Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 29, No.2, Summer 2019 **REVIEW ARTICLE**

The molecular genetics of neurofibromatosis type 1 and its future prospective

***Mohammad Reza Nooridaloii*[1], *Elham Boustanipour*[2]**
[1] *Full Professor, Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine Tehran of Medical Sciences, Tehran, Iran*
[2] *MSc Student, Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine Tehran of Medical Sciences, Tehran, Iran*

Abstract

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant tumor predisposition syndrome that is caused through loss of function mutations of a tumor suppressor gene termed neurofibromin 1. Therapeutic decisions are presently restricted for NF1-associated tumors, where treatment is often restricted to thorough surgical resection with perfect margins. In this review article, the multifunctional role of neurofibromin in tumor suppression has been discussed. While neurofibromin inhibits proliferative growth through blockade RAS-mediated signal transduction, neurofibromin should also be considered as a modulator of cell motility and cell adhesion. Through interfacing with the cytoskeleton and membrane structures, neurofibromin acts as a negative regulator of RHO/ROCK signaling pathways involved in cytoskeletal dynamics that are involved in proper neuronal expansion.

The loss of function of neurofibromin through genetic mutation results in heightened cell proliferation and migration, predisposing NF1 patients to cancer. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNSTs) can be developed from benign neurofibromas and are the main cause of death amongst NF1 patients. Recent researchers in MPNSTs have been attempting to reveal key molecular events that lead MPNSTs to malignancy. Advances regarding malignant drivers involved in cell migration, cell invasion and angiogenic signaling are discussed in this review, where these findings will likely influence future therapies for both NF1 and related sporadic cancers.

Keywords: *Neurofibromatosis type 1, Plexiform Neurofibromatosis, MPNST.*

Cited as: Nooridaloiia MR, Boustanipourb E. The molecular genetics of neurofibromatosis type 1 and its future prospective. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2019; 29(2): **101-116.**

Correspondence to: Mohammad Reza Nooridaloii
Tel: *+9821 88953005*
E-mail: nooridaloii@sina.tums.ac.ir
ORCID ID: 0000-0002-9044-9842
Received: 26 Nov 2018; **Accepted:** 13 Jan 2019

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.29252/iau.29.2.101]

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۹، شماره ۲، تابستان ۹۸، صفحات ۱۰۱ تا ۱۱۶

Review Article

ژنتیک مولکولی نوروفیبروماتوز ۱ و چشم انداز

محمدرضا نوری دلوئی[۱]، الهام بوستانی پور[۲]

[۱] استاد، دپارتمان ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی
[۲] دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

نوروفیبروماتوز تیپ ۱ (NF1) یک نشانگان مستعد به تومور غالب اتوزومی است که با رخداد جهش و در نتیجه، از دست دادن کارکرد در یک ژن سرکوبگر تومور به نام نوروفیبرومین ۱ ایجاد می‌شود. درمان اغلب محدود به برداشت تومور با یک حاشیه آشکار است. در این مقاله مروری پیرامون نقش سرکوبگری تومور چند کارکردی نوروفیبرومین بحث شده است. در حالی که نوروفیبرومین مهار کننده رشد و تکثیر از طریق مسدود کردن انتقال سیگنال به واسطه RAS (RAS mediated) است، اما باید به عنوان یک تعدیل کننده تحرک سلولی، چسبندگی سلولی از طریق ارتباط با اسکلت سلولی و ساختار غشاء نیز در نظر گرفته شود. نوروفیبرومین به عنوان تنظیم کننده منفی مسیرهای سیگنال دهی RHO/ROCK که در دینامیک و پویایی اسکلت سلولی دخیل هستند، عمل می‌کند و ابزاری در جهت توسعه مناسب نورون‌ها در سرطان به شمار می‌آید. از دست رفتن کارکرد طبیعی نوروفیبرومین توسط رخداد جهش، موجب افزایش تکثیر سلولی، مهاجرت و مستعد شدن بیماران نوروفیبروماتوز تیپ یک به تومور می‌شود. بدخیمی غلاف اعصاب محیطی تومورها (MPNSTs) قادر است از نوروفیبروماتوز خوش‌خیم گسترش یابد. رخدادی که دلیل اصلی مرگ بین بیماران نوروفیبروماتوز تیپ ۱ به نظر می‌رسد. پژوهش‌های اخیر در MPNSTs کوشیده است از رویدادهای مولکولی کلیدی که MPNSTs را به سمت بدخیمی هدایت می‌کند، پرده بردارد. پیشرفت‌های مربوط به بدخیمی که در مهاجرت سلولی و سیگنال‌دهی رگ‌زایی دخیل هستند احتمالا روی بار درمان‌های آینده نوروفیبروماتوز تیپ ۱ و سرطان های پراکنده مرتبط تاثیر گذار هستند.

واژگان کلیدی: *نورفیبروماتوز تیپ یک، نوروفیبرومای شبکه‌ای، MPNST*

مقدمه

نوروفیبروماتوزیس (NF1: Neurofibromatosis) نوعی بیماری ژنتیکی است که اعصاب و پوست را گرفتار می‌کند. در این بیماری، تومورهای خوش‌خیم غیر سرطانی در مسیر اعصاب رشد می‌کنند و این رشد موجب بروز مشکلاتی در پوست و استخوانها می‌شود. به دلیل تشابه NF1 با سندرم فون رکلینگهاوزن (Von Recklinghausen's)، توسط فردریک دانیل (Friedrich Daniel Recklinghausen) در سال ۱۸۸۲ با نام نوروفیبروماتوزیس معرفی شد (۱، ۲). NF1، نشانگان مستعد کننده تومور همراه با وارثت غالب اتوزومی است و ژن منتقل کننده آن دارای قدرت نفوذ صددرصد است، یعنی نیمی از فرزندان فرد مبتلا، به این بیماری دچار می‌شوند. با این وجود در ۵۰-۳۰ درصد موارد این بیماری هیچ سابقه‌ای در خانواده بیمار وجود ندارد. در این موارد، بیماری به علت جهش در ژن خود فرد به وجود آمده و ربطی به والدین ندارد، اگر چه زمانی که این بیماری حتی بصورت جهش ژنی در فردی ایجاد شود می‌تواند به فرزندان او هم منتقل شود. تقریباً ۵۰ درصد از جهش‌های ژن NF1، de novo است و شیوع آن ۱ در هر ۳۵۰۰ تولد است (۳، ۴). درگیری بافت‌ها و اندام‌های متفاوت و نیز شدت بیماری بین مبتلایان بسته به

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، دکتر محمد رضا نوری دلویی (**email:** nooridaloii@sina.tums.ac.ir)
ORCID ID: 0000-0002-9044-9842
تاریخ دریافت مقاله: ۹۷/۹/۵
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۷/۱۰/۲۳

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16]
[DOI: 10.29252/iau.29.2.101]

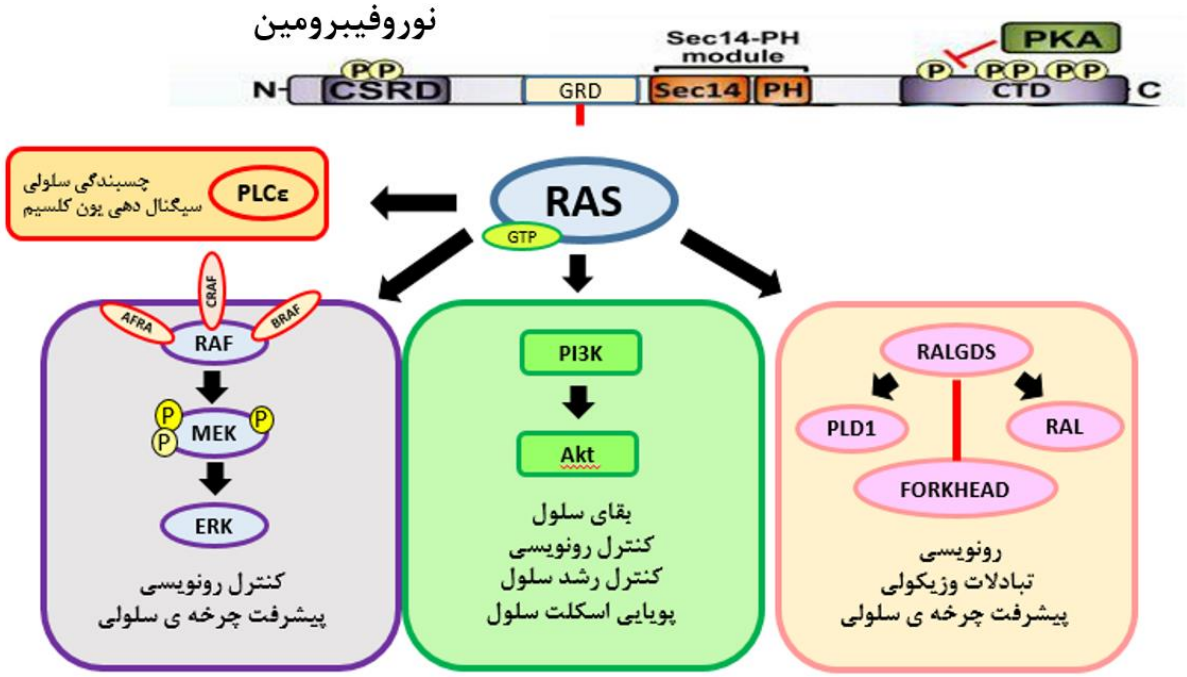
نوع جهشی که در ژن NF1 رخ می‌دهد، می‌تواند به نحو معنی‌داری متفاوت باشد. در برخی بیماران علایم بیماری بسیار خفیف است و در شماری دیگر شدید است (۵).

NF1 اغلب در اوایل کودکی به واسطه ظهور لکه‌های café-au-late تشخیص داده می‌شود. 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. درد، خارش یا مشکل خاصی برای بیمار ایجاد نمی‌کنند و در هر جایی از بدن ممکن است دیده شوند. همچنین رشد خوش خیم ندول‌های لیش (Lisch) نیز در کمتر از ۱۰ درصد بیماران NF1 زیر ۶ سال و اکثر بیماران بزرگتر از ۱۰ سال دیده می‌شود. در ۱۰ تا ۱۵ درصد بیماران NF1، تومور عصب بینایی (Optic glioma) از عصب چشم به سمت مغز گسترش یافته و به کاهش دید یا نابینایی منجر می‌شود. علایم دیگری از جمله افزایش فشارخون، کوتاهی قد، ماکروسفالی، ناهنجاری‌های اسکلتی، خمیدگی غیرطبیعی ستون فقرات (scoliosis) و اختلال یادگیری در NF1 دیده می‌شوند (۶).

تومورهای خوش خیم NF1 را نوروفیبروم (Neurofibroma) می‌نامند که معمولاً در کودکی، نوجوانی و به ویژه در دوره بلوغ نمایان می‌شوند. این تومورها عموما در سلول های عصبی واقع در امتداد اعصاب محیطی و کرانیال ایجاد شده و در پوست یا زیر پوست قابل لمس هستند که به تدریج بزرگ شده و به بافت‌های حیاتی بدن فشار وارد می‌کنند. نوروفیبروم‌ها شامل تجمعاتی از سلول‌های شوان (Schowann)، سلول‌های perineurial-like و فیبروبلاست‌ها هستند. دو نوع اصلی آن، نوروفیبرومای درمال (dermal) و نوروفیبرومای پلکسی فرم (plexiform) نامیده می‌شوند (۶).

نوروفیبرومای درمال می‌تواند هم روی پوست (Cutaneous) و هم زیر پوست (Subcutaneous) یا پایین‌تر یعنی بخش‌های حساس و عروقی میان پوست (Nodular) ظاهر شود (۷).

نوروفیبرومای پلکسی فرم از شاخه‌های اصلی اعصاب محیطی پوست به وجود می‌آید و موجب ایجاد ندول‌های بزرگ می‌شود که اغلب روی آنها هیپرپیگمانتاسیون و هیپرتریکوز وجود دارد. در ۶۰ درصد مبتلایان NF1 درون اعصاب محیطی و غلافهای پوششی اعصاب گسترش می‌یابد. از مشخصات نوروفیبرومای پلکسی فرم قابلیت تکثیر سلول های توموری و در نتیجه بزرگ شدن تومور است که می‌تواند اندام‌های حیاتی و



شکل ۱. قلمروهای کارکردی در بازدارنده تومور NF1. این قلمروها در NF1 شامل GRD است که RAS GTPase را از طریق تبدیل آنها به وضعیت غیر فعال GDP-bound مهار می‌کند. سرانجام از دست رفتن کارکرد NF1 موجب فعال سازی RAS به سمت آرایه افکتورهای پایین دست از جمله PAF، PI3K، RALGDS و PLCε می‌شود. واحد SEC14PH رابطی بین اسکلت سلولی و ساختمار غشایی بوده و برای NF1 مورد نیاز است که به عنوان یک RAS-GAP و نیز مهار کننده LIMK عمل می‌کند. NF1 سوبسترای PKA است که NF1 را از طریق فسفریلاسیون CTD مهار می‌کند. انتهای آمینی CSRD نیز به شدت فسفریله است. توسعه شبکه عصبی از طریق چسبندگی سلولی و اسکلت سلولی نیازمند میانکنش FAK و CRMP-2 با CTD است.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.29252/iau.29.2.101]

ساختارهای دست نخورده بدن را تحت تاثیر قرار دهد. نوروفیبرومای پلکسی فرم به دلیل ایجاد نقص‌های نورولوژیکی به شدت ناتوان کننده بوده و موجب درد و رنج قابل توجه و بدشکلی بیماران NF1 می‌شود. در این نوع از نوروفیبروم انجام جراحی جهت برداشتن تومور موجب کاهش بروز مشکلات بیشتر در بیمار نسبت به انواع دیگر نوروفیبروم می‌شود. تقریبا ۱۰ درصد از نوروفیبرومای پلکسی فرم دستخوش تغییر و تبدیل به سارکومای بافت پیوندی اعصاب محیطی شده و به ایجاد تومورهای بدخیم غلاف اعصاب محیطی (MPNSTs) می‌انجامد که در طول اعصاب رشد کرده و به استخوان‌ها و مغز متاستاز می‌دهد (۷).

در سال ۱۹۸۷، با مطالعات پیوستگی ژن، ابتدا مکان ژن NF1 در ناحیه پری سانترومریک کروموزوم ۱۷مشخص شد. سپس با پیشرفت نقشه یابی، مکان ژن در ۳ سانتی مورگان از ناحیه ۱۷q۱۱,۲ تعیین شد (۱۱-۸). در ادامه مطالعات سیتوژنتیک بر روی دو بیمار غیر خویشاوند مبتلا به NF1 که دارای یک جابجایی متعادل و شکست در مکان ژن NF1 بودند، جایگاه ژن قطعی‌تر شد. سرانجام در سال ۱۹۹۰ ژن NF1 با تجارب همسانه سازی موضعی (positional cloning) در ناحیه ۱۷q۱۱,۲ شناسایی شد (۱۲، ۱۳).

در ژن NF1 تقریبا یک جهش در هر ۱۰۰۰۰ گامت تولید شده (۱۰۰ برابر بیشتر از بسیاری از ژن‌های دیگر)، رخ می‌دهد. نرخ بالای جهش در ژن NF1 احتمالا به دلیل اندازه بزرگ ژن (kb ۳۵۰ با ۶۰ اگزون) است. در افراد مبتلا که پروتئین حاصل از ژن NF1 ناقص و ناکارآمد تولید می‌شود، بیش از ۴۰۰ جهش مشاهده شده است. جهش‌های از دست دادن کارکرد هتروزیگوسیتی ژن NF1 مانند بیشتر سرکوبگرهای تومور جهش یافته به تومورزایی می‌انجامد. در این بیماران نسبت به جمعیت عمومی شیوع سرطان بیشتر است و خطر افزایش یافته‌ای برای سرطان‌های مجرای معده و روده، کبد، ریه، استخوان، تیروئید، پستان و تخمدان وجود دارد (۱۴). افزون بر این، جهش‌های سوماتیک ژن NF1 می تواند در سرطان‌های پراکنده (sporadic)، جایی که فراوانی جهش تقریبا ۵ تا ۱۰ درصد است، رخ دهد (۱۵).

ژن سرکوبگر تومور NF1 و ژن انکوژن Ras در سرطان

ژن NF1 کدکننده پروتئین نوروفیبرومین است که به عنوان یک ژن سرکوبگر تومور شناخته شده است. نوروفیبرومین یک پروتئین بزرگ با وزن تقریبا ۲۵۰ کیلو دالتون و دارای ۲۸۱۸ اسید امینه است (۱۶). نوروفیبرومین به عنوان یک سرکوبگر بالادست، نقش تنظیم کنندگی G پروتئین های کوچک Ras را بر عهده دارد. پروتئین‌های Ras، GTPaseهای مونومریک‌اند که به عنوان مولکول‌های متصل شونده عمل می‌کنند و موجب تنظیم فرایندهای گسترده سلولی می‌شوند. Ras توسط GEF (guanine nucleotide exchange factors) و GAP (GTPase activating proteins) تنظیم می‌شود که این عامل‌ها سطح فعالیت Ras را بدون تغییرات کوالانسی تنظیم می‌کنند. Ras آنها را مستقیم به غشای سلول متصل کرده و همچنین موجب تنظیم تغییرات مهم پس از ترجمه، از جمله بازسازی ساختاری و غیرقابل برگشت موتیف CAAX در C ترمینال توسط فارنسیلاسیون (pharnesylation)، پروتئولیز، متیلاسیون و تغییر شرایطی مانند فسفریلاسیون، ایزومریزاسیون، یوبی کوئیتینه شدن، نیترولیزاسیون و گلوکولیزاسیون می‌شود (۱۷).

هنگامی که Ras به GTP متصل می‌شود، به شکل فعال و زمانی که به GDP متصل می‌شود، به شکل غیر فعال خود تبدیل می‌گردد. تغییر GTP/GDP در G پروتئین‌های کوچک به وسیله دو فعالیت متضاد کنترل می‌شود. پروتئین‌های فعال کننده GTPase توانایی G پروتئین‌های کوچک را برای هیدرولیز GTP افزایش می‌دهند و این پروتئین‌ها را به یک وضعیت GDP-bound تبدیل می‌کنند. در حالی که بر خلاف آن، عامل تغییر دهنده نوکلئوتید گوانین (GEFs) آزاد شدن GDP از پروتئین را تحریک می‌کند و به GTP اجازه متصل شدن را می‌دهد (۱۷).

فعالیت RAS/GAP وابسته به قلمرو مرتبط با GAP (GRD: GAP related domain) است. با واسطه GRD، نوروفیبرومین که فعالیت ذاتی GTPase از GTP-bound RAS را افزایش می‌دهد و RAS به وضعیت غیرفعال GDP-bound تبدیل می شود. بنابراین جهش‌های نوروفیبرومین به بارگیری GTP و افزایش فعالیت RAS می‌انجامند. مجموعه‌ای متنوع و بزرگ از کارکرد RAS/GAPs وجود دارد که علاوه بر نوروفیبرومین پروتئین‌های دیگری مانند p120GAP ، GAP1IP4BP، ca n GAP ،promoted RAS inactivator (CAPRI)، SynGAP، RAS GTPase activating-like protein RASAL و DAB2IP را شامل می‌شود. هنگام پیشرفت نوروفیبروم در افراد مبتلا به NF1، شناسایی کارکرد نوروفیبرومین به عنوان GAP غالب به سمت RAS، می‌تواند توجیهی باشد برای این که چرا بیماران NF1 مستعد به انواع تومور باشند (۱۷).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.29252/iau.29.2.101]

پروتئین‌های SOS، RasGRF و RasGRP از طریق RAS GEF برای تغییر اتصال نوکلئوتید گوانین به GTP همگی به طور مستقیم بر خلاف نوروفیبرومین عمل می‌کنند و در نتیجه، Ras-GTP وابسته به آنزیم‌های موثر مسیرهای سیگنال دهی که در کنترل بقای سلولی و تکثیر سلولی ایفای نقش می‌کنند، فعال می‌شوند (۱۷). به مجرد کاهش کارکرد نوروفیبرومین و فعال شدن RAS سطح بالایی از مشتقات تکثیر شونده، عاملی برای ایجاد توده توموری بزرگ و نامنظم نوروفیبروموای پلکسی فرم و نیز پیشرفت تومور به سمت MPNST می‌شوند. این میزان افزایش تکثیر سلولی احتمالا به عنوان یک تسریع کننده جهش و بالا بردن شانس تغییر به بدخیمی عمل می‌کند. افزایش خطر پیشرفت سرطان روده‌ای در فرد مبتلا به NF1 نیز احتمالا مربوط به سیگنال دهی شدید RAS است، زیرا G پروتئین‌های کوچک RAS عموما در سرطان روده جهش یافته و فعال هستند (۱۸).

سه خانواده بسیار مشابه با G پروتئین RAS دارای ۸۵ درصد امینواسید یکسان شامل NRAS, HRAS, HRAS وجود دارد (۱۲). در زمینه سرطان‌های پراکنده، فعالیت جهش‌های KRAS (با ۲۱/۶ درصد) در مقایسه با فعالیت جهش‌های دیگر NRAS (۸درصد) و HRAS (۳/۳ درصد) رایج‌تر است (۱۹).

در پی فعال شدن RAS یک آبشار فسفریلاسیون رخ می‌دهد که موجب فعال شدن سیگنال‌های میتوژنیک برای گیرنده‌های تیروزین کینازی RAF1, MEK, ERK1, ERK2 می‌شود و سرانجام به رونویسی از عامل‌های رونویسی و ایجاد طیف وسیعی از پاسخ‌های سلولی مانند رشد، تمایز، التهاب و آپوپتوز منجر می‌شود (۲۰).

پروتئین RAF، یکی از عوامل موثر پایین دست RAS است. خانواده RAF از پروتئین‌های سرین/ترئونین کینازی‌اند که به ناحیه موثری از RAS-GTP متصل شده و در نتیجه موجب القای انتقال پروتئین به غشای پلاسمایی می‌شوند. میان واکنش بین RAF و RAS موجب موضع گیری RAF در غشای پلاسمایی می‌شود. این امر در حالی است که برای هدایت آبشار سیگنالینگ، میتوژن‌های فعال کننده کیناز (MAPK) فعال‌اند. RAF این مهم را از طریق فسفریله کردن و فعال کردن MEK (میتوژن فعال کننده پروتئین کیناز) انجام می‌دهد که در پی فسفریله شدن و فعال شدن (ERK 1/2) extera cellular signal-regulated kinase1/2 در پایین دست مسیر پیام دهی MAPK (شکل ۱)، ERK1/2 فعال شده و سپس به سمت هسته جا به جا می‌شود تا یک برنامه رونویسی هماهنگ و موزون تکثیر سلولی را هدایت کند (۲۱).

ارتباط قلمرو نوروفیبرومین با تشکیل تومور و کارکرد عصبی

با انجام بررسی‌های گسترده در مورد قلمرو GRD، دیگر قلمروهای محافظت شده و کمتر شناخته شده نوروفیبرومین هم اهمیت‌دار شدند. قلمروهای کلیدی و کارکردی نوروفیبرومین مشتمل بر Sek14، pleckstrin homology (PH) و C-terminal domain (CTD) هستند که در کارکرد نوروفیبرومین مشارکت دارند. حضور قلمروهای چند کارکردی در نوروفیبرومین پیشنهاد می‌دارد که این پروتئین به عنوان یک داربست بزرگ و میانجی بین چندین پروتئین عمل می کند تا هماهنگی لازم برای سیگنال‌هایی که در کارکرد و گسترش اعصاب رخ می دهد، ایجاد شود (۲۱, ۲۲). بنابراین، برای قلمروهای متفاوت پروتئین نوروفیبرومین تاکنون کارکردهای مهمی به ویژه موارد زیر شناخته شده است:

الف)ضروری بودن قلمروی Sec14-PH از نوروفیبرومین برای سرکوب تومور و تنظیم اسکلت سلولی از طریق LIMK

در نواحی مرکزی نوروفیبرومین (بالای قلمرو GRD) حوزه Sec14-PH مستقر است که متصل شدن نوروفیبرومین به سطح غشاء و تردد وزیکول‌ها را در سیستم درون غشایی تسهیل می‌کند. زمانی که قلمرو PH، نوروفیبرومین را از طریق پیوند شدن به لیپید های فسفاتیدیل اینوزیتول به سطح غشا متصل می‌کند، قلمرو Sec14 به نوروفیبرومین اجازه می‌دهد تا بین ساختارهای غشا و سکوهای لیپیدی در سطح غشای سلول به طور فعالانه‌ای جابه جا شود. RAS که محکم به غشا متصل می‌شود یک واسطه پرنیلاسیون (Pernylation) است که پس از ترجمه، به انتهای C ترمینال موتیف CAAX (جایی که 'A' به یک چربی آزاد برمی‌گردد) اضافه می‌شود. فعالیت RAS-GAP نوروفیبرومین در سلول‌ها کاملا نیازمند قلمرو Sec14-PH است؛ بنابراین موضع گیری فضایی درست نوروفیبرومین برای کارکرد RAS-GAP مورد نیاز است. افزون بر این محدوده غشایی RAS از طریق پرنیلاسیون برای ظرفیت تغییر پذیری ضروری است. به منظور تقویت سیگنال دهی پایین دست، پروتئین RAS باید به نحو اختصاصی در این محدوده غشایی قرار گیرد (۲۳).

شیوه‌های درمانی بر اساس مهار پرنیلاسیون RAS توسعه یافته‌اند، با این فرضیه که سیگنال دهی ژن تومورزای RAS را مهار می‌کنند. مهار کننده‌های فارنسیل ترانسفراز (FITs) در ابتدا به عنوان یک عامل ضد سرطان امید بخش بود، اما بعدها

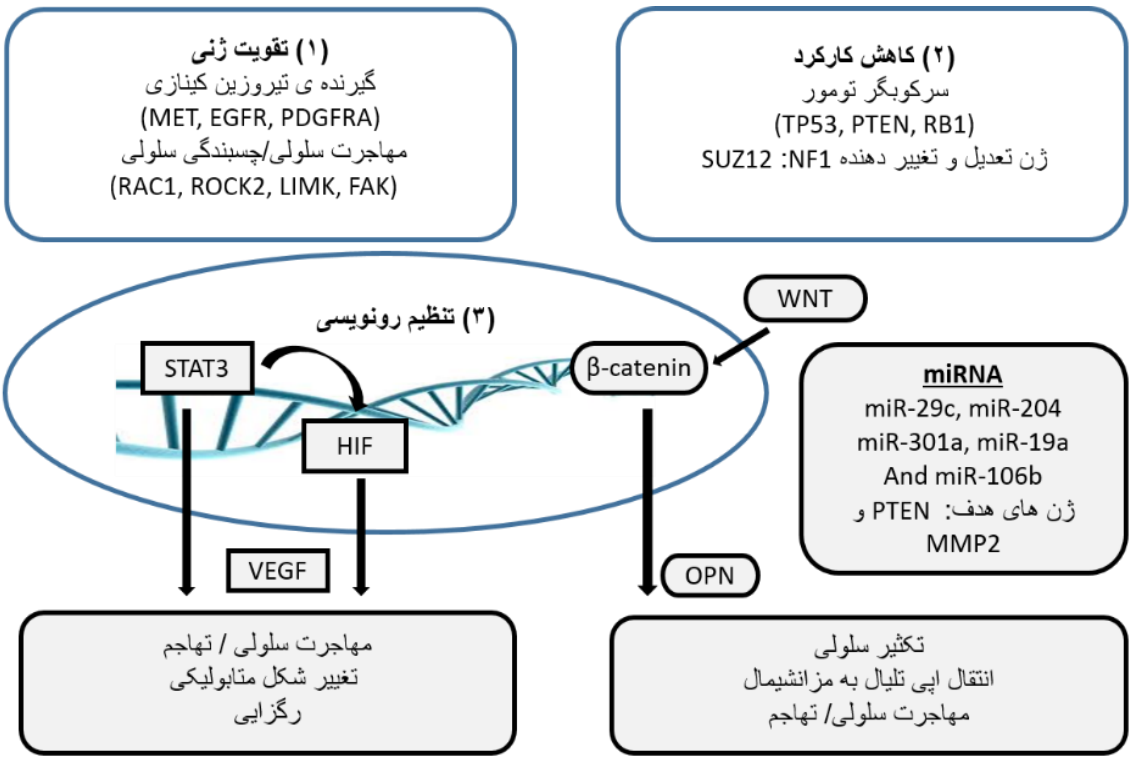
[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.29252/iau.29.2.101]

مشخص شد که پرنیلاسیون RAS منحصر به تغییرات پس از ترجمه نیست، بلکه می‌تواند توسط ژرانیل ژرانیل ترانسفراز تغییر یابد. این نظریه با توجه به پرنیلاسیون RAS اشتیاق استفاده گسترده در درمان‌ها با FTI را به منظور مهار RAS کاهش داده است. فعالیت ضد توموری FTIs احتمالا از طریق مهار دیگر GTPaseهای پرنیله شده، انجام می‌گیرد. یک نامزد بالقوه GTPase، Rheb (RAS homology enriched in brain) است، که بر خلاف RAS منحصرا از طریق فارنسیل ترانسفراز، پرنیله می‌شود. FTIs می‌تواند به مقدار کافی سیگنال‌های Rheb را به سمت سازوکارهای هدف rapamycin complex1 (Mtorc1) مسدود کند که برای هدایت رشد سلول و رگ‌زایی شناخته شده است. Rheb/GTPase فعالیت آنکوژنیک دارد و Rheb یک فعال کننده پروگسیمال m-TOR برای آپوپتوز است (۲۳، ۲۴).

جهش غیر وابسته به فارنسیلاسیون در Rheb موجب می‌شود این تومورها به درمان با FTI مقاوم باشند. در این ارتباط، Ozawa و همکارانش نشان دادند که ناک داون یا غیر فعال شدن نوروفیبرومین به فشردگی بیش از حد فیبرهای اکتین منجر می‌شود و در نتیجه مسیر پیام دهی RHO در LIM domain kinase 2 (LIMK2) فعال می‌شود. آنزیم LIMK2 (افزون بر LIMK1) سوبسترای پروتئین کیناز ایجاد کننده پیچش مرتبط با RHO است که در پایین دست افکتور RHO قرار دارد. پس از آن که سازوکار اکتین برای نخستین بار از طریق پیام دهی RAS بسیار فعال شناخته شد (۲۳)، در یک مطالعه جدیدتر فعل و انفعال بین نوروفیبرومین و LIMK2 نشان داده شد. سازماندهی دوباره اسکلت سلولی برای بیشتر فرایندهای سلولی مانند جنبش سلولی، چسبندگی سلولی، سیتوکینز و به ویژه افزایش التهاب عصبی مهم است. LIMK2 یک سرین/ترئونین دو واحدی و تیروزین پروتئین کیناز دخیل در کنترل چرخه سلولی، مهاجرت سلولی و نیز گسترش یاخته‌های عصبی است (۲۷-۲۵).

در زمینه بیماری NF1، فعالیت LIMK2 افزایش یافته و به



شکل ۲. پیشرفت سرطان MPNST. خلاصه‌ای از رویدادهای ژنتیک مولکولی پیشرفت نوروفیبرمای خوش خیم به سمت MPNST: (۱) تقویت ژن و یا بیان RTKs و سیگنال دهی ترکیبات دخیل در مهاجرت سلولی، چسبندگی و تهاجم، (۲) جهش های فقدان کارکرد بازدارنده تومور مانند TP53، PTEN و RB1 و نیز SUZ12 و (۳) فعال شدن بیش از حد زیر مجموعه‌ای از عامل‌های رونویسی دخیل در بدخیمی مشتمل بر STAT3/HIF و نیز WNT/ß-catenin. علاوه بر این، پژوهش‌های اخیر بر نقش miRNAs در پیشرفت بدخیمی MPNST اشاره کرده‌اند.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.29252/iau.29.2.101]

بازسازی اکتین اسکلتی منجر می‌شود. LIMK2 این کار را از طریق فسفریلاسیون کوفیلین (cofilin) انجام می‌دهد و کوفیلین فعال که مسبب دپلیمریزاسیون اکتین است، مهار شده و در نتیجه ساختار اکتین طویل می‌شود. همچنین مشخص شده است که نوروفیبرومین به عنوان یک تنظیم کننده منفی مسیر RAC1/PAK1/LIMK1/cofilin مستقل از سیگنال دهی RAS عمل می‌کند (۲۷).

ب) کارکرد نوروفیبرومین به عنوان یک پروتئین داربستی تنظیم کننده ایجاد سیستم عصبی از طریق اتصال FAK1 و CRMP-2

نوروفیبرومین علاوه بر مشارکت در بازآرایی اکتین، با میکروتوبول و میکروفیلامان‌های اسکلت سلولی نیز میان کنش دارد (۲۸). در ابتدا نشان داده شد که نوروفیبرومین از طریق قلمرو C ترمینال با آنزیم FAK1 (که به عنوان یک پروتئین تیروزین کیناز۲ نیز شناخته شده است) واکنش می‌دهد و مشاهده شده بود که هر دو با هم در سلول‌های پستانداران قرار می‌گیرند (۲۹). در مطالعه‌ای با استفاده از میانکنش ژنتیک و پروتئین در ژن NF1 الگوهای درزوفیلا نشان داده‌اند که نوروفیبرومین هدف پایین دست FAK1 (شناخته شده به عنوان FAK56 در درزوفیلا) است، جایی که FAK1 با نواحی N ترمینال NF1 در یک رویکرد وابسته به کلسیم، میانکنش دارد. در این مطالعه، Tsai و همکارانش نشان دادند که به مجرد کاهش NF1، ارسال سیناپتیک افزایش می‌یابد. این رخداد نشان دهنده آن است که NF1 برای کارکرد طبیعی سیناپتیک مهم است. FAK1 در تشکیل لایه‌های کورتکس مغزی، انشعابات آکسون و سیناپس ها نقش دارد و احتمال می‌رود که میانکنش بین NF1 با FAK1 برای ایجاد شبکه عصبی طبیعی از طریق سیگنال دهی وابسته به FAK1 مورد نیاز باشد (۳۰).

در مطالعه دیگری نشان داده شد که FAK1 می‌تواند هم به N ترمینال و هم به C ترمینال نوروفیبرومین متصل شود. دلیل این امر آن است که FAK1، یک آنزیم تیروزین کیناز است و عمل سرکوبگر توموری نوروفیبرومین را از طریق فسفریلاسیون مستقیم تنظیم می‌کند. مطالعاتی پیرامون فسفریلاسیون نوروفیبرومین توسط کیناز بالادست و سیگنال-های ترکیبات پایین دست انجام گرفته و پیشرفت‌های نسبی حاصل شده است؛ از جمله نشان داده شده است که نوروفیبرومین در قلمرو غنی از سرین/ سیستئین (CSRD) و نیز قلمرو C ترمینال تشکیلات فسفریله کننده دارد. در قلمرو C ترمینال، مجموعه ای از پروتئین کینازهای وابسته به CAMP (PKA) از جمله Ser2576, 2578, 2580, Thr2556 شناسایی شده‌اند که از فعالیت نوروفیبرومین RAS-GAP جلوگیری می‌کنند (۳۱).

Collapsin response mediatorprotein2 (CRMP2) یکی دیگر از واکنش دهنده‌های نوروفیبرومین است که به قلمرو C ترمینال متصل می‌شود. CRMP2 در تغییر وضعیت دادن اسکلت سلولی دخیل است که این امر برای قطبیت یاخته‌های عصبی و هماهنگی در جهت گیری مناسب آکسون لازم است. نشان داده شده است که نوروفیبرومین با CRMP2 درانتهاهای دیستال و انشعابات گسترش یافته از یاخته‌های عصبی موضع گیری می‌کند. اتصال نوروفیبرومین و سرکوب CRMP2، مانع از فعال سازی کینازهای بالا دست مانند CDK5, GSK-3ß, ROCK1 می‌شود (۳۲).

MPNST مرتبط با NF1

پژوهش‌های بسیاری نشان داده‌اند که نوروفیبرومین به طور حتم در ایجاد نورون ها مشارکت داشته و از طریق بسیاری از قلمروهای کارکردی عمل می‌کند. غیر فعال شدن دو آلل NF1 و در پی آن فقدان نوروفیبرومین در سلول‌های شوآن موجب فعالیت دراز مدت Ras شده و در نتیجه افزایش تکثیر سلولی را موجب می‌شود. اگرچه که این فرایند برای ایجاد نوروفیبروموای خوش خیم کافی است، اما شماری رویدادهای ژنتیکی هم هستند که در نوروفیبروما ایجاد بدخیمی می‌کنند. در حالی که نوروفیبروماها ماهیت خوش خیمی دارند، رخداد تغییرات ژنتیکی اضافی پیشرفت تومور به سمت MPNST را تسهیل می‌کند که معمولا از نوروفیبروموای غیرمعمول نشات گرفته‌اند (۳۳).

نوروفیبروموای غیرمعمول در واقع MPNSTهای پر از سلول‌اند که هسته آنها بیش از حد رنگ گرفته و علامتی از میتوز ندارند (۳۳). فقدان کارکرد NF1 به افزایش تکثیر منجر شده و در پی آن به ناپایداری ژنومی می‌انجامد و عموما در دیگر بدخیمی‌ها نیز یافت می‌شود. در یک تومور، جابجایی متمایزی از ناحیه بیرونی شامل نوروفیبروموای خوش خیم، ناحیه میانی غیرمعمول و هسته بافت درجه متوسط MPNST به وسیله دو روش هیستوپاتولوژی و مولکولی تایید شده است. در این مسیر چندین سیگنالینگ سلول یافت شده که در شکل گیری و ایجاد ساب کوتانئوس (subcutaneous) و پیشرفت MPNST ایفای نقش می‌کنند (شکل ۲). مسیرهای گیرنده تیروزین

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.29252/iau.29.2.101]

کیناز و گیرنده‌های عامل رشد به نام‌های MAPK و PI3K مسیرهایی هستند که با تکثیر MET, EGFR, KIT, PDGFRA و حذف PTEN, SPRY1, SPRY2 جایگزین می‌شوند و تعداد نسخه‌های تنظیم کننده‌های مهم چرخه سلولی مانند CDKN1C, CDKN2A/B/C, MDM2, TP53 تغییر می‌کنند. در مطالعه‌ای که با استفاده از کاریوتایپ، microarray و CGH روی ۶۵ نمونه سرطانی از بیماران NF1 انجام گرفت، در طی بررسی و مقایسه بین CNP (Copy Number Polymorphism) کروموزوم‌های تومورها مشخص شد که در ۱۵ نوروفیبروموای خوش خیم که ۱۱ مورد آن پلکسی فرم و ۴ تای آنها ساب کوتانئوس بودند، به جز یک مورد در شکل پلکسی فرم با یک تغییر قابل توجه در نوروفیبروموای غیرمعمول، هیچ تغییر تعدادی در تعداد نسخه های آنها مشاهده نشد (۳۴).

MPNSTها سارکوماهایی با درجه بالا هستند و به طور مشخصی از نوروفیبروماتوز پلکسی فرم به وجود می‌آیند و بسیار مهاجم‌اند. حذف در جایگاه ژنی CDKN2A/B رایج‌ترین رویداد در گروه MPNST است. این حذف در مقیاس کم، متوسط و یا در سطح بالایی رخ می‌دهد. این مطالعات به ارائه فرضیه‌ای مبنی بر این که نوروفیبروموای آتیپیکال و غیرمعمول می‌تواند به عنوان یک MPNST مطرح باشد، منجر شد. فقدان جایگاه ژنی CDKN2B رایج‌ترین رویداد در گروه بیماران MPNST است. این ژن در مجاورت CDKN2A قرار دارد و اغلب با هم در MPNSTها بیان می‌شوند. حذف CDKN2A/B در ۷۰درصد MPNSTهای high grade غیر وابسته به NF1 دیده شده است (۳۵).

گزینه‌های درمانی برای MPNST مرتبط با NF1، محدود به دلیل اصلی بیماری در بیماران NF1 هستند. MPNST به طور نسبی به شیمی درمانی و پرتو درمانی مقاوم است، به نحوی که موجب افزایش خطر نئوپلاسم بدخیم ثانویه می‌شود. در پاسخ به شیمی درمانی، میزان بقا تنها ۱۴درصد است (۳۶). درمان اصلی MPNST حذف کامل تومور با حاشیه آشکار توسط جراحی است. جراحی به طور عمده همراه با پرتو درمانی ادجوانت در MPNST میزان عود موضعی بیماری را کاهش می‌دهد. با این شیوه، به نظر می‌رسد میزان متاستاز کاهش یافته و یا بقای کلی بهبود می‌یابد. پس از برداشت بخش اصلی با جراحی، تنها ۳۰ درصد بیماران تا ۵ سال بدون بیماری زنده می‌مانند. در MPNST با افزایش تغییرات کروموزومی از طریق جهش ژنتیکی و تغییرات اپی ژنتیکی، سطح بالایی از هتروژنیتی مولکولی درون تومور و افزایش متاستاز دیده می‌شود. سرانجام، چالش‌های بالینی برای درمان MPNST با هدف درمانی یک دارو یا ترکیبی از داروها وجود دارد (۳۷). از راهکارهای درمانی پیشنهاد شده می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱) تقویت گیرنده تیروزین کینازها در MPNST

آنالیز از دست دادن هتروزیگوسیتی (LOH: Loss Of Heterozygocity) نشان داده است که مظنونان همیشگی سرطان یعنی ژن‌های P53(Tumour Protein P53)، RB1(Retinoblastoma protein 1) و PTEN(Phosphatase and tensin homolog) به وفور در MPNST جهش یافته‌اند. در طی بررسی‌های جزئی و دقیق پیشرفت بدخیمی از نوروفیبروموای خوش خیم به MPNST، چند اقدام اساسی انجام گرفت که قابل توجه‌ترین آنها، آنالیز همه ژنوم با ریزآرایه و تعیین پاتوفیزیولوژی مولکولی MPNST بود و مشخص شد بیش دیپلوئیدی و بازآرایی زیاد در ژنوم از مشخصه MPNSTها است (۳۸). هنگام بررسی واریانت‌های یک نسخه، چندین گیرنده کیناز (RTKs) در تومورهای بدخیم در مقایسه با نوروفیبروموای خوش خیم تغییر یافته بودند. برای نمونه تکثیر ژن‌ها در ۲۵ درصد MET، ۲۵ درصد EGFR، ۲۹ درصد PDGFRA به فراوانی در MPNST ها رخ داده بود (۳۹). چنین دیدگاهی در ارتباط با پیشرفت بدخیمی به راهکاری با هدف تاثیر بر RTK به صورت واحد یا ترکیبی، از طریق استفاده از مهار کننده‌های تیروزین کیناز (TKI) منجر شد که برای درمان هدفمند بیماران NF1 با MPNST امیدوار کننده است (۴۰, ۴۱).

در مطالعات پیش بالینی به نظر می‌رسید درمان‌های اولیه می‌توانند مطلوب باشند، در حالی که استفاده از mono-TKIs در بیماران NF1 چندان امیدوار کننده نبود. در مطالعه مرحله دو، استفاده از ایماتینیب (Imatinib) و یک مهار کننده تیروزین کیناز بر علیه PDGFR برای درمان بیماران MPNST نیز نتیجه بخش نبود (۴۰, ۴۲, ۴۳). رشد و تکثیر سلول‌های MPNST در In vitro و در الگوهای xenegraft نشان داده است که سه رده از شش رده سلولی MPNST که مورد آزمون قرار گرفتند در درمان با ایماتینیب مقاومت بسیار نشان دادند. مقاومت دارویی (ذاتی و اکتسابی) در زمان استفاده از مهارکننده‌های تیروزین کینازی یک موضوع اصلی است و این مقاومت‌های دارویی زمانی ایجاد می‌شوند که سیگنال‌های جبرانی در پاسخ به مهار تیروزین کیناز فعال شوند (۴۴). زمانی که بیمار MPNST با سیگنال‌های افزایش یافته RAS، پاسخ‌های بالینی قابل توجهی به یک مهار کننده multi-TKI

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.29252/iau.29.2.101]

مانند Sorafenib (که Nexavar هم نامیده می شود) می‌دهد، گیرنده عامل رشد اندوتلیال عروق (VEGFR)، PDGFR و Raf kinases مهار می‌شود (۴۵).

۲) تقویت سیگنال‌های RHO در خلال پیشرفت بدخیمی

چنان‌چه که پیش تر اشاره شد، نوروفیبرومین در سازماندهی دوباره اسکلت سلولی از طریق LIMK و FAK1 نقش دارد؛ بنابراین اختلالات بیشتر در اسکلت سلولی موجب پیشرفت بیماری NF1 می‌شود و سیگنال‌های وابسته به RAC1 در تقویت بیشتر پیشرفت نوروفیبروموای پلکسی فرم خوش خیم به MPNST گزارش شده است (۴۶). Upadhyaya و همکارانش ژنوتایپینگ و آنالیز چند شکلی یک نوکئوتید را انجام دادند و تنوع تعداد نسخه‌های DNA جدا شده از ۱۵ MPNST را بررسی کرده و آنها را به طور هم‌زمان با نوروفیبروموای محیطی خوش خیم و DNA لنفوسیت همان بیماران مقایسه کردند. بررسی مسیرها معلوم کرد که MPNST موجب تقویت ژن‌های مسیر RHO-GTPase (RAC1, ROCK2) و نیز ژن های بازسازی اسکلت سلولی و چسبندگی سلولی (FAK1, LIMK1) می‌شود. در حالی که مداخله RNA ناک داون RAC1، ROCK، FAK1 وLIML1 مشتق از رده سلولی MPNST به نحو قابل توجهی موجب افزایش چسبندگی سلولی و کاهش التیام زخم‌ها، مهاجرت سلولی و تهاجم می‌شود. این داده‌ها نشان می‌دهند که ژن‌های تنظیم کننده RHO در خلال ایجاد بدخیمی از نوروفیبروموای پلکسی فرم خوش خیم تنظیم کننده و هدایتگرهای اصلی بدخیمی‌اند (۳۸).

۳)سیگنال‌های آنژیوژنیک در MPNST و مشارکت STAT3

نفوذ طبیعی MPNST و موفقیت درمانگرهای آنتی آنژیوژنیک مانند سورافنیب (sorafenib) در آزمون‌های پیش بالینی پیشنهاد کننده این است که MPNST برای توسعه بدخیمی به سیگنال های آنژیوژنیک احتیاج دارد (۴۷). در واقع، Gesundheit و همکارانش کشف کردند که MPNSTهای ۵ بیمار مبتلا به NF1 یک ساختار نابالغ عروق خونی مویرگی دارند که یادآور جوانه رگ‌زایی (sprouting angiogenesis) است و نکته مهم این است که این عروق خونی مشاهده شده در نوروفیبروموای محیطی خوش خیم دیده نشد (۴۸). پژوهش‌های بعدی در مورد سیگنال دهی آنژیوژنیک، نشان داد که مبدل سیگنال و فعال کننده‌های رونویسی۳ (STAT3) به عنوان یک رابط سیگنال دهی رگزایی برای هماهنگ کردن و موزون کردن پاسخ های رگزایی از طریق عامل تحریک کننده هیپوکسی (HIF) و VEGFA عمل می‌کند. مولکول STAT3، در چندین MPNST به عنوان یک نقطه مشترک برای بسیاری از گیرنده‌های تیروزین کینازی (RTK) دخیل در پاسخ‌های رگزایی (آنژیوژنیک) مطرح شده است، که در این موارد مهار STAT3 به وسیله دارو برای جلوگیری از مهاجرت، تهاجم و تشکیل تومور کافی به نظر رسید (۴۹). از ویژگی‌های جالب این بود که ناک داون ژن STAT3 موجب توقف کامل در بیان HIF-1α، HIF -2α و VEGFA می‌شود. این مشاهده نشان می‌دهد راهکارهای درمانی که مسیر HIF-1α/ STAT3 را مورد هدف قرار می‌دهند احتمالا می‌توانند گزینه درمانی قابل قبولی برای بیماران NF1 به حساب آیند. افزون بر این، ممکن است مقاومت اکتسابی پس از استفاده داروی مهارگر STAT3 در مقایسه با درمان‌های TKI متداول که VEGFR را هدف قرار می‌دهند، کمتر مهار شود. برای نمونه، در حالی که در موارد پیشرفته کارسینومای کلیوی، سورافنیب بقای فرد را بدون پیشرفت بیماری ۳ تا ۶ ماه افزایش می‌دهد، برخی از تومورها مقاومت اولیه و شماری دیگر مقاومت اکتسابی در طول مدت درمان را نشان می‌دهند. این مقاومت دارویی احتمالا نتیجه فعال شدن سیگنال‌های جبرانی است که کارشان هماهنگی رگ زایی دوباره تومور، در جایی است که جمعیت زیادی از عامل پروآنژیوژنیک مانند VEGF، FGFs، EGF و IL8 از طریق یک شبکه‌ای از RTKهای هدف برای ایجاد پاسخ پروآنژیوژنیک، علامت می‌دهند. در نتیجه، جایی که بین سیگنال‌ها و گیرنده‌ها، اشتراک و همکاری وجود دارد، سیگنال های آنژیوژنیک بسیار انعطاف پذیر (قابل تغییر) هستند و از طریق چندین RTK هدایت شده‌اند. این سطح از انعطاف پذیری مانع درمان‌های TKI می‌شود، زیرا STAT3 یک هدف بالادست است که توسط چندین RTK به اشتراک گذاشته می‌شود؛ بنابراین هدف گیری مسیرهای STAT3 می‌تواند در مسیرهای درمانی ضد رگ‌زایی موثر و کارآمد باشد (۴۹).

۴) سیگنال wnt و پیشرفت سرطان به سمت MPNST

آنالیز مقایسه رونوشت‌های نوروفیبروما و MPNST نشان داده است که سیگنال مسیر ß-catenin/wnt در پیشرفت رشد MPNST نقش دارد (۵۰). واتسن و همکارانش با استفاده از یک سیستم پیشرفته و به کمک روش‌هایی بر اساس ترانسپوزون DNA (Sleeping beauty) برای ایجاد جهش‌های سوماتیک از نوع Insertion نشان دادند که مسیر wnt یک محرک بدخیمی برای نوروفیبروم است (۵۱). Sleeping beauty یک غربال ژنتیکی است و قادر به شناسایی آنکوژن‌ها و سرکوبگرهای تومور دخیل در بدخیمی‌هاست، تا جایی که

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16]
[DOI: 10.29252/iau.29.2.101]

الحاق ترانسپوزون DNA می‌تواند بیان چارچوب توالی‌های ژنومی (مانند آنکوژن‌ها) را تحریک کرده یا بیان ژن‌ها (مانند سرکوبگرهای تومور) را مختل کند. در یک مطالعه مستقل نشان داده شده است که در وخیم‌ترین حالت MPNSTها در مقایسه با نوروفیبروماهای خوش خیم ۲۰ ژن در تغییر بیان سیگنالینگ wnt، درگیر هستند (۵۲). آنالیزها نشان داده است که مسیرهای سیگنالینگ اصلی wnt احتمالا گسترش MPNST را تحریک می‌کند (۴۶). در این زمینه از سرطان، سیگنالینگ wnt به نحو مشخصی فعال است و به عنوان یک پیامدی از این موارد است: ۱- بیان بیش از حد لیگاند wnt ژن‌ها، ۲- جهش در ژن ß-کاتنین به علت فعال سازی و ۳- غیر فعال شدن جهش‌ها در ژن‌های دخیل در تخریب پروتئولیتیک ß-کاتنین (مانند AXIN1، گلیکوژن سنتاز کیناز ۳ بتا (GSK3ß) و APC) (۵۳). مسیرهای سیگنال دهی، تثبیت کننده تاثیر بتا کاتنین است و می‌تواند سیگنال دهی wnt را بیشتر افزایش دهد (۵۴). برای نمونه، به نظر می‌رسد فسفریله شدن ATK و غیر فعال شدن GSK3B از علل پایداری بتا-کاتنین هستند (۵۵).

استئوپونتین (OPN) هدف رونویسی پایین دست wnt است و بیان بسیار بالایی در MPNST دارد. در واقع، پس از بررسی تغییرات نسخه عددی و بیان ژن تومورهای خوش خیم و بدخیم مشاهده شده است که استئوپونتین به میزان قابل توجهی افزایش دارد. استئوپونتین یک پروتئین کوچک فسفریله است که به ماتریکس برون سلولی ترشح و با اینتگرین واکنش می‌دهد. استئوپونتین برای رفتارهای تهاجمی موضعی سلول‌های سرطانی از طریق تلفیق با ضمائم بافت سلولی و سیگنال دهی از طریق پیوستگی با اینتگرین ضروری است. بنابراین استئوپونتین می‌تواند بیومارکر با دوامی جهت اهداف درمانی برای MPNST باشد (۴۶، ۵۵).

۵) SUZ12 به مثابه ژن تعدیل و تغییر دهنده NF1 و هدایتگر بدخیمی

بررسی‌های مسیرهای نامنظم MPNST موجب پیشرفت‌های عمده‌ای در این زمینه شده است. یکی از این دستاوردها کشف ترکیبات اصلاح کننده کروماتین PRC2 (polcomb repressive complex2)، SUZ12 و EED است که به طور مکرر از طریق جهش‌های MPNST غیر فعال می‌شوند (۵۶). De Readt و همکارانش نشان دادند کم شدن کارکردهای PRC2 به عنوان یک سرکوبگر تومور از عوامل مهم اپی ژنتیکی در برنامه ریزی دوباره است و می‌تواند به تغییر شکل نوروفیبروماهای پلکسی فرم به بدخیمی منجر گردد. تنظیم PRC2 در تعدادی از تومورهای انسانی از جمله سرطان روده بزرگ، تخمدان، پستان و کبد مختل می‌شود (۵۷، ۵۸). SUZ12 در پروگزیمال ژن NF1 قرار دارد و با NF1 در سرکوب کردن رشد تومور همکاری می کند. در واقع، بیشترین شدت ابتلای بیماری NF1 در افرادی است که حامل یک ریزحذف 17q در ژرم لاین (شامل NF1, SUZ12 و ژن‌های مجاور۱۲) خود هستند (۵۹). در چنین افرادی با ریز حذف 17q شیوع بالایی از تومورهای خوش خیم و بدخیم وجود دارد که نشان دهنده همکاری کارکردی بین NF1 و SUZ12 است. در واقع جدا کردن SUZ12 موجب افزایش رشدکلونی تومور در سلول‌های گلیومای بدخیم با نقص NF1 می‌شود؛ اما این رخداد در سلول‌های گلیوما با wild-type NF1 نمی‌افتد. علاوه بر این، -/+NF1 و -/+SUZ12 در موش بار توموری بالایی دارد. مشخص شده است که فقدان SUZ12 موجب تغییر بیان ژن از طریق کاهش تری متیلاسیون H3K27 و افزایش استیلاسیون H3K27Ac می شود که موجب به کارگیری پروتئین های بروموداماین و فاکتورهای وابسته به رونویسی می گردد. De Readt و همکاران نشان دادند، مسدود کردن این عوامل رونویسی با مهار کننده بروموداماین موجب تنظیم وضعیت اپی ژنتیکی سلول های فاقد SUZ12 و کاهش سایز تومور به میزان ۶۸ درصد می‌شود. در فقدان NF1، PRC به عنوان یک سرکوبگر تومور عمل می‌کند و در چندین سرطان انسان از جمله ریه، تخمدان، کولون، پستان که SUZ12 تنظیم کننده مثبت است، PRC2 به عنوان یک آنکوژن عمل می‌کند (۶۰, ۶۱). De Readt و همکارانش فرض کردند که فقدان کارکرد بین NF1 و SUZ12 برای تقویت انکوژنیک سیگنال‌های RAS و هدایت به سمت بدخیمی ضروری است که می‌توان آنها را مانند TP53 و SUZ12 به عنوان یک تعدیل و تغییر دهنده ژن NF1 در نظر گرفت (۵۸).

۶) نقش ریز RNA (miRNA) در تشکیل MPNSTs

miRNAها نوعی از RNA غیر کد کننده‌اند که در تنظیم کارکرد و بیان ژن‌ها نقش دارند. miRNAها نقش مهمی در پیشرفت سرطان‌ها از جمله پیشرفت تومورهای مرتبط با NF1 دارند و به طور کلی ۹۸ ژن از ۱۸۶ ژن miRNA (۵۲/۵ درصد) در نواحی ژنومی مرتبط با سرطان پیدا شده‌اند (۶۴-۶۲). miRNAها در ایجاد مقاومت به شیمی درمانی و رادیوتراپی NF1 همراه با تومور نیز مرتبطند، که آنها را به یک بیومارکر جالب و یک هدف درمانی برای سرطان‌های پراکنده تبدیل کرده است. اگرچه نقش miRNA در گسترش تومور NF1 هنوز در حد یک تعریف است، اما مطالعات نشان داده‌اند

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.29252/iau.29.2.101]

تعدادی از miRNAها می‌توانند در تومورزایی نقش داشته باشند (۶۵). تحلیل و بررسی ریزآرایه انجام شده توسط Presneau و همکارانش نشان داد، miR-29c قابل توجه‌ترین تنظیم کننده منفی miRNA در بیماران MPNST در مقایسه با نوروفیبروما است. ژن‌های هدف miR-29c شامل متالوپروتئین‌های ماتریکس۲ (MMP-2) است که در تهاجم و مهاجرت سلولی دخیل است و میزان تهاجم سلول‌ها را کاهش می‌دهد (۶۶). در مطالعه‌ای Subramanian و همکارانش نشان دادند که miR-34a تنظیم منفی در MPNST نسبت به NF1 دارد. توجه کنیم که، بیان اجباری miR-34a در سلول‌های MPNST موجب آپوپتوز می‌شود (۶۷). علاوه بر این نشان داده شده که miR-204 نقش در رشد MPNST دارد. همچنین در تومورهای وابسته به NF1، مشخص شده که miR-204 به عنوان یک سرکوبگر تومور در سرطان‌های پستان، پروستات و کلیه عمل می‌کند. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که miRNAها نقش مهمی در تومورزایی در زمینه NF1 و سرطان‌های پراکنده دارند و ممکن است رویکردهای جدیدی برای درمان باشند (۶۸، ۶۹).

۷) ژن درمانی در ژن NF1

رویکردهای متفاوتی برای بازگرداندن کارکرد نوروفیبرومین با غلبه بر اثر جهش بی معنی و یا جهش پیرایش در ژن NF1 یا جایگزینی ژن کارآمد در درون بدن مورد نیاز است. هدف قرار دادن دقیق و انتقال موثر محموله درمانی به منظور درمان‌هایی بر پایه ژن درمانی هنوز در ابتدای راه قرار دارد. ژن درمانی برای NF1 بدون ویرایش ژنومی، شامل ارائه ژن کامل NF1 همراه با ویروس مرتبط با آدنو (rAVV) است. این ویروس دارای یک کاست بیانی برای جایگزین کردن الل های جهش یافته جهت بازیابی سطح نوروفیبرمین و کارکرد آن است. با این حال به دلیل اندازه بزرگ cDNA ژن NF1 (۸/۵ کیلوباز)، یک نسخه کوتاه شده از ژن NF1 با حفظ سطوح کارکردی مناسب در ناقلی توری با ظرفیت بالا به کار گرفته می‌شود. برای فعال سازی ژن NF1 و بهبود علائم ایجاد شده ناشی از عدم کفایت هاپلوئیدی می‌توان از عامل‌های رونویسی بر پایه پروتئین‌های انگشت روی و پروتئین‌های افکتور مشابه با فعال کننده‌ها (TALE) استفاده کرد که به طور بالقوه موجب افزایش رونویسی از باقیمانده الل تایپ وحشی NF1 می‌شوند (۷۰، ۷۱). راهکار درمانی دیگر می‌تواند استفاده از طراحی الیگونوکلئوتید آنتی سنس (ASO = antisense oligonucleotide) اصلاح شده به منظور اتصال به ORFهای (open reading frames) بالادست در ناحیه 5'UTR موجود در mRNAهایی باشد که موجب افزایش ترجمه از ORF پایین دست می‌شود. 5'UTR موجود در mRNA ژن NF1 انسانی شامل ORFها است. این پرسش که آیا فناوری‌های ویرایش ژنومی که ترجمه را تحت تاثیر قرار می‌دهند، مانند CRISPR/Cas9، این توانایی را دارند که در درمان بیماری‌های ژنتیکی انقلابی ایجاد کنند، همچنان نامشخص باقی مانده است. اصلاح دایمی جهش‌های بدمعنی و بی‌معنی در ژن NF1 موجب بازگرداندن طولانی مدت و حتی دایمی نوروفیبرومین می‌شود. با این حال به دلیل وجود هزاران جهش منحصر به فرد ژن NF1، رویکردهای درمانی شخصی سازی شده با توجه به این واقعیت که نیمی از موارد مبتلایان به NF1 جهش از نو (de novo) را نشان می‌دهند، همچنان پیچیده باقی مانده است. استفاده رایج از ویرایش ژنومی CRISPR/Cas 9 در بالین به گسترش بیشتر سیستم ارسال موثر، ویرایش دقیق و حل مسائل ایمنی نیازمند است (۷۱، ۷۲).

۸) شناسایی بیومارکرها جهت تشخیص زود هنگام MPNST

با گسترش آزمایش‌هایی برای شناسایی بیومارکرهای MPNST، امکان تشخیص زود هنگام نوروفیبروماهای پلکسی فرم و غیر عادی که به تومورهای بسیار مهاجم تبدیل می‌شوند برای ما ممکن است. اگرچه جراحی به طور رایج تنها گزینه درمانی موثر و در دسترس برای MPNST است، ولی بیومارکرها به طور بالقوه می‌توانند در ترکیب با تکنولوژی‌های ارسال ژن سبب کنترل و مرگ تومورهای بدخیم شوند. استفاده از si RNA و یا کتابخانه‌های CRISPR ممکن است برای شناسایی حساسیت های ژنتیکی MPNST و از بین رفتن تومورهایی با نقص NF1 مفید باشند. طول تلومر ممکن است واجد نقشی در ایجاد ناپایداری ژنومی و پیشرفت کلونال در MPNSTهای مرتبط با NF1 باشد. علاوه براین، افزایش فعالیت تلومراز MPNST پیشرفته رخ می‌دهد که با عملکرد ناهنجار تلومر در طول پیشرفت بدخیمی مرتبط است (۷۳، ۷۴).

۹) استفاده از درمان های ترکیبی در MPNST

امروزه استفاده از درمان‌های ترکیبی مبنای درمان سرطان است و تلاش‌های اخیر برای به کارگیری درمان های ترکیبی در مدل‌های MPNST سلولی و حیوانی متمرکز شده است. به عنوان مثال، افزایش استرس پروتئوتوکسیک با استفاده از مهار کننده HSP90 IPI-504 در ترکیب با مهار مسیر mTOR نشان دهنده پسرفت MPNST در موش است (۷۵). به تازگی، استفاده ترکیبی از مهارکننده‌های mTOR و HDAC برای افزایش استرس اکسیداتیو و پسرفت MPNST مورد استفاده

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16]
[DOI: 10.29252/iau.29.2.101]

قرار گرفته‌اند که به موجب آن هر دو مهارکننده با تنظیم مقادیر پروتئین درگیر کننده تیروردوکسین (TXNIP) و در نتیجه مهار تیروردوکسین و فعال شدن سیگنال تنظیم کننده آپوپتوز (ASK1) سبب مرگ سلولی می‌شوند (۷۶). Brd4 (عضو خانواده بروموددومین‌ها) بیان ژن‌های میتوتیک مورد نیاز برای پیشرفت چرخه سلولی را تنظیم می‌کند. در مطالعاتی نشان داده شده است که MPNSTها حساسیت به مهارکننده‌های بروموددامین BET دارند و در مواجهه با آنها تولید BIM پروآپوپتوزی افزایش می‌یابد، که استفاده از درمان ترکیبی شامل مهار کننده‌های BRD4 و MEK1 یا مهار کننده‌های mTOR به طور موثری موجب افزایش ایجاد BIMپروآپوپتوزی و افزایش مرگ سلولی در MPNST می‌شوند (۷۷). تجزیه و تحلیل ترانسکریپتوم نشان داد که بیان Aurora kinase A (AURKA) به طور چشمگیری در MPNST افزایش یافته است، که نشانگر آن است AURKA می‌تواند هدف بالقوه‌ای برای درمان MPNST محسوب شود. در مطالعه‌ای با استفاده از یک مهار کننده انتخابی AURKA (MLN8237) بقای موش‌های مبتلا به MPNST افزایش یافت (۷۸). فعال شدن مسیر سیگنالینگ HIPPO در تحول و پیشرفت MPNSTs دخیل است. کینازهای LATS1 و LATS2 با فسفوریلاسیون TAZ / YAP موجب تنظیم منفی HIPPO می‌شوند و در نتیجه از انتقال هسته ای آنها جلوگیری می‌کنند و با همکاری عامل‌های رونویسی موجب تنظیم رشد سلول می‌شوند (۷۹). یک مطالعه در سال ۲۰۱۸ نشان داد که تغییر در بیان ژن HAPPO-TAZ / YAP در MPNST انسان رخ می‌دهد. در این مطالعه با استفاده از داروی مهار کننده TAZ/YAP (Verteporfin) و مهارکننده PDGFR (Sorafenib) رشد تومور کاهش یافت که پیشنهاد کننده یک راهکار درمانی جدید برای MPNSTs محسوب می‌شود (۸۰).

نتیجه گیری و چشم انداز

از زمان کشف ژن عامل NF1، پیشرفت‌های اساسی بسیاری در زمینه کارکرد نوروفیبرومین انجام شده است. با وجود این که نوروفیبرومین به عنوان RAS GAP شناخته شده، شواهدی دال بر این است که نوروفیبرومین یک پروتئین چند کارکردی است. نوروفیبرومین از طریق ارتباط با اسکلت سلولی و ساختار غشایی به عنوان یک پروتئین داربستی عمل کرده، همچنین سیگنال‌های دخیل در رشد و تکثیر سلولی، چسبندگی و مهاجرت سلولی را مخابره و به این ترتیب موجب تکامل زیستی طبیعی نورون ها می‌شود. ما آشکارا آموخته‌ایم که فرایند پیچیده‌ای در بسیاری از مسیرهای سیگنال دهی مرتبط با سرطان موجب می‌شود نوروفیبروما به سمت MPNST پیشرفت کند. فرضیه هتروژنیتی سلول های MPNST، تا به امروز درمان را ناموفق کرده است. با این حال، پیشرفت‌های اخیر درمانی از جمله ویرایش ژنوم و ایمونوتراپی هدفمند، روش‌های شخصی برای درمان NF1 را ارائه می‌دهند.

CRISPR / Cas9 یا فناوری ویرایش ژن ممکن است به طور بالقوه برای تغییر ژنوم بیماران NF1 مورد استفاده قرار گیرد. در حالی که این رویکردها هنوز در سطح بالین اجرا نشده‌اند، ممکن است در غلبه بر کمبود نوروفیبرومین در کلیه سلول‌ها و بافت‌های فرد، به ویژه در مبتلایان به جهش‌های de novo، غیر عملی باشد. ایمنی درمانی هدفمند به تدریج درمان سرطان را تغییر داده است. تلاش برای شناسایی پروتئین ایمونولوژیک تومورهای NF1 ممکن است یک گزینه درمانی برای استفاده از این رویکرد شخصی بر روی نوروفیبروماتوز و MPNST باشد. می‌توان پیش بینی کرد با استفاده از سلول‌های بنیادی پلوری پوتنت القا شده (iPSC)، مسیرها و نقص‌های خاص سلولی ناشی از از دست رفتن NF1 شناسایی شوند و در نتیجه کشف راه کارهای جدید درمانی فراهم آید (۸۱). علاوه بر این، ایجاد یک چارچوب پیش بالینی با اهداف دارویی قابل اجرا، همکاری‌های بین دانشگاه‌ها، بیمارستان‌ها و صنایع دارویی برای پیاده سازی خط تولید داروهای بالینی، فرصت‌های امیدوار کننده‌ای برای درمان قریب الوقوع NF1 خواهد بود.

REFERENCES

1. Ruggieri M, Praticò AD, Caltabiano R, Polizzi A. Early history of the different forms of neurofibromatosis from ancient Egypt to the British Empire and beyond: First descriptions, medical curiosities, misconceptions, landmarks, and the persons behind the syndromes. Am J Med Genet Part A 2018;176:515-50.

2. Noori-Daloii MR, Kavoosi S, Rahimi Rad N. CRISPR/Cas9: high throughput genome editing molecular tool. Med Sci J Islamic Azad Univ 2017;27:223-36. [In Persian]

3. Kuiper M. Neurological and appearance-related symptoms in children with neurofibromatosis type 1 (NF1): The relationship between NF1 severity and cognitive and behavioural outcomes [MSc Thesis]. Leiden: Leiden University; 2011.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.29252/iau.29.2.101]

4. Noori-Daloii M. Medical molecular genetics in the third millennium. Tehran: Samer and Nashre Akhar Publishing, 2009. [In Persian]

5. Costa DdS, de Paula JJ, Alvim-Soares Jr AM, Pereira PA, Malloy-Diniz LF, Rodrigues LO, et al. COMT Val158Met Polymorphism Is Associated with Verbal Working Memory in Neurofibromatosis Type 1. Front Hum Neurosci 2016;10:334.

6. Burris CK, Stier MA, Salamat S, Thomas S, Lauderdale S, Raven ML, et al. Neurofibromatosis type 1: a neuro-psycho-cutaneous syndrome? Orbit 2018;37:208-11.

7. Dogra BB, Rana KS. Facial plexiform neurofibromatosis: a surgical challenge. Dermatol Online J 2013;4:195.

8. Barker D, Wright E, Nguyen K, Cannon L, Fain P, Goldgar D, et al. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. Science 1987;236:1100-2.

9. Seizinger B, Rouleau G, Ozelius L, Lane A, Faryniarz A, Chao M, et al. Genetic linkage of von Recklinghausen neurofibromatosis to the nerve growth factor receptor gene. Cell 1987;49:589-94.

10. Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, Letcher R, Odeh HM, Saulino AM, et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. Science 1990;249:181-6.

11. Fain P, Goldgar D, Wallace M, Collins F, Wright E, Nguyen K, et al. Refined physical and genetic mapping of the NF1 region on chromosome 17. Am J Hum Genet 1989;45:721.

12. Collins FS, O'Connell P, Ponder BA, Seizinger BR. Progress towards identifying the neurofibromatosis (NF1) gene. Trends Genet 1989;5:217-21.

13. Menon AG, Ledbetter DH, Rich DC, Seizinger BR, Rouleau GA, Michels VF, et al. Characterization of a translocation within the von Recklinghausen neurofibromatosis region of chromosome 17. Genomics 1989;5:245-9.

14. Viskochil D, Buchberg AM, Xu G, Cawthon RM, Stevens J, Wolff RK, et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. Cell 1990;62:187-92.

15. Ratner N, Miller SJ. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. Nat Rev Cancer 2015;15:290.

16. Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. Br J Cancer 2013;108:193.

17. Barron VA, Lou H. Alternative splicing of the neurofibromatosis type I pre-mRNA. Biosci Rep 2012;32:131-8.

18. Mitin N, Rossman KL, Der CJ. Signaling interplay in Ras superfamily function. Curr Biol 2005;15:R563-74.

19. McTaggart S. Isoprenylated proteins. Cell Mol Life Sci 2006;63:255-67.

20. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. Nat Rev Cancer 2003;3:11.

21. Goodsell DS. The molecular perspective: the ras oncogene. Oncologist 1999;4:263-4.

22. Hiatt KK, Ingram DA, Zhang Y, Bollag G, Clapp DW. Neurofibromin GTPase-activating protein-related domains restore normal growth in Nf1−/− cells. J Biol Chem 2001;276:7240-5.

23. Lavoie H, Therrien M. Regulation of RAF protein kinases in ERK signalling. Nat Rev Mol Cell Biol 2015;16:281.

24. Aramini JM, Vorobiev SM, Tuberty LM, Janjua H, Campbell ET, Seetharaman J, et al. The RAS-binding domain of human BRAF protein serine/threonine kinase exhibits allosteric conformational changes upon binding HRAS. Structure 2015;23:1382-93.

25. Hancock JF, Robert G. Ras plasma membrane signalling platforms. Biochem J 2005;389:1-11.

26. Welti S, Kühn S, D'angelo I, Brügger B, Kaufmann D, Scheffzek K. Structural and biochemical consequences of NF1 associated nontruncating mutations in the Sec14- PH module of neurofibromin. Hum Mutat 2011;32:191-7.

27. Mavrakis KJ, Zhu H, Silva RL, Mills JR, Teruya-Feldstein J, Lowe SW, et al. Tumorigenic activity and therapeutic inhibition of Rheb GTPase. Genes Dev 2008;22:2178-88.

28. Atala A. Re: mTORC1 Drives HIF-1α and VEGF-A Signalling via Multiple Mechanisms Involving 4E-BP1, S6K1 and STAT3. J Urol 2016;195:524-5.

29. Ozawa T, Araki N, Yunoue S, Tokuo H, Feng L, Patrakitkomjorn S, et al. The neurofibromatosis type 1 gene product neurofibromin enhances cell motility by regulating actin filament dynamics via the Rho-ROCK-LIMK2-cofilin pathway. J Biol Chem 2005;280:39524-33.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.29252/iau.29.2.101]

30. Gregory PE, Gutmann DH, Mitchell A, Park S, Boguski M, Jacks T, et al. Neurofibromatosis type 1 gene product (neurofibromin) associates with microtubules. Somatic cell Mol Genet 1993;19:265-74.

31. Kweh F, Zheng M, Kurenova E, Wallace M, Golubovskaya V, Cance WG. Neurofibromin physically interacts with the N- terminal domain of focal adhesion kinase. Mol Carcinog 2009;48:1005-17.

32. Tsai PI, Wang M, Kao HH, Cheng YJ, Walker JA, Chen RH, et al. Neurofibromin mediates FAK signaling in confining synapse growth at Drosophila neuromuscular junctions. J Neurosci 2012;32:16971-81.

33. Feng L, Yunoue S, Tokuo H, Ozawa T, Zhang D, Patrakitkomjorn S, et al. PKA phosphorylation and 14- 3- 3 interaction regulate the function of neurofibromatosis type I tumor suppressor, neurofibromin. FEBS Lett 2004;557:275-82.

34. Sadjadi A, Nouraie M, Mohagheghi MA, Mousavi-Jarrahi A, Malekezadeh R, Parkin DM. Cancer occurrence in Iran in 2002, an international perspective. Asian Pac J Cancer Prev 2005;6:359.

35. Korf BR. Malignancy in neurofibromatosis type 1. Oncologist 2000;5:477-85.

36. Zehou O, Fabre E, Zelek L, Sbidian E, Ortonne N, Banu E, et al. Chemotherapy for the treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1: a 10-year institutional review. Orphanet J Rare Dis 2013;8:127.

37. Kahn J, Gillespie A, Tsokos M, Ondos J, Dombi E, Camphausen K, et al. Radiation therapy in management of sporadic and neurofibromatosis type 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. Front Oncol 2014;4:324.

38. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. J Clin Oncol 1998;16:197-203.

39. Du X, Yang J, Ylipää A, Zhu Z. Genomic amplification and high expression of EGFR are key targetable oncogenic events in malignant peripheral nerve sheath tumor. J Hematol Oncol 2013;6:93.

40. Beert E, Brems H, Daniëls B, De Wever I, Van Calenbergh F, Schoenaers J, et al. Atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1 are premalignant tumors. Genes Chromosomes Cancer 2011;50:1021-32.

41. Noori-Daloii M, Zekri A. Aura kinase family roles in cancer diagnosis and treatment: a review article. Med Sci J Islamic Azad Univ 2011;21:71-81. [In Persian]

42. Upadhyaya M, Spurlock G, Thomas L, Thomas NS, Richards M, Mautner VF, et al. Microarray- based copy number analysis of neurofibromatosis type- 1 (NF1)- associated malignant peripheral nerve sheath tumors reveals a role for Rho–GTPase pathway genes in NF1 tumorigenesis. Hum Mutat 2012;33:763-76.

43. Tabone-Eglinger S, Bahleda R, Côté JF, Terrier P, Vidaud D, Cayre A, et al. Frequent EGFR positivity and overexpression in high-grade areas of human MPNSTs. Sarcoma 2008;2008.

44. Smith DC, Smith MR, Sweeney C, Elfiky AA, Logothetis C, Corn PG, et al. Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: results of a phase II randomized discontinuation trial. J Clin Oncol 2013;31:412.

45. Ohishi J, Aoki M, Nabeshima K, Suzumiya J, Takeuchi T, Ogose A, et al. Imatinib mesylate inhibits cell growth of malignant peripheral nerve sheath tumors in vitro and in vivo through suppression of PDGFR-β. BMC Cancer 2013;13:224.

46. Gudena V, Verma N, Post G, Kizziah M, Fenning R, Montero AJ. Metastatic chest wall malignant schwannoma responding to sorafenib: case report and literature review. Cancer Biol Ther 2008;7:810-3.

47. Ambrosini G, Cheema HS, Seelman S, Teed A, Sambol EB, Singer S, et al. Sorafenib inhibits growth and mitogen-activated protein kinase signaling in malignant peripheral nerve sheath cells. Mol Cancer Ther 2008;7:890-6.

48. Thomas LE, Winston J, Rad E, Mort M, Dodd KM, Tee AR, et al. Evaluation of copy number variation and gene expression in neurofibromatosis type-1-associated malignant peripheral nerve sheath tumours. Hum Genom 2015;9:3.

49. Teixeira F, Martinez-Palomo A, Riccardi V, Fernandez-Diez J. Vascular changes in cutaneous neurofibromas. Neurofibromatosis 1988;1:5-16.

50. Gesundheit B, Parkin P, Greenberg M, Baruchel S, Senger C, Kapelushnik J, et al. The role of angiogenesis in the transformation of plexiform neurofibroma into malignant peripheral nerve sheath tumors in children with neurofibromatosis type 1. J Pediatr Hematol Oncol 2010;32:548-53.

51. Rad E, Dodd K, Thomas L, Upadhyaya M, Tee A. STAT3 and HIF1α signaling drives oncogenic cellular phenotypes in malignant peripheral nerve sheath tumors. Mol Cancer Res 2015;13:1149-60.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.29252/iau.29.2.101]

52. Rahrmann EP, Watson AL, Keng VW, Choi K, Moriarity BS, Beckmann DA, et al. Forward genetic screen for malignant peripheral nerve sheath tumor formation identifies new genes and pathways driving tumorigenesis. Nature Genet 2013;45:756.

53. Watson AL, Rahrmann EP, Moriarity BS, Choi K, Conboy CB, Greeley AD, et al. Canonical Wnt/β-catenin signaling drives human Schwann cell transformation, progression, and tumor maintenance. Cancer Discov 2013;3:674-89.

54. Luscan A, Masliah-Planchon J, Laurendeau I, Ortonne N, Varin J, Lallemand F, et al. The activation of the WNT signalling pathway is a hallmark in Neurofibromatosis type 1 tumorigenesis. Clin Cancer Res 2013;20:358-71.

55. Curtin JC, Lorenzi MV. Drug discovery approaches to target Wnt signaling in cancer stem cells. Oncotarget 2010;1:552.

56. Bradtmöller M, Hartmann C, Zietsch J, Jäschke S, Mautner VF, Kurtz A, et al. Impaired Pten expression in human malignant peripheral nerve sheath tumours. PLoS One 2012;7:e47595.

57. Reilly KM. Extending the convergence of canonical Wnt signaling and classic cancer pathways for treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors. Cancer discov 2013;3:610-2.

58. De Raedt T, Beert E, Pasmant E, Luscan A, Brems H, Ortonne N, et al. PRC2 loss amplifies Ras-driven transcription and confers sensitivity to BRD4-based therapies. Nature 2014;514:247.

59. Kirmizis A, Bartley SM, Farnham PJ. Identification of the Polycomb Group Protein SU (Z) 12 as a Potential Molecular Target for Human Cancer Therapy1. Mol Cancer Ther 2003;2:113-21.

60. Li H, Cai Q, Wu H, Vathipadiekal V, Dobbin ZC, Li T, et al. SUZ12 promotes human epithelial ovarian cancer by suppressing apoptosis via silencing HRK. Mol Cancer Res 2012;10:1462-72.

61. Pasmant E, Masliah-Planchon J, Lévy P, Laurendeau I, Ortonne N, Parfait B, et al. Identification of genes potentially involved in the increased risk of malignancy in NF1-microdeleted patients. Mol Med 2011;17:79.

62. Liu C, Shi X, Wang L, Wu Y, Jin F, Bai C, et al. SUZ12 is involved in progression of non-small cell lung cancer by promoting cell proliferation and metastasis. Tumor Biol 2014;35:6073-82.

63. Noori-Daloii M, Alvandi E. Micro RNA: Small but full of mystery and use: a review article. Tehran Univ Med J 2006;64:5-18. [In Persian]

64. Noori-Daloii MR, Nejatizadeh A. MicroRNA in disease and health: diagnostic and therapeutic potentials. In: Kang C, Ed. Gene ttherapy- development and future perspectives. USA: InThec; 2011. P. 93-120

65. Völkel P, Dupret B, Le Bourhis X, Angrand PO. Diverse involvement of EZH2 in cancer epigenetics. Am J Transl Res 2015;7:175.

66. Masliah-Planchon J, Pasmant E, Luscan A, Laurendeau I, Ortonne N, Hivelin M, et al. MicroRNAome profiling in benign and malignant neurofibromatosis type 1-associated nerve sheath tumors: evidences of PTEN pathway alterations in early NF1 tumorigenesis. BMC Genomics 2013;14:473.

67. Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101:2999-3004.

68. Presneau N, Eskandarpour M, Shemais T, Henderson S, Halai D, Tirabosco R, et al. MicroRNA profiling of peripheral nerve sheath tumours identifies miR-29c as a tumour suppressor gene involved in tumour progression. Br J Cancer 2013;108:964.

69. Noori-Daloii MR, Vand Rajabpour F. Roles of miRNAs in gene expression regulation, apoptosis, diagnosis and treatment of cancer. Med Sci J Islamic Azad Univ 2011;21:151-61. [In Persian]

70. Walker JA, Upadhyaya M. Emerging therapeutic targets for neurofibromatosis type 1. Expert Opin Ther Targets 2018;22:419-37.

71. Liang XH, Sun H, Shen W, Wang S, Yao J, Migawa MT, et al. Antisense oligonucleotides targeting translation inhibitory elements in 5′ UTRs can selectively increase protein levels. Nucleic Acids Res 2017;45:9528-46.

72. Gori JL, Hsu PD, Maeder ML, Shen S, Welstead GG, Bumcrot D. Delivery and specificity of CRISPR/Cas9 genome editing technologies for human gene therapy. Hum Gene Ther 2015;26:443-51.

73. Hanemann CO, Blakeley JO, Nunes FP, Robertson K, Stemmer-Rachamimov A, Mautner V, et al. Current status and recommendations for biomarkers and biobanking in neurofibromatosis. Neurology 2016;87:S40-8.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.29252/iau.29.2.101]

74. Jones RE, Grimstead JW, Sedani A, Baird D, Upadhyaya M. Telomere erosion in NF1 tumorigenesis. Oncotarget 2017;8:40132.

75. De Raedt T, Walton Z, Yecies JL, Li D, Chen Y, Malone CF, et al. Exploiting cancer cell vulnerabilities to develop a combination therapy for ras-driven tumors. Cancer cell 2011;20:400-13.

76. Malone CF, Emerson C, Ingraham R, Barbosa W, Guerra S, Yoon H, et al. mTOR and HDAC inhibitors converge on the TXNIP/thioredoxin pathway to cause catastrophic oxidative stress and regression of RAS-driven tumors. Cancer Discov 2017;7:1450-63.

77. Varin J, Poulain L, Hivelin M, Nusbaum P, Hubas A, Laurendeau I, et al. Dual mTORC1/2 inhibition induces anti-proliferative effect in NF1-associated plexiform neurofibroma and malignant peripheral nerve sheath tumor cells. Oncotarget 2016;7:35753.

78. Patel AV, Eaves D, Jessen WJ, Rizvi TA, Ecsedy JA, Qian MG, et al. Ras-driven transcriptome analysis identifies aurora kinase A as a potential malignant peripheral nerve sheath tumor therapeutic target. Clin Cancer Res 2012;18:5020-30.

79. Varelas X. The Hippo pathway effectors TAZ and YAP in development, homeostasis and disease. Development 2014;141(8):1614-26.

80. Wu LMN, Deng Y, Wang J, Zhao C, Wang J, Rao R, et al. Programming of Schwann cells by Lats1/2-TAZ/YAP signaling drives malignant peripheral nerve sheath tumorigenesis. Cancer cell 2018;33:292-308.

81. Wegscheid ML, Anastasaki C, Gutmann DH. Human stem cell modeling in neurofibromatosis type 1 (NF1). Exp Neurol 2018;299:270-80.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.29252/iau.29.2.101]