

Nuclear Factor- Erythroid 2 / NF-E2

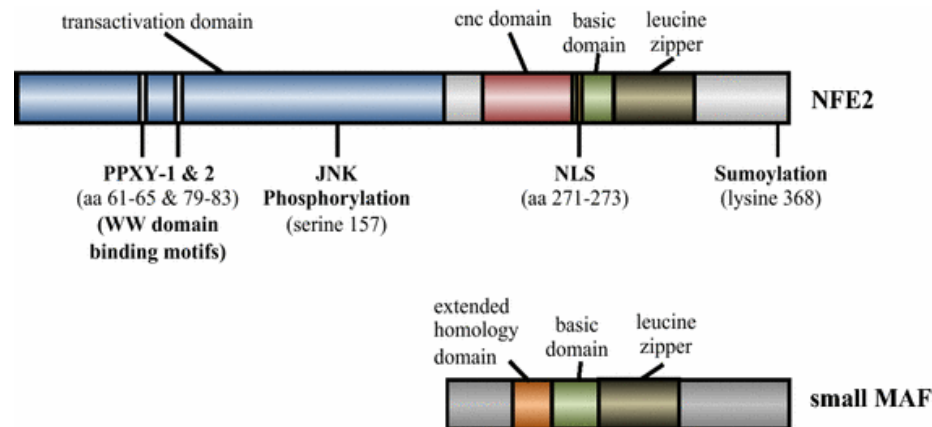
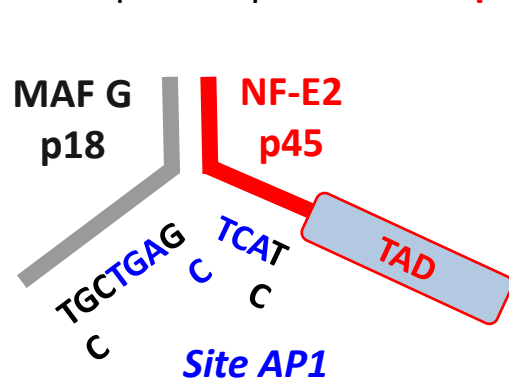
un Facteur de Transcription original

et le 1^{er} marqueur moléculaire de progression des PV

FT NF-E2 = Hétérodimère

NF-E2 p45 : **tissu spécifique** (précurseurs hématopoïétiques, 3 lignées myéloïdes ↘ granulocytes)

MAF-G p18: expression **ubiquitaire**



Small MAF : F, G ou K

Redondantes, avec des profils spécifiques

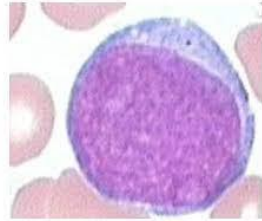
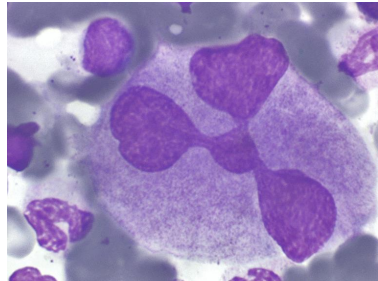
G : tissu hématopoïétique, critique chez souris (peut être complété par MAF K)

Prot CNC / grandes MAF : NF-E2, NRF1/2/3, Bach1/2 :

2/3 Nterm = **TAD**

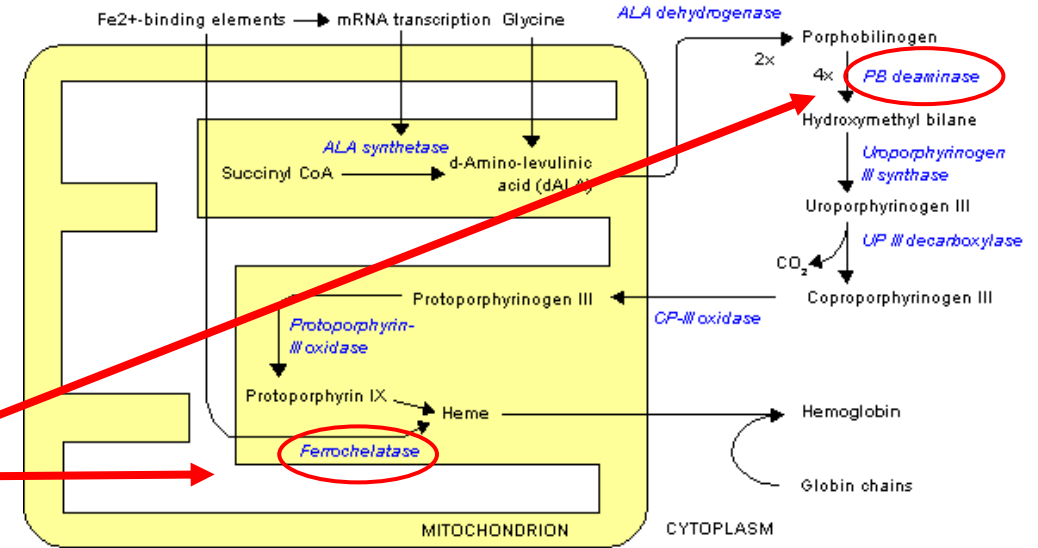
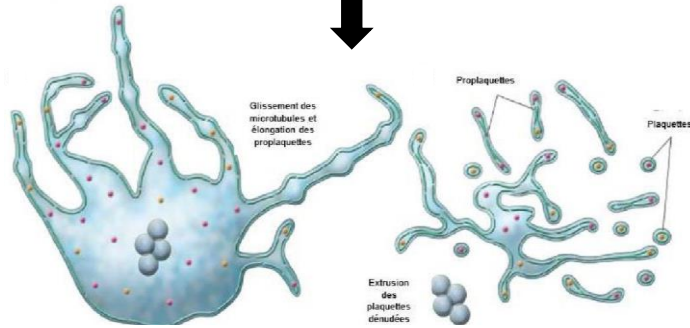
Homodimères sMAF2 : inhibiteur transcriptionnel

Hétérodimères : FT, compétition avec les FT AP1 (*Fos-Jun*)

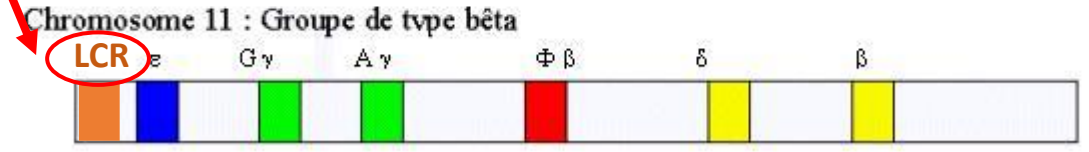
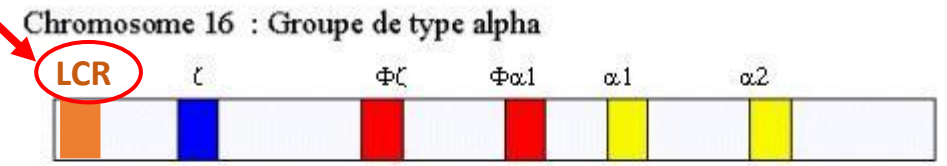


TAL1
GATA2

NF-E2
(p45 + p18)



SYNTHÈSE de l'HEME



LOCI GLOBINE

ANDREWS N, Ped Res1994

MUTSCHLER M et al., BJH 2009

MOTOASHI H et al., MCB 2011

SIEGWART Lc et al., Exp Heamatol 2020

Mégacaryopoïèse :

défaut de NF-E2-> thrombocytopénie sévère, **défaut de maturation tardive** : maturation cytoplasmique,

↘ proplaquettes

Mais **phase précoce** (endomitose, ↗ vol. cytoplasmique) **NORMALE**

SHIVADSANI RA et al., Cell 1995 ONODERA K et al., EMBO J 2000 FONCK E et al, Exp Hematol 2008 MOTOASHI H et al., Mol Cell Biol 2011

Erythropoïèse : favorise la prolifération érythrocytaire

- culture de progéniteurs érythroïdes **surexpression de NF-E2** (x 2 à 40) dans PV / Erythrocytose 2^{aire}
(40 PV, 12 Erythrocytoses 2^{aire})¹

- expression ectopique de NF-E2 dans monoblastes -> **reprogrammation** en cel. érythrocytaires et mégacaryocytaires²

- surexpression NF-E2 -> formation de colonies en absence d'EPO : **pousse endogène**²

- surexpression de NF-E2 retarde le passage des précurseurs érythroïdes du compartiment prolifératif (BFU-E) au compartiment de maturation/différenciation (CFU-E) => ↗ **PROLIFERATION**⁴

- souris transgénique avec surexpression NF-E2 : phénotype **SMP**, pousse endogène et **acutisation en LAM**³

1 - GOERTTLER PS et al., BJH 2005 2 - SAYER MS et al., JBC 2000

3 - KAUFMANN KB et al., JExpMed 2012

4 - MUTSCHLER M et al., BJH 2009

4 études cliniques sur les SMP :

Etude	1	2	3	4
TE	/	1,2%	3,9%	3,6%
PV	2,1%	4,5%	8,7%	7,3%
MFP	2,6%	2,9%	4,1%	5,3%
N total	456	2040	631	707

% : Fréquence des NF-E2 mutés

JUTZI¹ :

TE 26%, PV 31%, MFP 42%

7 mutants (*fs*) / 8 patients1 – **acquis et hétérozygotes/monoallélique** (*testé / colonies*),

2 – aucune « analyse clinique », que du fonctionnel sur les mutations

GRINFELD² :

Majorité de TE (1321, 64%), seulement 356 PV (17%) et 309 MFP (15%), non orienté sur NF-E2,

majorité de *fs*

1 – NF-E2 peut apparaître en cours de progression

2 – **progression vers MF** ($RR > 2$), ne ressort pas en progression vers LAM (**Biais de recrutement ?**)GUGLIELMELLI³ :

TE 40%, PV 20%, MFP 38%

50% de *fs*, 34% de substitution, 17% ins/del in frame1 - Tous **hétérozygotes/monoallélique**

2 – Aucune corrélation : NFS, OS ou LFS

Etude	1	2	3	4
TE	/	1,2%	3,9%	3,6%
PV	2,1%	4,5%	8,7%	7,3%
MFP	2,6%	2,9%	4,1%	5,3%
N total	456	2040	631	707

% : Fréquence des NF-E2 mutés

MARCAULT⁴ : TE 46%, PV 33%, MFP 16%

Apparition possible en cours d'évolution, comme GRINFELD²

fs 46%, substitution 34%, ins/del in frame 17%

NFS : **peu de différence** entre NF-E2 mutées et non mutées

TE (uniquement) :

Ht	Mutée 50%	non mutée 42%	(pas de différence pour les PV)
----	--------------	------------------	---------------------------------

Accdt thrombo - hémorragique : **PAS de différence** entre NF-E2 mutées et non mutées

Réponse thérapeutique:

1 – apparition en cours d'étude :

2 – en fin d'étude

39% ne répondent plus à leur traitement

- **nombre de lignes plus élevé**

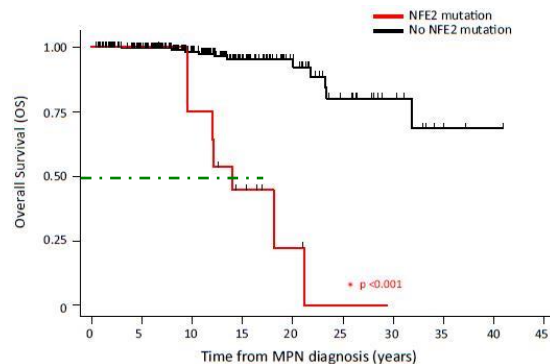
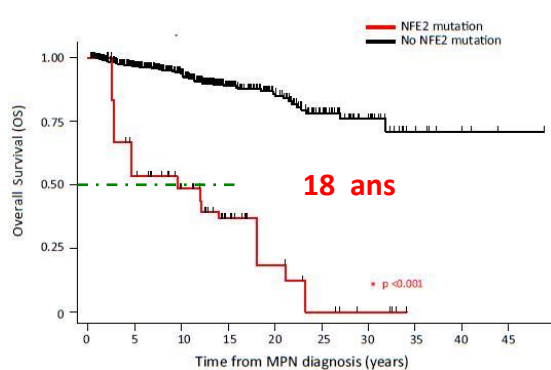
- **taux de réponse hématologique moindre**

(p 0,0016)

(p 0,026)

MARCAULT⁴ : TE 46%, PV 33%, MFP 16%

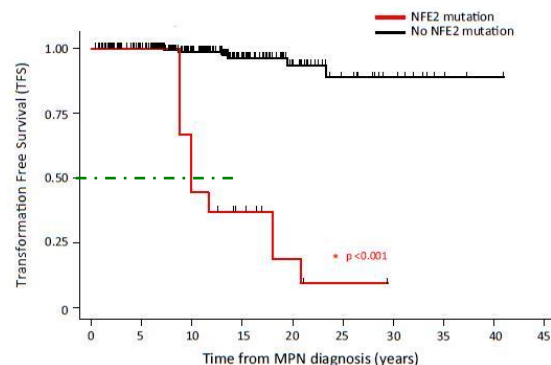
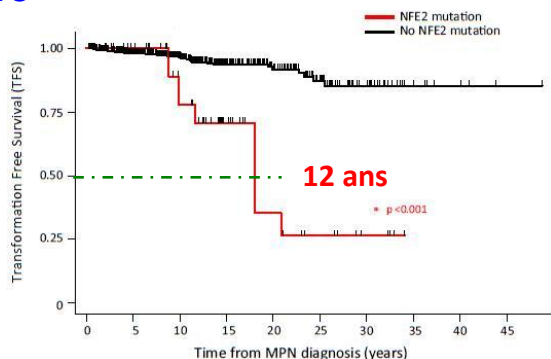
OS



SMP globaux (an. multivariée)

RR	OS	TFS
NF-E2m	8,2	10,3
SMD/SMP	5,7	/
MFP	3,7	6,4
SMPu	3,4	/
Mut HMR	2,1	2,51

LFS / TFS



PV (an. univariée)

RR	OS	TFS
NF-E2m	16,2	27,7
TP53	3,7	/
Mut HMR	2,7	/

SMP

PV

Durée médiane entre apparition de NF-E2 mutée et transformation : **25,2 mois**

Seules les PV ont transformé (MFP ???)

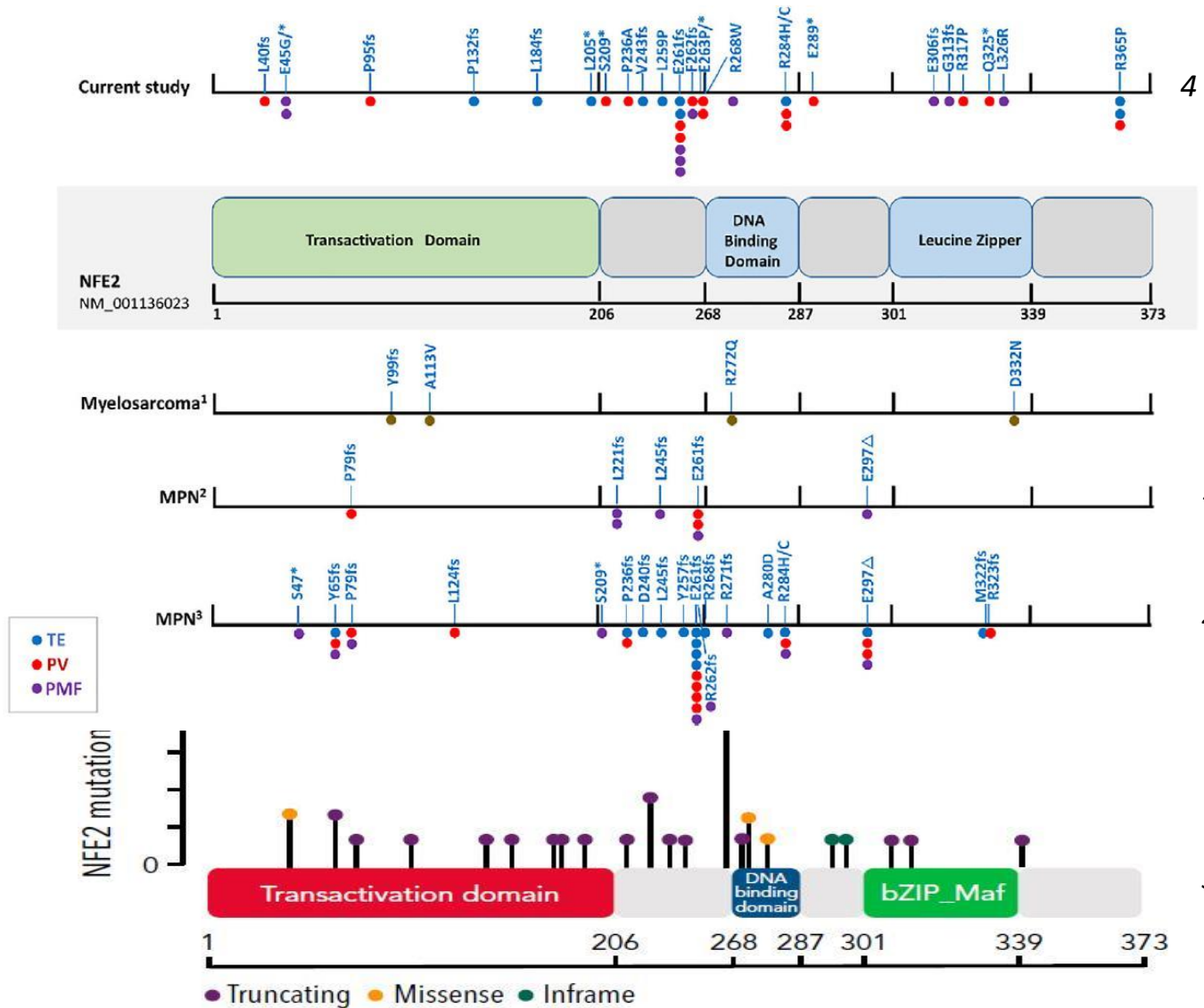
JUTZI : **LAM tout venant**

749 LAM (tt type ou AREB avec IPSS > 4,5)

24 LAM avec mutation NF-E2, soit **3,2%**

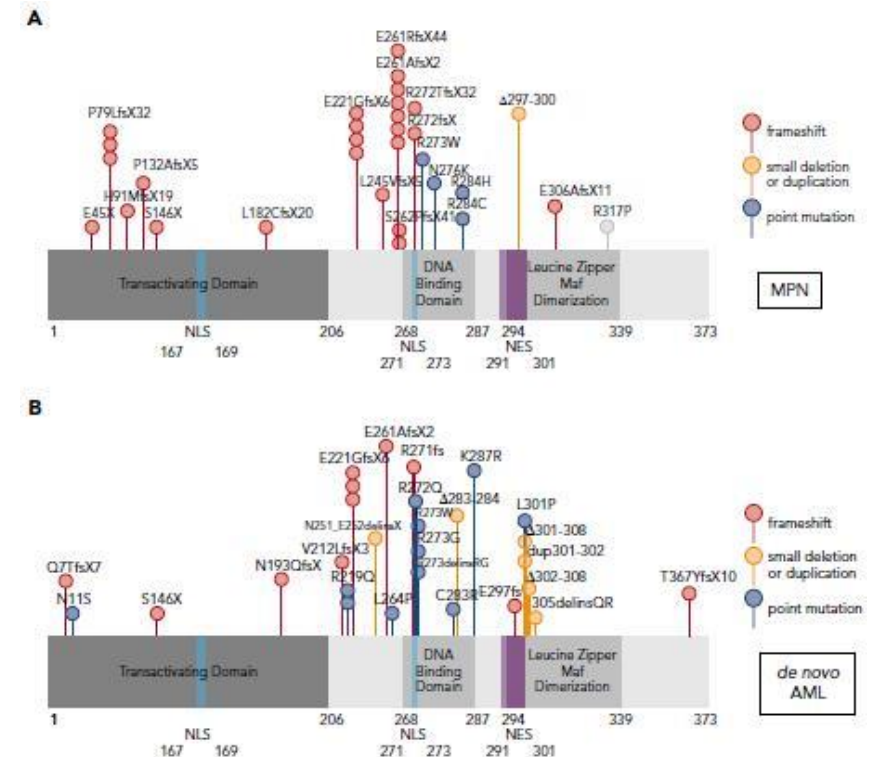
Hétérozygotes

Pas d'analyse de corrélation tentée : effectif trop faible



2/3 des mutants sont situés avant DBD

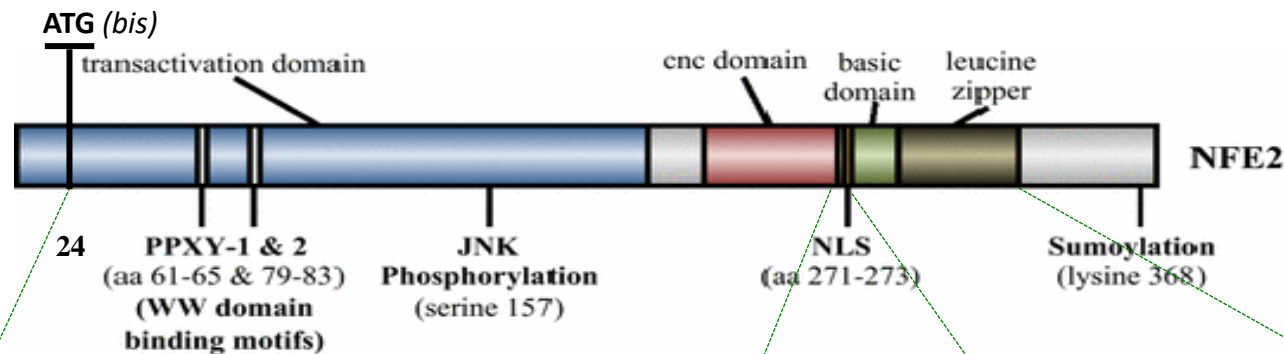
Majorité entre TAD et DBD



1 - JUTZI JS et al., J Exp Med 2013 2 - GRINFELD J et al. NEJM 2018 3 - JUTZI JS et al., Blood 2019

4 - GUGLIEMELLI P et al., AJH 2019

5 - MARCAULT C et al. Blood 2021



1	Mutant TAD	Activateur / I		Inhibiteur / II		Activité NF-E2
	+	- / Ib	+ / Ia	+ / IIa	- / IIb	Liaison au DNA
	Substitutions (dans TAD) ?	fs après Met24	206 – 270 Entre TAD et NLS fs avant Met24	Perte de NLS	Perte du DBD Perte du LZ	

Ib² :

Incapable de lier l'ADN (DBD⁻) ou de former un hétérodimère (L-ZIP⁻) => **non transcritivateur** (reporter, β globine)

Mais monoallélique/hétérozygote permet **SUREXPRESSIION** de l'allèle WT **p45 NF-E2**

par double effet :
 - **surexpression du mRNA WT** (x par 2,5)
 - **stabilisation de la protéine p45 WT** (T_{1/2} WT : 1,35h → 2,23h (x par 1,65))

1 -JUTZI JS et al., J Exp Med 2013 2- JUTZI JS et al., Blood 2019

- ✓ **Effet prolifératif puissant** (*idem* à V617F)
- ✓ **Rôle pronostique sur PV, SMP : OS et LFS**
- ✓ **1^{er} « HMR » dans la PV**
 - Ne révolutionne pas la PEC de la PV : prévention des accidents thrombo-hémorragiques (Ht)!
 - **Définit un groupe de PV avec évolution plus rapide vers une acutisation**
 - ressemblance n'est pas « *evidence* », mais **Fqce mut NF-E2 4 – 8%** **Transformation 5 – 7%**
 - Durée **médiane de transformation 2 ans**
- ✓ **Peut survenir d'emblée ou au cours du suivi**
- ✓ A rechercher lors **de perte de réponse hématologique / efficacité du traitement**

Merci pour votre attention