



Kandidaatintutkielma

Neurofibromatoosi 1

Jori Otsamo

Oulun yliopisto
Biokemian ja molekyyli lääketieteen tiedekunta
2023

Käytetyt lyhenteet

AKT	Proteiinikinaasi B
BRCA-1	Tuumorisupressorigeeni (Breast cancer gene-1)
DNA	Deoksiribonukleinihappo
EGF	Epidermaalinen kasvutekijä
ERK 1&2	Extracellular signal regulated-kinases 1&2
FGF	Fibroblastiset kasvutekijät
GDP	Guanosiinidifosfaatti
GTP	Guanosiinitrifosfaatti
IGF	Insuliinin kaltainen kasvutekijä
MAPK	Mitogen activated protein kinase
MEK 1&2	Mitogen activated protein kinase kinase
mTOR	Mammalian target of rapamycin
MPNST	Pahanlaatuinen hermotuppikasvain
NAHR	Non-allelic homologous recombination
NF1	Neurofibromatoosi 1
NF2	Neurofibromatoosi 2
PI3K	Fosfoinositidi-3-kinaasi
PIP ₂	Fosfatidyli-inositoli-4,5-bisfosfaatti
PIP ₃	Fosfatidyli-inositoli-(3,4,5)-trisfosfaatti
Ras	Rat sarcoma
GAP	GTPaasi-aktivaattori
RMS	Rhabdomyosarkooma
TKR	Tyrosiinikinaasireseptori
VEGF	Verisuonen endoteelin kasvutekijä

Sisällysluettelo

1. Johdanto	3
2. Solusignaalointi ja kasvutekijät	4
3. Neurofibromatoosit	5
4. Neurofibromatoosi 1	5
4.1 Oireet	6
4.1.1 Cafe au lait & neurofibroomat	7
4.1.2 Lischin nodulukset	8
4.1.3 Kesakot	9
4.2 Syntymekanismit	9
4.2.1 NF1-geenin mutaatiot	9
4.2.2 Deleetio	10
4.3 Ras-signaalireitti	10
4.3.1 MAPK	11
4.3.2 PI3K/AKT/mTOR	12
4.3.3 Ras-signaalireitin inhibointi	12
4.4 Syöpätyypit ja kasvaimet	12
4.4.1 Neurofibrooma	13
4.4.1.1 Ihon neurofibroomat	13
4.4.1.2 Pleksiformiset neurofibroomat	13
4.4.2 Näköhermon gliooma	13
4.4.3 Feokromosytooma	14
4.4.4 Rintasyöpä	14
4.4.5 Rhabdomyosarkooma	14
4.4.6 Pahanlaatuinen hermotuppikasvain	15
5. Neurofibromatoosin hoito	15
5.1 PI3K/mTOR inhibointi	15
5.2 MAPK inhibointi	16
6. Kirjallisuusviitteet	17

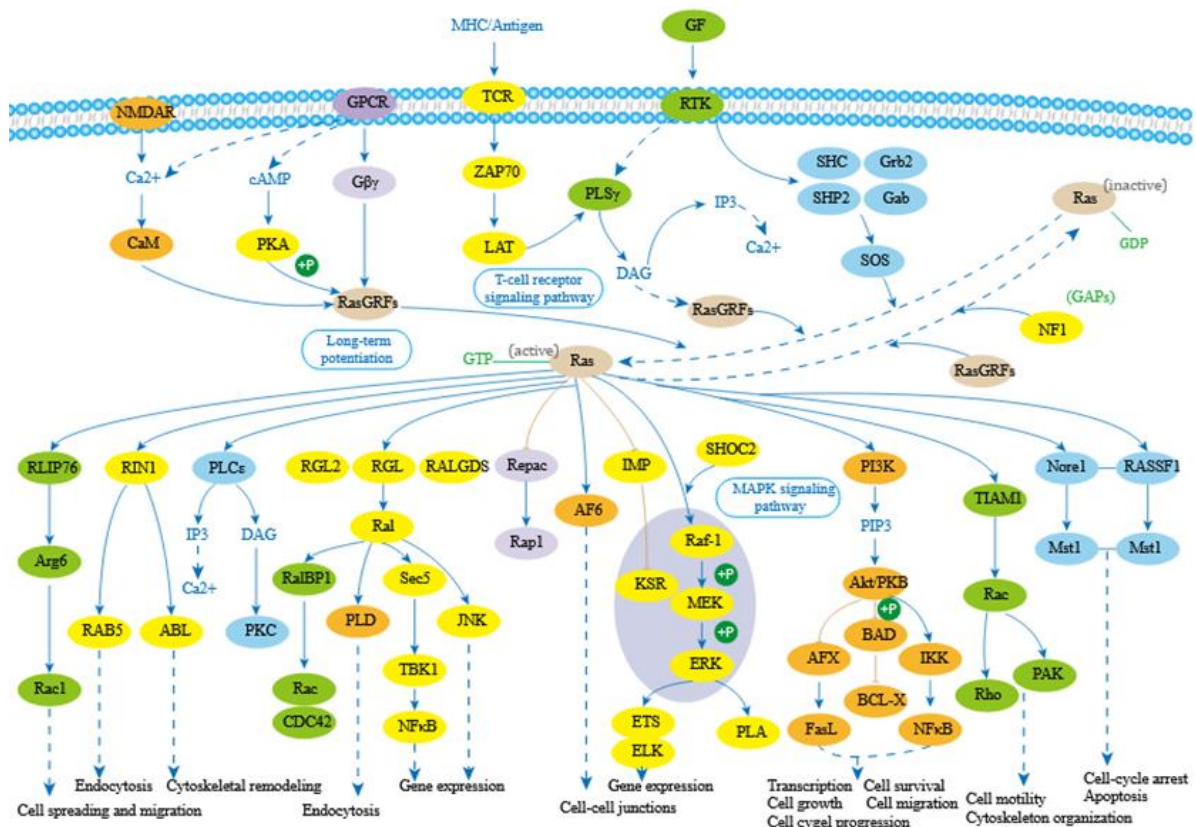
1. Johdanto

Neurofibromatoosi 1 on RASopatioihin kuuluva autosomaalinen dominantisti periytyvä sairaus, eli se vaikuttaa Ras-signaalireittiin (Rauen, 2013). Sen esiintyvyys on maailmanlaajuisesti noin 1 /2500–3000 ja Suomessa sitä sairastaa noin 1500 ihmistä. Sen aiheuttaa mutaatiot NF1-geenin alueella kromosomi 17:ssä. NF1-geeni tuottaa neurofibromiini-proteiinia, joka on tärkeä regulaattori Ras-signaalireitissä, kun geeni mutatoituu, häiriintyy neurofibromiinin tuotanto tai se lakkaa kokonaan. Neurofibromatoosi 1 liittyy kohonnut riski muihin sairauksiin kuten syöpiin, ja kuolemaan (Uusitalo et al., 2015).

Neurofibromiini-proteiini säätelee Ras-signaalireitin aktiivisuutta, palauttamalla aktiivisen Ras-GTP:n inaktiiviseksi Ras-GDP:ksi. Ras-signaalireitti ohjaa montaa eri toimintoa solussa, tärkeimpänä NF1:n kannalta ovat MAPK- ja PI3K-signaalireitit, jotka johtavat solun vapautumiseen, kasvamiseen, leviämiseen, selviämiseen ja geenien luentaan. Neurofibromatoosi 1 potilailla nämä signaalireitit ovat hyperaktiivia ja ovat pääasiallinen syy kasvainten ja syöpien kehittymiselle (Lau et al., 2000). Kuvassa 1 on esitetty kattavasti Ras-signaalireitin laajuus. Tästä kokonaisuudesta tässä tutkielmassa keskitymme pääasiassa MAPK signaalireittiin.

Pääasiallinen hoitokeino NF1 potilaiden oireita ja elämänlaatua heikentäviin kasvaimiin ja syöpiin on leikkaushoito. Uusia hoitomenetelmiä on kuitenkin koko ajan kehitteillä, niiden pääasiassa keskittyen Ras-signaalireitin inhiboimiseen.

Ras signaling pathway



Kuva 1. Ras-signaali reitti kokonaisuudessaan. Olennaisimpana tässä tutkielmassa käsitellään MAPK signaali reittiä (*Ras Signaling Pathway - CUSABIO, n.d.*).

2. Solusignointi ja kasvutekijät

Kasvutekijät ovat tärkeä osa ihmisen kehitystä, kasvua ja kudonsaurioiden korjausta. Ne osallistuvat alkion kehityksessä solujen erilaistumiseen ja kudosten muodostumiseen. Kasvutekijät ovat myös suuressa roolissa kudonsaurioiden korjauksessa, indusoiden uuden kudoksen ja verisuonten muodostumista. Yleisimpiä kasvutekijöitä ovat neurotrophiini, VEGF, FGF, IGF ja EGF (Lieberman et al., 2002).

Kasvutekijät ovat solujen erittämiä proteiineja, joilla on kohtuullisen lyhyt puoliintumisaika. Tämän takia ne yleensä vaikuttavat paikallisesti. Kasvutekijöiden vaikutus voidaan luokitella kolmeen osaan; autokriiniseen, parakriiniseen ja endokriiniseen. Autokriinisessä viestinnässä kasvutekijät vaikuttavat itse soluun, joka niitä erittää. Parakriinisessä viestinnässä signaali

välittyy lähellä oleviin soluihin. Endokriinisessa viestinnässä kasvutekijät eritetään verenkiertoon, josta ne voivat vaikuttaa kaukanakin signaalin tuottavasta solusta. (*What Are Growth Factors? (Growth Factor Definition) | Sino Biological, n.d.*)

Kasvutekijät sitoutuvat kohdesolun pinnalla olevaan kasvutekijäspesifiin reseptoriin, mikä johtaa solun sisällä ketjureaktioon, tätä kutsutaan ligandi-reseptori-vuorovaikutukseksi. Näin signaali välittyy reseptorilta solun tumaan, jossa aloitetaan geenin tai geenien luenta ja näin solu reagoi signaalin tuottamalla haluttua proteiinia, eli vasteen (Lieberman et al., 2002).

3. Neurofibromatoosit

Neurofibromatoosi on dominantisti periytyvä sairaus, joka aiheuttaa kasvaimia keskushermostoon sekä ääreishermostoon. Neurofibromatooseja on kolmea erilaista: Neurofibromatoosi 1, Neurofibromatoosi 2 ja schwannomatoosi. Näistä selkeästi yleisin on Neurofibromatoosi 1 kattaen noin 96 % tapauksista. NF2 ja schwannomatoosi ovat hyvin harvinaisia verrattuna NF1:seen. Neurofibromatoosipotilaista vain noin 3 % sairastaa NF2:sta ja alle 1 % schwannomatoosia. Neurofibromatoosi on geenimutaatiosta johtuva monielinsairaus, joka pääasiassa vaikuttaa hermostoon. NF1:lle tyypillistä on ääreishermoston kasvaimet eli neurofibroomat, jotka aiheuttavat ihomuutoksia ja luiden epämuodostumia. NF2:lle on tyypillistä kuulon menetys sekä tasapainohäiriöt. Schwannomatoosi tyypillisesti aiheuttaa kovaa kipua (Tamura, 2021).

4. Neurofibromatoosi 1

Neurofibromatoosi 1 tunnettiin ennen nimellä von Recklinghausenin tauti. Ensimmäinen epäilty havainto NF1:stä on 1300-luvulta, Cisterician munkista, jolla oli NF1:sen tyypillisiä ihokasvaimia. 1882 Friedrich von Recklinghausen ensimmäisenä käytti termiä ”neurofibroma”, tehdessään kliinistä ja histologista tutkimusta sairaudesta. (Kresak & Walsh, 2016)

Tyypin 1 neurofibromatoosin esiintyvyys on noin 1/3000 ja Suomessa sitä sairastaa noin 1500 ihmistä. Heidän eliniänodotteensa on miehillä 16,5 ja naisilla 26,1 vuotta lyhempi kuin muulla väestöllä. (Uusitalo et al., 2015) Vaikka neurofibromatoosi on dominantisti periytyvä sairaus, noin puolet tapauksista johtuu uusista mutaatioista jommankumman vanhemman sukusoluissa. NF1-geeni kromosomi 17:ssä on altis mutaatioille, joita onkin tunnistettu jo yli 1400 erilaista (Peltonen et al., 2014).

4.1 Oireet

NF1 aiheuttaa laajan kirjon oireita, joista osa on vaarattomia ja vain kosmeettista haittaa aiheuttavia, kun osa on henkeä uhkaavia ja elämän laatua voimakkaasti laskevia. Erityisesti suuret neurofibroomat keskushermostossa voivat aiheuttaa vaikeitakin oireita ja usein ainoa hoitokeino niihin on leikkaus. Taulukko I:ssä listattuna yleisimmät oireet ja niiden esiintymien frekvenssi (Ferner et al., 2007).

NF1:tä sairastavilla on huomattavasti suurempi riski sairastua syöpään elämänsä aikana kuin kantaväestöllä, heistä noin 60 % saa syövän elämänsä aikana. Syöpien esiintyvyys on myös ikävuosiin suhteutettuna erittäin suurta, 25 % NF1-potilaista sairastuu syöpään ennen 30. ikävuotta. Syöpäriski kasvaa myös nopeammin ikävuosien myötä kuin kantaväestöllä. 50 vuoteen mennessä naisista 45 % ja miehistä 32 % on sairastunut syöpään. Ikävakioidun syövän ilmaantuvuuden on huomattu suomalaisessa aineistossa olevan NF1-potilailla noin 5-kertainen muuhun väestöön verrattuna (Kallionpää et al., 2017).

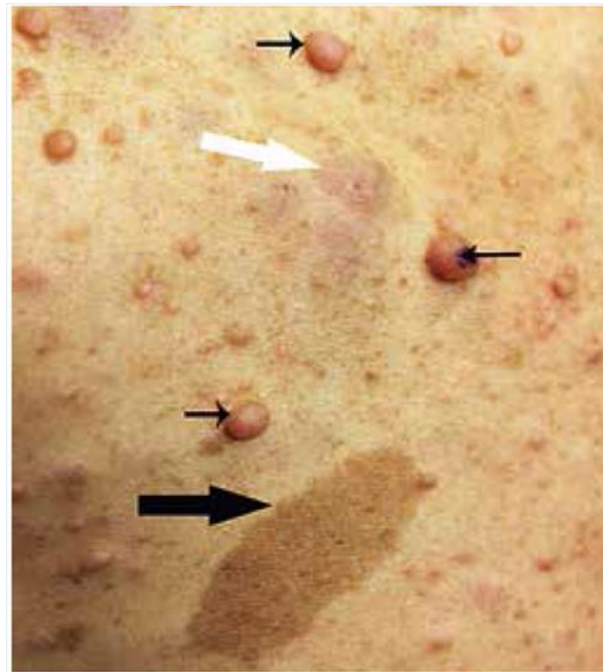
Taulukko I. Yleisimmät oireet Neurofibromatoosi I:ssä (Ferner et al., 2007).

Oire	Esiintyvyys (%)	Alkamisikä(vuotia)
<i>Maitokahviläiskät</i>	>99	Syntymästä 12 ikävuoteen
<i>Ihon kesakot</i>	85	3 - aikuisuus
<i>Lichin nodulukset</i>	90–95	>3
<i>Ihon neurofibroomat</i>	>99	>7
<i>Pleksiformiset neurofibroomat</i>	30–50	Syntymästä – 18
<i>Kasvojen epämuodostumaa aiheuttava pleksiforminen neurofibroomat</i>	3–5	Syntymästä - 5
<i>Pahalaatuinen ääreishermostotupen kasvain</i>	8–13	
<i>Skolioosi</i>	10	Syntymästä – 18
<i>Leikkausta vaativa skolioosi</i>	5	Syntymästä – 18
<i>Sääriluun pseudoartroosi</i>	2	Syntymästä – 3
<i>Munuaisvaltimon ahtauma</i>	2	
<i>Phaeochromocytoma</i>	2	>10
<i>Vakaa kognitiivisen kyvyn heikkeneminen</i>	4-8	Syntymä
<i>Oppimisvaikeuksia</i>	30-60	Syntymä
<i>Epilepsia</i>	6-7	
<i>Optisen hermon gliooma</i>	15	Syntymästä - 30
<i>Aivojen gliomat</i>	2-3	
<i>Aivonesteviemärin ahtauma</i>	1.5	

4.1.1 Cafe au lait & neurofibroomat

Selkeästi yleisimmät oireet NF1-potilailla on Cafe au lait läiskät ja neurofibroomat ihossa. Cafe au lait läiskät ovat yleisesti ottaen vain kosmeettista haittaa joillekin aiheuttavia. Niitä on yli 99 %:lla potilaista ja ne ovatkin yksi diagnosoinnin määrittävistä tekijöistä. Läiskät ovat nimensä mukaisesti maitokahvin värisiä ja niiden koko vaihtelee halkaisijaltaan puolesta sentistä 50-

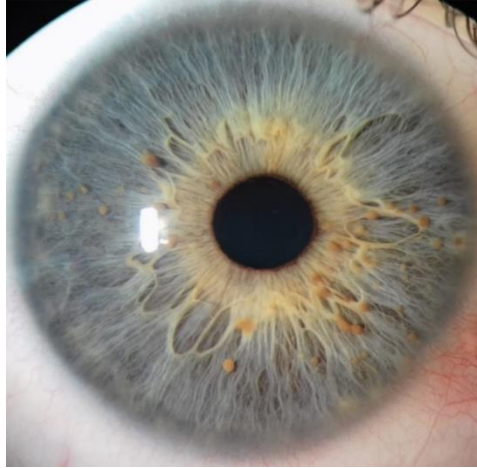
senttiin (Yang et al., 2008). Läiskien lisäksi ihossa esiintyvät neurofibroomat ovat yhtä yleisiä potilailla. Iholla esiintyvät neurofibroomat ovat aina hyvänlaatuisia ja yhtäkään tapausta ei ole raportoitu, jossa ne olisivat muuttuneet pahanlaatuisiksi. Kuvassa 2. potilaalla ihon neurofibroomia ja maitokahviläiskiä (Kallionpää et al., 2017).



Kuva 2. NF1-potilaan tyypillisiä ihomuutoksia. Kuvassa kapeilla mustilla nuolilla merkitty ihon neurofibroomia, valkoisella nuolella ihonalainen neurofibrooma ja mustalla paksulla nuolella maitokahviläiskä, eli Cafe au lait. Kuva: Eeva-Mari Jouhilahti (Peltonen et al., 2014).

4.1.2 Lischin nodulukset

NF1- potilaista noin 90–95 %:lla löytyy myös iiriksisistä Lischin noduluksia (Kuva 3.). Ne ovat vaarattomia pieniä, noin 1–2 mm halkaisijaltaan olevia kyhmyjä, eivätkä ne aiheuta oireita (Peltonen et al., 2014). Lischin Noduluksia on jo lapsen syntyessä, mutta niitä on silloin vaikea havaita. Niiden määrät lisääntyvät NF1-potilailla ikääntymisen myötä. Niitä esiintyy noin 33 %:lla 2.5 vuotiaista, melkein 50 %:lla 5-vuotiaista, 75 %:lla viisitoistavuotiailta ja noin 90–95 %:lla yli 30-vuotiailla (Raggel et al., 1993). Niiden esiintymistä käytetään myös diagnosoinnissa (Peltonen et al., 2014).



Kuva 3. lirkessä pyöreitä, pieniä, vaaleita Lischin noduluksia. Osa on selkeästi pinnalla esiintyviä ja osa vaikeammin havaittavissa pintakerrosta syvemmillä (Anguita & Ricardo, 2022).

4.1.3 Kesakot

Kesakoita esiintyy noin 85 % NF1-potilaista (Cnossen et al., 1998.). Kesakot kasvavat yleensä esiin noin 3 vuoden iässä ja niitä esiintyy yleisimmin kainaloiden ja nivusten alueilla. Kesakot ovat yksi neurofibromatoosi 1:n indikaattori ja niiden esiintymistä käytetäänkin diagnoosin teossa yli 3vuotiaille potilailla (Kehrer-Sawatzki & Cooper, 2022).

4.2 Syntymekanismit

4.2.1 NF1-geenin mutaatiot

Neurofibromiini on 2818 aminohapon proteiini, jolla on tärkeä Ras-GAP domaini sen keskiössä (Zhu et al., 2002). Neurofibromiini-proteiinia koodaava NF1-geeni sijaitsee kromosomissa 17q11.2. Se on noin 350 kiloemäksen kokoinen ja sisältää 60 eksonia (Rasmussen & Friedman, 2000). Sen lisäksi, että se on yksi suurimmista ihmisen geneistä, on se lisäksi erittäin altis mutaatioille. Noin puolet tapauksista on terveiden vanhempien lapsella, eli ovat uudesta mutaatiosta johtuvia (Uusitalo, 2018). Koko NF1-geenin alue on altis useille erityyppisille

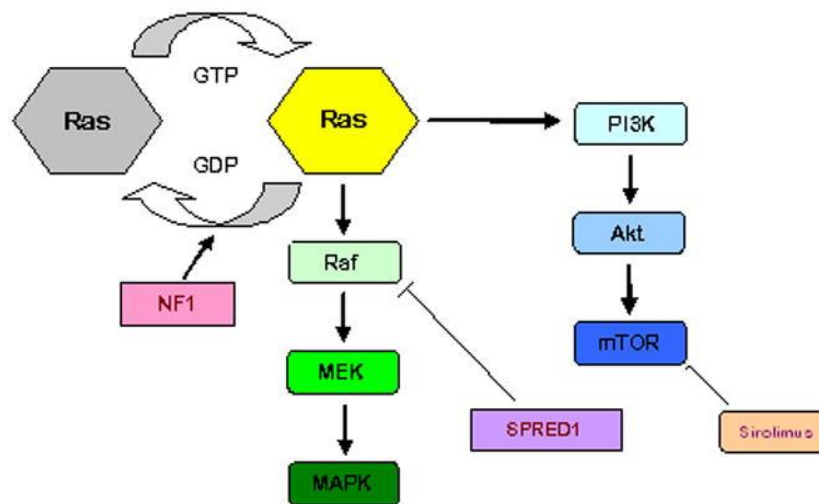
mutaatioille. Mutaatioiden tyypit vaihtelevat suuresti, jopa koko geenin deleetioon asti. On havaittu eri eksonien duplikaatioita sekä deleetioita, pistemutaatioita, silmukointimutaatioita, kehysiiirtymämutaatioita, nonsense-mutaatioita sekä kodonien duplikaatioita ja deleetioita (Messiaen et al., 2000).

4.2.2 Deleetio

Mutaatioiden sijainnilla ja laajuudella ei ole huomattu muissa tapauksissa korrelaatiota fenotyyppiin, kuin mikrodeleetioissa. NF1-mikrodeleetioksi kutsutaan, kun suuri osa NF1-geenistä ja siihen liitännäisistä geneistä on deletoitunut. NF1-potilaista noin 5–11 %:la on NF1-geeni deletoitunut. Tällä hetkellä tiedetään neljä erilaista laajaa NF1-deleetiota; tyypin 1, 2, 3 ja epätyypillinen deleetio, joille on ominaista niiden koko, DNA:n katkeamiskohta sekä geenit niiden alueella. NF1-mikrodeleetio-potilailla sairaus yleensä ilmenee vakavampana ja enemmän oireilevana. Heillä todetaan nuoremmalla iällä sairaudelle ominaisia kasvaimia ja syöpiä. Heillä voidaan myös havaita kasvojen epämuodostumia, kehityshäiriöitä ja mahdollisesti kehitysvammaisuutta (Kehrer-Sawatzki et al., 2017). Suurin osa mikrodeleetioista, noin 70–80 %, aiheutuu kromosomien välisestä homologisesta ei-alleelisesta rekombinaatiosta (NAHR) maternaalisen meioosin aikana (Steinmann et al., 2008).

4.3 Ras-signaalireitti

Ras-signaalireitti on avainasemassa solujen kasvussa, lisääntymisessä ja ikääntymisessä. RAS-signaalireitti alkaa, kun ligandi sitoutuu tyrosiinikinaasireseptoriin solun pinnalla, aiheuttaen sen dimerisaation. Kaksi parhaiten tunnettua TKR:ää ovat EGFR ja PDGFR. TKR:n dimerisaatio aiheuttaa sen alayksiköiden autofosforyloitumisen solun sisäpuolella sytoplasmassa. Tämä fosforylaatio luo sidoskohtia sytoplasmisille adaptoriproteiineille, jotka voivat sitouduttuaan värvätä guaniini-nukleotidi-vaihtotekijöitä plasmamembraaniin, kuten SOS ja CDC25. Vaihtotekijät aktivoituttuaan katalysoivat plasmamembraanilla inaktiivisen Ras-GDP vaihtamaan GDP:n GTP:hen ja näin muodostavan aktiivisen Ras-GTP:n (Molina & Adjei, 2006). Aktiivinen Ras-GTP pystyy aktivoimaan monta eri signaalireittiä, mutta keskitymme tässä pääasiassa MAPK-, sekä PI3K -signaalireitteihin. Kuvassa 4. on esitetty Ras-signaalireitti PI3K- ja MAPK-signaalireittien valossa.



MAPK = mitogen-activated protein kinase
 ERK = extracellular signal-regulated kinase
 MEK = MAPK/ERK kinase
 PI3K = phosphoinositide 3-kinase

Kuva 4. Havainnekuva Ras-signaalireitin MAPK- ja PI3K-signaalireittien tärkeimmistä viestimolekyyleistä ja proteiineista sekä aktiivisen Ras-GTP palauttaminen inaktiiviseksi Ras-GDP:ksi neurofibromiini-proteiini toimesta. Kuvaan myös merkattu potentiaaliset sirolimuusi mTOR inhibiittori ja SPRED1 Raf inhibiittori (Boyd et al., 2009).

4.3.1 MAPK

Aktiivinen Ras-GTP rekrytoi Raf:n sitoutumaan plasmamembraaniin aktivoiden sen. Aktivoitu Raf pystyy fosforyloimaan ja näin aktivoimaan MEK1 ja MEK2:n, jotka puolestaan ovat kykeneviä fosforyloimaan ja aktivoimaan EKR1 ja ERK2. Näiden kahden substraatteihin lukeutuu useita tumaproteiineja sekä sytosoliproteiineja, jotka toimivat viestimolekyyleinä muun muassa solukasvussa sekä solusyklin kontrolloinnissa. Nämä viestimolekyylit saavat lopulta Ras/Raf/MAPK-signaalireitin vasteen aikaan (Downward, 2003).

4.3.2 PI3K/AKT/mTOR

Ras voi myös aktivoida PI3K:n muodostamalla sen kanssa kompleksin. Ras kiinnittyy PI3K:hon sen sitovan domeenin I ja II kytkimillä (Pacold et al., 2000). PI3K aktivoi AKT:n fosforyloimalla PIP₂:n PIP₃:ksi. PIP₃ voi rekrytoida AKT:n kiinnittymällä sen PH domainiin, tämä johtaa lopulta AKT:n täyteen aktivoimiseen, kun PDK1 ja mTORC2 fosforyloi AKT:n T308:n ja S473:n (Manning & Toker, 2017). NF1-potilaiden kasvaimissa on huomattu, että AKT:n inhiboidessa tuberinproteiinia, pääsee mTOR olemaan yliaktivoitu. Tuberinproteiini on tärkeä regulaattori mTOR-signaalireitissä. Kun neurofibromiini-proteiini uupuu tai ei toimi oikein, pääsee mTOR signalointi olemaan yliaktivoituna. mTOR on tärkeä regulaattori solun kasvussa sekä solukuolemassa (Johannessen et al., 2005).

4.3.3 Ras-signaalireitin inhibointi

NF1-geenin koodaama neurofibromiini-proteiini, on tärkeä regulaattori Ras/MAPK- ja Ras/PI3K-signaalireiteissä inhibiittorina. Neurofibromiini aktivoi Ras-GTPaasia, eli RasGAP:ia, hydrolysoimaan aktiivista Ras-GTP:tä inaktiiviseksi Ras-GDP:ksi. Kun neurofibromiini-proteiini puuttuu tai se ei toimi oikein, pääsee Ras-signaalireitti yliaktivoitumaan, kun mikään ei rajoita sen toimintaa (Stowe et al., 2012).

4.4 Syöpätyypit ja kasvaimet

Tyyppin 1 neurofibromatoosiin liittyy montaa erilaista kasvainta ja syöpää. Siihen liittyy nimensä mukaisesti neurofibroomia, mutta myös muita kasvaimia ja syöpiä kuten: näköhermon glioomia, gastro-intestinaalinen stroomakasvain, feokromosytooma, rintasyöpä, rhabdomyosarkooma, neuroblastooma sekä pahanlaatuinen hermotuppikasvain (Brems et al., 2009). Tässä käsitellään muutamia niistä.

4.4.1 Neurofibrooma

4.4.1.1 Ihon neurofibroomat

Ihon neurofibroomat ovat hermoston sidekudoksen kasvaimia. Ne koostuvat monista eri hermokudoksen elementeistä kuten Schwannin soluista, aksoneista, fibroblasteista, syöttösoluista sekä runsaasta kollageenipitoisesta sidekudoksesta (Peltonen et al., 1988.). Ne ovat hyvänlaatuisia ja niitä esiintyy lähes kaikilla aikuisilla NF1-potilailla. Ne voivat huonontaa elämänlaatua määränsä ja kokonsa takia. Niitä voi pahimmillaan olla potilaalla jopa tuhansia, jolloin ne voivat haitata ulkonäöllisesti sekä hygienian ylläpitämisessä (Peltonen et al., 2014).

4.4.1.2 Pleksiformiset neurofibroomat

Pleksiformiset neurofibroomat ovat punosmaisia, isoja hermoja pitkin kasvavia kasvaimia. Ne ovat synnynnäisiä, usein niillä ei ole tarkkoja rajoja ja ne voivat kasvaa jopa useiden kilojen painoisiksi. Nämä vaikeuttavat suuresti niiden kirurgista poistoa, mikä onkin usein mahdotonta. Pleksiformiset neurofibroomat voivat aiheuttaa lapsilla lievää raajojen tai kasvojen epäsymmetriaa. Niiden seuranta on tärkeää verrattuna ihon neurofibroomiin, sillä pleksiforminen neurofibrooma voi kääntyä pahanlaatuiseksi hermotupensyöväksi (Korf, 1999).

4.4.2 Näköhermon gliooma

Näköhermon glioomat ovat pilosyyttisiä astrozytoomia, eli hyvänlaatuisia aivokasvaimia. NF1-potilailla tavataan usein näköhermon glioomia, mutta ne ovat usein poikkeuksellisesti oireettomia ja ne löydetäänkin usein sattumalöydöksinä. Noin 15 %:lla NF1-lapsipotilaista havaitaan näköhermon glioomia ja niiden kehittyminen aikuisiällä on harvinaista (Ferner et al., 2007).

4.4.3 Feokromosytooma

Feokromosytoomat ovat lisämunuaisen harvinaisia kasvaimia, jotka syntyvät lisämunuaisen medullan kromafiinisoluista. Ne erittävät katekoliamiinia, mikä nostaa potilailla verenpainetta ja aiheuttaa päänsärkyä, hikoilua sekä sydämentykytyksiä (Lenders et al., 2005). Potilaista 78 % kokee oireita feokromosytoomista. Raskaana olevien NF1-potilaiden tilaa on syytä seurata tarkemmin feokromosytoomien varalta, sillä ne lisäävät keskenmenon ja sikiökuoleman riskiä. Diagnoisoimaton feokromosytooma lisää sikiökuoleman riskiä 56 %:lla sekä maternaalisen kuoleman riskiä 25–58 %:lla (Walther et al., 1999).

4.4.4 Rintasyöpä

Niin kuin muidenkin syöpien kanssa, nostaa neurofibromatoosi 1 riskiä myös saada rintasyöpä. NF1-naispotilailla on 4.9 kertainen riski saada rintasyöpä ennen 50. ikävuotta verrattuna muuhun väestöön, tyypillisimmän rintasyövän heillä ollen invasiivinen ductal-karsinooma (Sharif et al., 2007). On myös tutkimusta, että kromosomi 17q:ssa sijaitsevat NF1-geeni voisi olla vuorovaikutuksessa BRCA-1-geenin kanssa ja näin edesauttaa rintasyövän syntymistä (Ceccaroni et al., 2002). Sen lisäksi, että rintasyöpää esiintyy NF1-potilailla huomattavasti useammin kuin muulla väestöllä, ennuste on heillä paljon huonompi. NF1-potilas menehtyy 3.5 kertaa todennäköisemmin rintasyöpään kuin muu väestö (Gareth Evans et al., 2011).

4.4.5 Rhabdomyosarkooma

RMS on pehmytkudossyöpä, joka pääasiassa esiintyy luustolihaksissa ja joissain tapauksissa ontoissa elimissä, kuten virtsarakossa tai kohdussa (Lupo et al., 2015). Rhabdomyosarkooma on yleisin lapsilla esiintyvä syöpä, joskin se on erittäin harvinainen. RMS on myös NF1-potilailla harvinainen, mutta heillä on selkeästi suurempi riski sairastua siihen. Heilläkin riski on matala, alle 1 % luokkaa. Potilaiden keski-ikä diagnosointihetkellä on 2.5 vuotta (Crucis et al., 2015).

4.4.6 Pahanlaatuinen hermotuppikasvain

NF1-potilailla on 8–13 % riski sairastua pahanlaatuiseen ääreishermostotupenkasvaimen elämänsä aikana (Evans et al., 2002). Sen diagnosointi on vaikeaa ja usein viivästyy NF1-potilailla esiintyvien hyvänlaatuisten ääreishermostokasvainten eli pleksiformisten neurofibroomien takia. MPNST myös kehittää nopeasti etäpesäkkeitä, mitkä huonontavat potilaan ennustetta (Kolberg et al., 2012). Eloissaololuku NF1-potilailla viiden vuoden kuluttua MPNST diagnoosista on 21 % (Evans et al., 2002). Suurin osa pahanlaatuisista ääreishermostotupenkasvaimista saavat alkunsa jo olemassa olevista pleksiformisista neurofibroomista. MPNST:n esiintyminen aiheuttaa usein potilaille kipua jo ensimmäisen ja toisen viikon aikana (Brems et al., 2009).

5. Neurofibromatoosin hoito

Neurofibromatoosi 1:ssä on paljon elämänlaatua huonontavia kasvaimia ja syöpiä. Jopa hyvänlaatuiset kasvaimet voivat aiheuttaa kipua ja haittaa potilailla. Parannuskeinoa tai suoraa lääkkeellistä hoitoa neurofibromiini-proteiinin puutukseen ei vielä ole löydetty. Tällä hetkellä kasvainten pääasiallinen hoito on niiden leikkaus ja perinteiset syöpähoidot kuten kemoterapia.

Hoitokeinoja kasvaimiin koitetaan löytää keskittymällä Ras-signaaloinnin rajoittamiseen. Pleksiformisten neurofibroomien kasvun rajoittamiseen ja koon pienentämiseen kehitteillä olevia lääkkeitä, jotka ovat päässeet toisen asteen kliinisiin tutkimuksiin on esimerkiksi tipifarnib, pirfenidone, sirolimuusi, pegyloitu interferon alfa-2b, imatinib ja selumetinib (Dombi et al., 2016).

5.1 PI3K/mTOR inhibointi

Rapamysiini on yksi mahdollinen hoitokeino joihinkin NF1:n aiheuttamiin kasvaimiin, sen on huomattu olevan erioimainen mTOR inhibiittori. Hyvänlaatuiset pleksiformiset neurofibroomat voivat olla mahdottomia leikata, niiden sijainnin ja koon takia, eikä niihin ole hoitoa, mutta

rapamysiini voisi olla mahdollinen hoito niihin (Johannessen et al., 2005). Rapamysiini tunnetaan myös nimellä sirolimuusi. Se on akrosyklinen laktoni antibiootti, joka toimii immunosuppressiivinä, jota käytetään pääasiassa munuaissirroissa estämään kehon hylkimisreaktiota. Sitä tuotetaan *Streptomyces hygroscopicus* bakteereilla, jotka alun perin löydettiin pääsiäissaaren maaperästä (Li et al., 2014).

5.2 MAPK inhibointi

Yksi potentiaalinen lääke ei-operoitavien pleksiformisten neurofibroomien kontrolloinnissa on selumetinib. Sen on huomattu noin 2/3 lapsipotilaista pienentävän kasvainten tilavuutta noin 20 %:lla ja ehkäisevän lähes kokonaan kasvainten kasvua (Dombi et al., 2016). Selumetinibiä on saatavilla kaupallisena lääkkeenä pleksiformisten neurofibroomien pienentämiseen. Sen kaupp nimi on Koselugo ja se on vielä lisäseuranta vaiheessa mahdollisten haittavaikutusten selvittämiseksi (*Lääkeinfo.Fi - Lääkevalmisteiden Pakkausselosteet - KOSELUGO Kapseli, Kova 10 Mg, 25 Mg, n.d.*). Se metaboloituu maksassa sen aktiiviseksi muodoksi, N-desmetyyli-selumetinib:ksi (Patel et al., 2017). Selumetinib on spesifisesti MEK1 ja MEK2 inhibiittori, joten se on erinomainen regulaattori Raf/MEK/ERK-signaalireitille, jonka toimintahäiriöt ovat yleisiä monissa kasvaimissa NF1:n lisäksi (*Selumetinib: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online, n.d.*).

6. Kirjallisuusviitteet

- Anguita, R., & Ricardo, B. S. (2022). Images in Clinical Medicine. *N Engl J Med*, 386.
<https://doi.org/10.1056/NEJMicm2106711>
- Brems, H., Beert, E., de Ravel, T., & Legius, E. (2009). Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *The Lancet Oncology*, 10(5), 508–515.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70033-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70033-6)
- Ceccaroni, M., Genuardi, M., Legge, F., Lucci-Cordisco, E., Carrara, S., D'Amico, F., Greggi, S., & Scambia, G. (2002). BRCA1-related malignancies in a family presenting with von Recklinghausen's disease. *Gynecologic Oncology*, 86(3), 375–378.
<https://doi.org/10.1006/GYNO.2002.6757>
- Crossen, M. H., De Goede-Bolder, A., Van Den Broek, K. M., Waasdorp, E., Oranje, A. P., Stroink, H., Simonsz, H. J., Van Den Ouweland, A. M. W., Halley, D. J. J., & Niermeijer, M. F. (n.d.). A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1.
- Crucis, A., Richer, W., Brugières, L., Bergeron, C., Marie-Cardine, A., Stephan, J. L., Girard, P., Corradini, N., Munzer, M., Lacour, B., Minard-Colin, V., Sarnacki, S., Ranchere-Vince, D., Orbach, D., & Bourdeaut, F. (2015). Rhabdomyosarcomas in children with neurofibromatosis type I: A national historical cohort. *Pediatric Blood and Cancer*, 62(10), 1733–1738.
<https://doi.org/10.1002/PBC.25556>
- Dombi, E., Baldwin, A., Marcus, L. J., Fisher, M. J., Weiss, B., Kim, A., Whitcomb, P., Martin, S., Aschbacher-Smith, L. E., Rizvi, T. A., Wu, J., Ershler, R., Wolters, P., Therrien, J., Glod, J., Belasco, J. B., Schorry, E., Brofferio, A., Starosta, A. J., ... Widemann, B. C. (2016). Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1–Related Plexiform Neurofibromas. *New England Journal of Medicine*, 375(26), 2550–2560. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1605943>
- Downward, J. (2003). Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 3(1), 11–22. <https://doi.org/10.1038/NRC969>
- Evans, D. G. R., Baser, M. E., McGaughan, J., Sharif, S., Howard, E., & Moran, A. (2002). Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis. *Journal of Medical Genetics*, 39(5), 311–314. <https://doi.org/10.1136/jmg.39.5.311>
- Ferner, R. E., Huson, S. M., Thomas, N., Moss, C., Willshaw, H., Evans, D. G., Upadhyaya, M., Towers, R., Gleeson, M., Steiger, C., & Kirby, A. (2007). Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis. *Journal of Medical Genetics*, 44(2), 81–88.
<https://doi.org/10.1136/JMG.2006.045906>
- Gareth Evans, D. R., Wilding, A., Ingham, S. L., Howard, E., Dawson, J., Moran, A., Scott-Kitching, V., Holt, F., & Huson, S. M. (2011). Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989.
<https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.113>
- Johannessen, C. M., Reczek, E. E., James, M. F., Brems, H., Legius, E., & Cichowski, K. (2005). The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 and mTOR. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(24), 8573.
<https://doi.org/10.1073/PNAS.0503224102>

- Kallionpää, R., Uusitalo, E., Peltonen, S., & Peltonen, J. (2017). *Neurofibromatoosi 1:n suuri syöpäaltti edellyttää valpasta seuranta.*
<https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo13968.pdf>
- Kehrer-Sawatzki, H., & Cooper, D. N. (2022). Challenges in the diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF1) in young children facilitated by means of revised diagnostic criteria including genetic testing for pathogenic NF1 gene variants. *Human Genetics*, *141*, 177–191.
<https://doi.org/10.1007/s00439-021-02410-z>
- Kehrer-Sawatzki, H., Mautner, V. F., & Cooper, D. N. (2017). Emerging genotype-phenotype relationships in patients with large NF1 deletions. *Human Genetics*, *136*(4), 349–376.
<https://doi.org/10.1007/S00439-017-1766-Y>
- Kolberg, M., Høland, M., Gesen, T. H. A. °, Brekke, H. R., Liestøl, K., Hall, K. S., Mertens, F., Picci, P., Smeland, S., Lothe, R. A., & Rizzoli, O. (n.d.). *Survival meta-analyses for >1800 malignant peripheral nerve sheath tumor patients with and without neurofibromatosis type 1.*
<https://doi.org/10.1093/neuonc/nos287>
- Korf, B. R. (1999). Plexiform neurofibromas. *American Journal of Medical Genetics - Seminars in Medical Genetics*, *89*(1), 31–37. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19990326\)89:1<31::AID-AJMG7>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19990326)89:1<31::AID-AJMG7>3.0.CO;2-W)
- Kresak, J. L., & Walsh, M. (2016). Hereditary Cancer Syndromes in Children: Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. *Journal of Pediatric Genetics*, *5*(2), 98.
<https://doi.org/10.1055/S-0036-1579766>
- Lääkeinfo.fi - lääkevalmisteiden pakkausselosteet - KOSELUGO kapseli, kova 10 mg, 25 mg.* (n.d.). Retrieved April 18, 2023, from
https://laakeinfo.fi/Medicine.aspx?m=29826&i=ALEXION+PHARMA+NORDICS_KOSELUGO
- Lenders, J. W. M., Eisenhofer, G., Mannelli, M., & Pacak, K. (2005). Pheochromocytoma. *Lancet*, *366*(9486), 665–675. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67139-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67139-5)
- Li, J., Kim, S. G., & Blenis, J. (2014). Rapamycin: One drug, many effects. *Cell Metabolism*, *19*(3), 373–379. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2014.01.001>
- Lieberman, J. R., Daluiski, A., & Einhorn, T. A. (2002). The role of growth factors in the repair of bone. Biology and clinical applications. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, *84*(6), 1032–1044. <https://doi.org/10.2106/00004623-200206000-00022>
- Lupo, P. J., Danysh, H. E., Plon, S. E., Curtin, K., Malkin, D., Hettmer, S., Hawkins, D. S., Skapek, S. X., Spector, L. G., Papworth, K., Melin, B., Erhardt, E. B., Grufferman, S., & Schiffman, J. D. (2015). Family history of cancer and childhood rhabdomyosarcoma: A report from the children’s oncology group and the Utah Population Database. *Cancer Medicine*, *4*(5), 781–790.
<https://doi.org/10.1002/CAM4.448>
- Manning, B. D., & Toker, A. (2017). AKT/PKB Signaling: Navigating the Network. *Cell*, *169*(3), 381.
<https://doi.org/10.1016/J.CELL.2017.04.001>
- Messiaen, L. M., Callens, T., Mortier, G., Beysen, D., Vandenbroucke, I., Van Roy, N., Speleman, F., & De Paepe, A. (2000). Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Human Mutation*, *15*(6), 541–555. [https://doi.org/10.1002/1098-1004\(200006\)15:6<541::AID-HUMU6>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/1098-1004(200006)15:6<541::AID-HUMU6>3.0.CO;2-N)

- Molina, J. R., & Adjei, A. A. (2006). The Ras/Raf/MAPK Pathway. *Journal of Thoracic Oncology*, 1(1), 7–9. [https://doi.org/10.1016/s1556-0864\(15\)31506-9](https://doi.org/10.1016/s1556-0864(15)31506-9)
- Pacold, M. E., Suire, S., Perisic, O., Lara-Gonzalez, S., Davis, C. T., Walker, E. H., Hawkins, P. T., Stephens, L., Eccleston, J. F., & Williams, R. L. (2000). Crystal structure and functional analysis of Ras binding to its effector phosphoinositide 3-kinase gamma. *Cell*, 103(6), 931–944. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)00196-3](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)00196-3)
- Patel, Y. T., Daryani, V. M., Patel, P., Zhou, D., Fangusaro, J., Carlile, D. J., Martin, P. D., Aarons, L., & Stewart, C. F. (2017). Population Pharmacokinetics of Selumetinib and Its Metabolite N-desmethyl-selumetinib in Adult Patients With Advanced Solid Tumors and Children With Low-Grade Gliomas. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 6(5), 305. <https://doi.org/10.1002/PSP4.12175>
- Peltonen, J., Peltonen, S., Risteli, L., & Uitto, J. (n.d.). *Cellular differentiation and expression of matrix genes in type I neurofibromatosis*. <https://www.researchgate.net/publication/20694264>
- Peltonen, S., Pöyhönen, M., Koillinen, H., Valanne, L., & Peltonen, J. (n.d.). *Miten tunnistan neurofibromatoosin?* Retrieved April 5, 2023, from <https://www.duodecimlehti.fi/duo11566>
- Raggel, N. K., Falk, R. E., Cohen, W. E., & Murphree, A. L. (1993). *IMAGES OF LISCH NODULES ACROSS THE SPECTRUM*.
- Ras signaling pathway - CUSABIO*. (n.d.). Retrieved April 14, 2023, from <https://www.cusabio.com/pathway/Ras-signaling-pathway.html>
- Rasmussen, S. A., & Friedman, J. M. (2000). NF1 gene and neurofibromatosis 1. *American Journal of Epidemiology*, 151(1), 33–40. <https://doi.org/10.1093/OXFORDJOURNALS.AJE.A010118>
- Selumetinib: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online*. (n.d.). Retrieved April 18, 2023, from <https://go.drugbank.com/drugs/DB11689>
- Sharif, S., Moran, A., Huson, S. M., Iddenden, R., Shenton, A., Howard, E., & Evans, D. G. R. (2007). Women with neurofibromatosis 1 are at a moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening. *Journal of Medical Genetics*, 44(8), 481–484. <https://doi.org/10.1136/JMG.2007.049346>
- Steinmann, K., Kluwe, L., Cooper, D. N., Brems, H., De Raedt, T., Legius, E., Mautner, V.-F., & Kehrer-Sawatzki, H. (2008). Copy number variations in the NF1 gene region are infrequent and do not predispose to recurrent type-1 deletions. *European Journal of Human Genetics*, 16, 572–580. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5202002>
- Stowe, I. B., Mercado, E. L., Stowe, T. R., Bell, E. L., Oses-Prieto, J. A., Hernández, H., Burlingame, A. L., & McCormick, F. (2012). A shared molecular mechanism underlies the human rasopathies Legius syndrome and Neurofibromatosis-1. *Genes & Development*, 26(13), 1421. <https://doi.org/10.1101/GAD.190876.112>
- Tamura, R. (2021). Current Understanding of Neurofibromatosis Type 1, 2, and Schwannomatosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11). <https://doi.org/10.3390/IJMS22115850>
- Uusitalo, E. (2018). *Neurofibromatosis type 1: From gene to population and cancer*. <https://www.utupub.fi/handle/10024/144626>
- Uusitalo, E., Leppävirta, J., Koffert, A., Suominen, S., Vahtera, J., Vahlberg, T., Pöyhönen, M., Peltonen, J., & Peltonen, S. (2015). Incidence and Mortality of Neurofibromatosis: A Total

Population Study in Finland. *Journal of Investigative Dermatology*, 135(3), 904–906.
<https://doi.org/10.1038/JID.2014.465>

Walther, M. M., Herring, J., Enquist, E., Keiser, H. R., & Marston Linehan, W. (1999). VON RECKLINGHAUSEN'S DISEASE AND PHEOCHROMOCYTOMAS. *The Journal of Urology*, 162(5), 1582–1586. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)68171-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)68171-2)

What are Growth Factors? (Growth Factor Definition) | Sino Biological. (n.d.). Retrieved April 4, 2023, from <https://www.sinobiological.com/resource/cytokines/what-are-growth-factors>

Yang, C. C., Happle, R., Chao, S. C., Yu-Yun Lee, J., & Chen, W. C. (2008). Giant café-au-lait macule in neurofibromatosis 1: A type 2 segmental manifestation of neurofibromatosis 1? *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58(3), 493–497.
<https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2007.03.013>

Zhu, Y., Ghosh, P., Charnay, P., Burns, D. K., & Parada, L. F. (2002). Neurofibromas in NF1: Schwann cell origin and role of tumor environment. *Science*, 296(5569), 920–922.
<https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1068452>