارهای انتقال، شامل ناقل‌های ویروسی مانند رترو ویروس‌ها، آدنو ویروس‌ها و ویروس‌های مرتبط با آدنو و همچنین ابزارهای غیر ویروسی از جمله نانو ذرات و پلیمرها هستند. در روش دیگر، می‌توان از ناقل‌های غیر ویروسی مانند نانوذرات مبتنی بر لیپوزوم، پلیمر یا پپتید که جایگزین‌های مناسبی برای تحویل هدفمند درمان‌های مولکولی هستند؛ استفاده کرد.[۴۱] ژن‌درمانی مبتنی بر ناقل ویروسی یک رویکرد امیدوارکننده برای درمان NF2 است. انواع مختلفی از ویروس‌ها از جمله آدنوویروس‌ها، لنتی ویروس‌ها و ویروس‌های مرتبط با آدنو (AAV)، برای استفاده به عنوان ناقل ژن درمانی در NF2 مورد بررسی قرار گرفته‌اند. AAVs ها گزینه خوبی برای ژن درمانی در NF2 هستند. زیرا ایمنی‌زایی پایینی داشته و می‌توانند ژن‌ها را به سلول‌های غیرقابل تقسیم که در تومورهای مرتبط با NF2 رایجند؛ تحویل دهند. در حال حاضر، آزمایشات بالینی ژن‌درمانی مبتنی بر ناقل ویروسی برای NF2 در حال انجام است.[۴۲]

CRISPR/Cas9: CRISPR-Cas9 یک فناوری ویرایش ژن است که با هدف قرار دادن جهش‌های ژنتیکی که مسؤول این اختلال هستند؛ به عنوان یک درمان بالقوه برای NF2 نویدبخش است. امکان استفاده از این رویکرد نوین، برای اصلاح جهش در ژن NF2 در سلول‌های شوآنومای مشتق شده از بیمار وجود دارد. به طوری که سلول‌های اصلاح شده، کاهش رشد سلولی و افزایش آپوپتوز را نشان دادند که نشان‌دهنده اثر درمانی روی سلول‌ها است. در این رویکرد، یک جفت سلول به‌دست می‌آید که می‌توان از آن برای مطالعه اثر مرلین در NF2 بر روی ویژگی‌های بیولوژیک سلول‌های منتژیوم و حساسیت دارویی استفاده کرد.[۴۳]

ایمونوتراپی: ایمونوتراپی یکی دیگر از رویکردهای امیدوارکننده برای درمان NF2 است که با استفاده از قدرت سیستم ایمنی برای شناسایی و حمله به سلول‌های تومور کار می‌کند. چندین روش ایمونوتراپی در حال حاضر برای درمان NF2 در حال ارزیابی هستند. از جمله به مهارکننده‌های چک پوینت‌ها (checkpoint) می‌توان اشاره نمود که سیگنال‌های مورد استفاده تومورها برای فرار از سیستم ایمنی را مسدود می‌کنند و نیز درمان با سلول T با گیرنده آنتی‌ژن کایمریک (CAR) که شامل اصلاح ژنتیکی سلول‌های T خود بیمار است.[۴۴] این مهار کننده‌ها داروهایی هستند که سیگنال‌های فرار از سیستم ایمنی توسط تومور را مسدود می‌کنند. این داروها با هدف قرار دادن پروتئین‌ها بر روی سطح سلول‌های T عمل نموده که پاسخ ایمنی را تنظیم می‌کنند. با مسدود کردن این پروتئین‌ها، مهارکننده‌های چک پوینت می‌توانند سلول‌های T را برای حمله به سلول‌های تومور فعال کنند. در حال حاضر چندین مهارکننده چک پوینت برای درمان تومورهای مرتبط با NF2 از جمله پمبرولیزوماب و نیولوماب در حال ارزیابی هستند. مطالعات اولیه نتایج امیدوارکننده‌ای را نشان داده‌اند و برخی از بیماران کاهش اندازه تومور و بهبود علایم را نشان داده اند. همچنین درمان با سلول CAR یکی دیگر از روش‌های ایمونوتراپی است و شامل اصلاح ژنتیکی سلول‌های T خود بیمار برای هدف قرار دادن و کشتن سلول‌های تومور است. در این روش، سلول‌های T از بیمار جمع‌آوری شده و مورد آزمایش قرار می‌گیرند تا گیرنده آنتی‌ژن کایمریک (CAR) را بیان نموده که پروتئین خاصی را در سطح سلول‌های تومور تشخیص می‌دهد. سپس سلول‌های T اصلاح شده به بیمار تزریق می‌شوند و در مرحله بعد سلول‌های توموری را شناسایی کرده و به آنها حمله می‌کنند.[۴۵] به طور کلی ایمونوتراپی برای این بیماران، هنوز در حال بررسی است و مطالعات موجود نشان می‌دهد که ممکن است کارایی محدودی در درمان انواع خاصی از تومورهای مرتبط با NF2 داشته باشد.[۴۶]

درمان‌های دارویی که از نظر بالینی برای سرطان‌های مختلف در دسترس هستند؛ به طور بالقوه برای بیماران NF2 امیدوار کننده به‌نظر می‌رسند. در حال حاضر، بواسیزوماب بهترین دارویی است که برای بیماران NF2 پیشنهاد می‌شود (شکل ۹). بواسیزوماب یک آنتی‌بادی مونوکلونال است که فعالیت فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) را مسدود می‌کند.[۴۷] به‌طوری که داروهایی هم چون بواسیزوماب که لیگاند را مورد هدف قرار می‌دهند در ۵۰ درصد بیماران هم از نظر بهبود شنوایی و هم از نظر کوچک شدن تومور موثرند.[۴۱] داروهایی که خانواده RTK EGFR را هدف قرار می‌دهند؛ شامل لاپاتینیب

(یک مهارکننده دوگانه EGFR / ErbB2) ارلوتینیب و جفیتینیب هستند. لاپاتینیب برای کاهش اندازه تومور در بیماران مبتلا به NF2 موثر واقع شده است. همه داروها، خوراکی هستند و قبلاً توسط FDA برای سرطان‌های مختلف تأیید شده‌اند (شکل ۹).[۳۸] درمان با سلومتینیب منجر به پاسخ نسبی در اپاندیوم و کاهش سایز تومور در بیماران شده است.[۴۸] در حال حاضر، هیچ درمان پزشکی تایید شده جدیدی از سوی FDA برای بیماران NF2 ارایه نشده است و توسعه درمان‌هایی که بالاتر ذکر شد؛ از اولویت بیشتری برخوردار است.[۴۹]

یکی از جنبه‌های روانشناختی زندگی با نوروفیبروماتوز، سطح بالای نگرانی در مورد وضعیت و پیشرفت غیرقابل پیش‌بینی بیماری است. حدود ۲۰ درصد از بیماران پوستی از بدخلقی رنج می‌برند و ۷ درصد از آنان، دچار افسردگی می‌شوند و یا به خودکشی دست می‌زنند.[۵۰] علاوه بر این، ترس از ناشناخته‌ها که ناشی از کمبود اطلاعات فردی و افراد جامعه نسبت به این بیماری است، زمینه را برای پنهان کردن بیماری، بیشتر فراهم می‌کند.[۵۱]

شوآنوماتوز

شوآنوماتوز (SWN)، نادرترین شکل از نوروفیبروماتوز است که با جهش در ژن‌های BCRAMS 1 و LZTR1 واقع بر کروموزوم ۲۲ همراه است و به همین دلیل از نظر بالینی و ژنتیکی از هر دو نوع NF1 و NF2 متمایز است. میزان بروز شوآنوماتوز به طور دقیق مشخص نیست؛ اما برخی از محققان معتقدند که ممکن است نرخ شوآنوماتوز با نوروفیبروماتوز نوع دو، اشتباه گرفته شده باشد.[۳۶] در شوآنوماتوز، تومورها در امتداد اعصاب محیطی و نخاعی ایجاد می‌شوند که باعث بروز علایمی نظیر درد طولانی مدت و مزمن، کمردرد یا سوزن سوزن شدن، اختلال عملکرد حسی - حرکتی، تغییرات بینایی، سردرد و مرگ می‌شود. تشخیص فعلی شوآنوماتوز شامل تصویربرداری MRI، بررسی پاتولوژی تومور و آزمایش ژنتیک است.[۵۲] درمان فعلی تا حد زیادی محدود به جراحی است که می‌تواند با عوارض قابل توجهی از جمله ناشنوایی و فلج صورت به ترتیب به دلیل آسیب عصب جمجمه VIII و VII و همچنین اختلال عملکرد حسی - حرکتی به دنبال آسیب به اعصاب محیطی نیز همراه باشد.[۵۳] تا به امروز، هیچ درمان ثابتی برای شوآنوماتوز وجود ندارد. با این حال استفاده از گاباپنتین (Gabapentin) یا پره‌گابالین (Pregabalin) و یا ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی برای کاهش درد در بیماران مبتلا به شوآنوماتوز موفق عمل کرده است. همچنین داروهای ضدافسردگی مانند آمی‌تریپتیلین (Amitriptyline)، مهارکننده‌های بازجذب سروتونین - نوراپی‌نفرین مانند دولوکستین (Duloxetine)، یا داروهای ضد صرع مانند توپیرامات (Topiramate) یا کاربامازپین (Carbamazepine) نیز تجویز می‌شوند.[۲]

نتیجه‌گیری

انواع مختلفی از درمان‌های مبتنی بر ژن وجود دارد که ممکن است؛ به طور بالقوه برای درمان مورد استفاده قرار گیرند. هر کدام در مرحله متفاوتی از توسعه بالینی هستند و مزایا و چالش‌های منحصر به فردی دارند. به علت مطالعه دقیق‌تر ژن‌های دخیل در این بیماری و با تاکید بر مکانیسم مولکولی جهش‌های آن، همچنین آگاه‌سازی خانواده‌های درگیر و ارایه خدمات مشاوره ژنتیک از طریق توضیح عوامل خطر و استفاده از روش‌های تشخیص پیش از تولد و تشخیص پیش از لانه‌گزینی (PND & PGD) می‌توان از ابتلای فرزندان دیگر به بیماری‌های NF1، NF2 و SCH پیشگیری کرد. از طرفی شناسایی زود هنگام و تشخیص دقیق نوع بیماری، به مدیریت بروز علایم و عوارض شدیدتری که ممکن است در سنین بالاتر خود را نشان دهند؛ کمک شایانی می‌کند. انتخاب یک درمان خاص برای هریک از این بیماری‌ها امری دشوار است؛ اما به نظر می‌رسد پیشرفت ها در بیولوژی مولکولی این بیماری، درک ما را از پاتوژنز بیماری را افزایش داده است و در آینده درمان‌های هدفمندی همچون انواع ژن درمانی‌ها، ایمونوتراپی و درمان به واسطه سلول‌های بنیادی القایی را تسهیل خواهد کرد.

References

1. Amaravathi A, Oblinger JL, Welling DB, Kinghorn AD, Chang LS. Neurofibromatosis: Molecular Pathogenesis and Natural Compounds as Potential Treatments. Front Oncol. 2021 Sep; 11: 698192. doi: 10.3389/fonc.2021.698192.
2. Tamura R. Current Understanding of Neurofibromatosis Type 1, 2, and Schwannomatosis. Int J Mol Sci. 2021 May; 22(11): 5850. doi: 10.3390/ijms22115850.
3. Ozarslan B, Russo T, Argenziano G, Santoro C, Piccolo V. Cutaneous Findings in Neurofibromatosis Type 1. Cancers (Basel). 2021 Jan; 13(3): 463. doi: 10.3390/cancers13030463.
4. Nooridaloii M R, Boustanipour E. [The molecular genetics of neurofibromatosis type 1 and its future prospective]. Medical Sciences. 2019; 29(2): 101-16. doi: 10.29252/iau.29.2.101. [Article in Persian]
5. Oladnabi M, Haddadi T, Kianmehr K, Mansour Samaei N, Mehri M. [A neurofibromatosis type 1 family report with multiple cases in 3 consecutive Generations]. J Gorgan Univ Med Sci. 2017; 19(2): 104-108. [Article in Persian]
6. Anastasaki C, Orozco P, Gutmann DH. RAS and beyond: the many faces of the neurofibromatosis type 1 protein. Dis Model Mech. 2022 Feb; 15(2): dmm049362. doi: 10.1242/dmm.049362.
7. Foji S, Dorgaleleh S, Oladnabi M, Jouybari L. NF1 Mutations Analysis Using Whole Exome Sequencing Technique in 11 Unrelated Iranian Families with Neurofibromatosis Type 1. International Journal of Pediatrics. 2020; 8(5): 11311-19. doi: 10.22038/ijp.2020.46890.3804.
8. Khosravi T, Oladnabi M. The role of miRNAs and lncRNAs in neurofibromatosis type 1. J Cell Biochem. 2023 Jan; 124(1): 17-30. doi: 10.1002/jcb.30349.
9. Chamseddin BH, Hernandez L, Solorzano D, Vega J, Le LQ. Robust surgical approach for cutaneous neurofibroma in neurofibromatosis type 1. JCI Insight. 2019 Apr; 5(11):

e128881. doi: 10.1172/jci.insight.128881.

10. Albaghdadi M, Thibodeau ML, Lara-Corrales I. Updated Approach to Patients with Multiple Café au Lait Macules. Dermatol Clin. 2022 Jan; 40(1): 9-23. doi: 10.1016/j.det.2021.08.002.

11. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. Pediatrics. 2019 May; 143(5): e20190660. doi: 10.1542/peds.2019-0660.

12. Leier A, Bedwell DM, Chen AT, Dickson G, Keeling KM, Kesterson RA, et al. Mutation-Directed Therapeutics for Neurofibromatosis Type I. Mol Ther Nucleic Acids. 2020 Jun; 20: 739-53. doi: 10.1016/j.omtn.2020.04.012.

13. Acar S, Armstrong AE, Hirbe AC. Plexiform neurofibroma: shedding light on the investigational agents in clinical trials. Expert Opin Investig Drugs. 2022 Jan; 31(1): 31-40. doi: 10.1080/13543784.2022.2022120.

14. de Blank PMK, Gross AM, Akshintala S, Blakeley JO, Bollag G, Cannon A, et al. MEK inhibitors for neurofibromatosis type 1 manifestations: Clinical evidence and consensus. Neuro Oncol. 2022 Nov; 24(11): 1845-56. doi: 10.1093/neuonc/noac165.

15. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. N Engl J Med. 2020 Apr; 382(15): 1430-42. doi: 10.1056/NEJMoa1912735.

16. Gross AM, Glassberg B, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Fisher MJ, et al. Selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 and asymptomatic inoperable plexiform neurofibroma at risk for developing tumor-related morbidity. Neuro Oncol. 2022 Nov; 24(11): 1978-88. doi: 10.1093/neuonc/noac109.

17. Najjar YG, Puligandla M, Lee SJ, Kirkwood JM. An updated analysis of 4 randomized ECOG trials of high-dose interferon in the adjuvant treatment of melanoma. Cancer. 2019 Sep; 125(17): 3013-24. doi: 10.1002/cncr.32162.

18. Heatley SL, Page EC, Eadie LN, McClure BJ, Rehn J, Yeung DT, et al. Case Report: Precision Medicine Target Revealed by In Vitro Modeling of Relapsed, Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia From a Child With Neurofibromatosis. Front Oncol. 2022 Apr; 12: 851572. doi: 10.3389/fonc.2022.851572.

19. Meinhardt A, Becker B, Hero B, Gramsch C, Steiner D, Woessmann W. Long-term follow-up of meningeal spread of otherwise stage 4S neuroblastoma without treatment. Pediatr Blood Cancer. 2017 Sep; 64(9). doi: 10.1002/pbc.26445.

20. Weber T. Anti-AAV Antibodies in AAV Gene Therapy: Current Challenges and Possible Solutions. Front Immunol. 2021 Mar; 12: 658399. doi: 10.3389/fimmu.2021.658399.

21. Brosseau JP, Liao CP, Le LQ. Translating current basic research into future therapies for neurofibromatosis type 1. Br J Cancer. 2020 Jul; 123(2): 178-86. doi: 10.1038/s41416-020-0903-x.

22. Woycinck Kowalski T, Brussa Reis L, Finger Andreis T, Ashton-Prolla P, Rosset C. Systems Biology Approaches Reveal Potential Phenotype-Modifier Genes in Neurofibromatosis Type 1. Cancers (Basel). 2020 Aug; 12(9): 2416. doi: 10.3390/cancers12092416.

23. Walker JA, Upadhyaya M. Emerging therapeutic targets for neurofibromatosis type 1. Expert Opin Ther Targets. 2018 May; 22(5): 419-37. doi: 10.1080/14728222.2018.1465931.

24. Molinari E, Ramsbottom SA, Srivastava S, Booth P, Alkanderi S, McLafferty SM, et al. Targeted exon skipping rescues ciliary protein composition defects in Joubert syndrome patient fibroblasts. Sci Rep. 2019 Jul; 9(1): 10828. doi: 10.1038/s41598-019-47243-z.

25. Nguyen HT, Hinman MN, Guo X, Sharma A, Arakawa H, Luo G, et al. Neurofibromatosis type 1 alternative splicing is a key regulator of Ras/ERK signaling and learning behaviors in mice. Hum Mol Genet. 2017 Oct; 26(19): 3797-807. doi: 10.1093/hmg/ddx264.

26. Nambiar TS, Baudrier L, Billon P, Ciccia A. CRISPR-based genome editing through the lens of DNA repair. Mol Cell. 2022 Jan ; 82(2): 348-88. doi: 10.1016/j.molcel.2021.12.026.

27. Li H, Yang Y, Hong W, Huang M, Wu M, Zhao X. Applications of genome editing technology in the targeted therapy of human diseases: mechanisms, advances and prospects. Signal Transduct Target Ther. 2020 Jan; 5(1): 1. doi: 10.1038/s41392-019-0089-y.

28. Moutal A, Yang X, Li W, Gilbraith KB, Luo S, Cai S, et al. CRISPR/Cas9 editing of Nf1 gene identifies CRMP2 as a therapeutic target in neurofibromatosis type 1-related pain that is reversed by (S)-Lacosamide. Pain. 2017 Dec; 158(12): 2301-19. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001002.

29. Zhen L, Zhao Q, Lü J, Deng S, Xu Z, Zhang L, et al. miR-301a-PTEN-AKT Signaling Induces Cardiomyocyte Proliferation and Promotes Cardiac Repair Post-MI. Mol Ther Nucleic Acids. 2020 Aug; 22: 251-62. doi: 10.1016/j.omtn.2020.08.033.

30. Halliwell JA, Frith TJR, Laing O, Price CJ, Bower OJ, Stavish D, et al. Nucleosides Rescue Replication-Mediated Genome Instability of Human Pluripotent Stem Cells. Stem Cell Reports. 2020 Jun; 14(6): 1009-17. doi: 10.1016/j.stemcr.2020.04.004.

31. Wegscheid ML, Anastasaki C, Gutmann DH. Human stem cell modeling in neurofibromatosis type 1 (NF1). Exp Neurol. 2018 Jan; 299(Pt B): 270-80. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.04.001.

32. Wang W, Wei CJ, Cui XW, Li YH, Gu YH, Gu B, et al. Impacts of NF1 Gene Mutations and Genetic Modifiers in Neurofibromatosis Type 1. Front Neurol. 2021 Sep; 12: 704639. doi: 10.3389/fneur.2021.704639.

33. Buono FD, Lalloo C, Larkin K, Zempsky WT, Ball S, Grau LE, et al. Innovation in the treatment of persistent pain in adults with Neurofibromatosis Type 1 (NF1): Implementation of the iCanCope mobile application. Contemp Clin Trials Commun. 2021 Dec; 25: 100883. doi: 10.1016/j.conctc.2021.100883.

34. Fisher MJ, Blakeley JO, Weiss BD, Dombi E, Ahlawat S, Akshintala S, et al. Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. Neuro Oncol. 2022 Nov; 24(11): 1827-44. doi: 10.1093/neuonc/noac146.

35. Ahlawat S, Blakeley JO, Langmead S, Belzberg AJ, Fayad LM. Current status and recommendations for imaging in neurofibromatosis type 1, neurofibromatosis type 2, and schwannomatosis. Skeletal Radiol. 2020 Feb; 49(2): 199-219. doi: 10.1007/s00256-019-03290-1.

36. Plotkin SR, Messiaen L, Legius E, Pancza P, Avery RA, Blakeley JO, et al. Updated diagnostic criteria and nomenclature for neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis: An international consensus recommendation. Genet Med. 2022 Sep; 24(9): 1967-77. doi: 10.1016/j.gim.2022.05.007.

37. Colciago A, Melfi S, Giannotti G, Bonalume V, Ballabio M, Caffino L, et al. Tumor suppressor Nf2/merlin drives Schwann cell changes following electromagnetic field exposure through Hippo-dependent mechanisms. Cell Death Discov. 2015 Sep; 1: 15021. doi: 10.1038/cddiscovery.2015.21.

38. Gugel I, Grimm F, Teuber C, Zipfel J, Tatagiba M, Mautner VF, et al. Presenting symptoms in children with neurofibromatosis type 2. Childs Nerv Syst. 2020 Oct; 36(10): 2463-70. doi: 10.1007/s00381-020-04729-w.

39. Bachir S, Shah S, Shapiro S, Koehler A, Mahammedi A, Samy RN, et al. Neurofibromatosis Type 2 (NF2) and the Implications

for Vestibular Schwannoma and Meningioma Pathogenesis. Int J Mol Sci. 2021 Jan; 22(2): 690. doi: 10.3390/ijms22020690.

40. Wang MX, Dillman JR, Guccione J, Habiba A, Maher M, Kamel S, et al. Neurofibromatosis from Head to Toe: What the Radiologist Needs to Know. Radiographics. 2022 Jul-Aug; 42(4): 1123-44. doi: 10.1148/rg.210235.

41. Ren Y, Chari DA, Vasilijic S, Welling DB, Stankovic KM. New developments in neurofibromatosis type 2 and vestibular schwannoma. Neurooncol Adv. 2020 Nov; 3(1): vdaa153. doi: 10.1093/noajnl/vdaa153.

42. Bhattacharjee G, Gohil N, Khambhati K, Mani I, Maurya R, Karapurkar JK, et al. Current approaches in CRISPR-Cas9 mediated gene editing for biomedical and therapeutic applications. J Control Release. 2022 Mar; 343: 703-23. doi: 10.1016/j.jconrel.2022.02.005.

43. Waldt N, Kesseler C, Fala P, John P, Kirches E, Angenstein F, Mawrin C. Crispr/Cas-based modeling of NF2 loss in meningioma cells. J Neurosci Methods. 2021 May; 356: 109141. doi: 10.1016/j.jneumeth.2021.109141.

44. Hao S, Huang G, Feng J, Li D, Wang K, Wang L, et al. Non-NF2 mutations have a key effect on inhibitory immune checkpoints and tumor pathogenesis in skull base meningiomas. J Neurooncol. 2019 Aug; 144(1): 11-20. doi: 10.1007/s11060-019-03198-9.

45. Rutland JW, Gill CM, Loewenstern J, Arib H, Pain M, Umphlett M, et al. NF2 mutation status and tumor mutational burden correlate with immune cell infiltration in meningiomas. Cancer Immunol Immunother. 2021 Jan; 70(1): 169-76. doi: 10.1007/s00262-020-02671-z.

46. Wang S, Liechty B, Patel S, Weber JS, Hollmann TJ, Snuderl M, et al. Programmed death ligand 1 expression and tumor infiltrating lymphocytes in neurofibromatosis type 1 and 2 associated tumors. J Neurooncol. 2018 May; 138(1): 183-90. doi: 10.1007/s11060-018-2788-6.

47. Mudery JA, Francis R, McCrary H, Jacob A. Older Individuals Meeting Medicare Cochlear Implant Candidacy Criteria in Noise but Not in Quiet: Are These Patients Improved by Surgery? Otol Neurotol. 2017 Feb; 38(2): 187-91. doi: 10.1097/MAO.0000000000001271.

48. Sanchez LD, Bui A, Klesse LJ. Targeted Therapies for the Neurofibromatoses. Cancers (Basel). 2021 Nov; 13(23): 6032. doi: 10.3390/cancers13236032.

49. Cumpston EC, Rhodes SD, Yates CW. Advances in Targeted Therapy for Neurofibromatosis Type 2 (NF2)-Associated Vestibular Schwannomas. Curr Oncol Rep. 2023 May; 25(5): 531-37. doi: 10.1007/s11912-023-01388-3.

50. Jouybari L, Foji S, Sanagoo A, Oladenabidozin M, Yazdani A. Study of the Demographic and Clinical Profile in a Neurocutaneous Rare Disease: A Cross-Sectional Study. Acta Neurol Taiwan. 2022 Jan; 31(1): 15-23.

51. Rezapoor Esfahani M, Jouybari L, Sanagoo A, Araghian Mojarad F. [Experiences of Living with Neurofibromatosis in A Young Woman: A Case Report]. Shefaye Khatam. 2017; 5(3): 44-50. doi: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.44. [Article in Persian]

52. Merker VL, Slobogean B, Jordan JT, Langmead S, Meterko M, Charns MP, et al. Understanding barriers to diagnosis in a rare, genetic disease: Delays and errors in diagnosing schwannomatosis. Am J Med Genet A. 2022 Sep; 188(9): 2672-83. doi: 10.1002/ajmg.a.62860.

53. Ahmed SG, Maguire CA, Cao SA, Brenner GJ. Schwannoma Gene Therapy via Adeno-Associated Viral Vector Delivery of Apoptosis-Associated Speck-like Protein Containing CARD (ASC): Preclinical Efficacy and Safety. Int J Mol Sci. 2022 Jan; 23(2): 819. doi: 10.3390/ijms23020819.