

## L'utilité du facteur d'épissage SRSF1 dans le grading des tumeurs gliales: Une méta-analyse

### The utility of splicing factor SRSF1 in gliomas grading: A meta-analysis

Mona Mlika<sup>1,2</sup>, Mohamed Majdi Zorgati<sup>3</sup>, Aymen Makhlouf<sup>1</sup>, Faouzi Mezni<sup>2</sup>

1. Service de Pathology. Centre de Traumatologie et de des grands brûlés. Ben Arous. Tunis. Tunisie
2. Université Tunis El Manar. Faculté de Médecine de Tunis. Tunisia
3. Service de Biologie. Hôpital Militaire. Doha. Qatar

#### RÉSUMÉ

**Introduction:** Le grading des tumeurs gliales est basé sur des critères morphologiques et parfois moléculaires. De nombreux marqueurs ont été évalués afin de grader les tumeurs gliales sans réel consensus. Certains auteurs ont rapporté que le SRSF1, en tant que facteur d'épissage, présente une expression corrélée aux grades tumoraux.

**Objectif:** Dans cette étude, nous avons cherché à évaluer l'utilité de SRSF1 dans le grading des gliomes en fonction de son expression en immunohistochimie.

**Méthodes:** Les auteurs ont réalisé une méta-analyse selon les recommandations PRISMA sur une période de 10 ans (2013-2023). Le logiciel Meta-Disc 5.4 (version libre) a été utilisé. Les tests statistiques Q et I<sup>2</sup> ont été utilisés pour explorer l'hétérogénéité des études. Une méta-régression a été réalisée en cas d'hétérogénéité significative. Le biais de publication a été évalué à l'aide du test Funnel Plot et du test de Egger (version gratuite JASP).

**Résultats:** Selon les critères d'inclusion, 4 articles ont été inclus parmi 193 articles. La SEN, la SPE et le DOR combinés représentaient respectivement 0,592, 0,565 et 1,852. L'aire sous la courbe a été estimée à 0,558, ce qui suggère une mauvaise précision diagnostique. L'hétérogénéité des SEN et SPE pondérées était statistiquement significative. L'analyse par méta-régression axée sur la technique utilisée, les clones, la dilution des anticorps primaires et la technique d'interprétation n'a révélé aucune covariable ( $p > 0,05$ ).

**Conclusion:** Même si cette méta-analyse a mis en évidence l'absence d'une véritable utilité diagnostique du SRSF1 dans le grading des tumeurs gliales, l'hétérogénéité mise en évidence renforce le besoin d'études prospectives réalisées selon les critères de qualité pour les tests diagnostiques.

**Mots clés:** Anticorps SRSF1, tumeurs gliales, Organisation Mondiale de la Santé, facteurs d'épissage.

#### ABSTRACT

**Introduction:** The grading of glial tumors is based on morphological and sometimes on molecular features. Many markers have been assessed in order to grade the glial tumours without a real consensus. Some authors reported that SRSF1, a splicing factor, presents an expression correlated to the tumours grades.

**Aim:** In this study, we aimed to assess the utility of the SRSF1 into the grading of gliomas based on its immunohistochemical expression.

**Methods:** The authors conducted a meta-analysis under the PRISMA guidelines during a 10-year-period (2013-2023). The Meta-Disc software 5.4 (free version) was used. Q test and I<sup>2</sup> statistics were carried out to explore the heterogeneity among studies. Meta-regression was performed in case of significant heterogeneity. Publication bias was assessed using the funnel plot test and the Egger's test (free version JASP).

**Results:** According to the inclusion criteria, 4 studies from 193 articles were included. The pooled SEN, SPE and DOR accounted respectively for 0.592, 0.565 and 1.852. The AUC was estimated to 0.558 suggesting a bad diagnostic accuracy. The heterogeneity in the pooled SEN and SPE was statistically significant. The meta-regression analysis focusing on the technique used, the clones, the dilution, the interpretation technique revealed no covariate factors ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion:** Even if this meta-analysis highlighted the absence of a real diagnostic utility of the SRSF1 in grading the glial tumours, the heterogeneity revealed reinforces the need for more prospective studies performed according to the quality assessment criteria.

**Key words:** SRSF1 antibody, glial tumours, World Health Organization, splicing factors.

#### Correspondance

Mona Mlika

Service de Pathology. Centre de Traumatologie et de des grands brûlés. Ben Arous. Tunis. Tunisie

Email: mouna.mlika@fmt.utm.tn

## INTRODUCTION

En 2021, une nouvelle classification des tumeurs nerveuses a été publiée (1,2). Cette classification a succédé à la classification de 2016. La nouvelle classification visait à harmoniser la classification et le grading des tumeurs nerveuses

En contradiction avec ce qui a été observé dans les classifications précédentes de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), où chaque entité était associée à un grade, dans la classification OMS 2021, un même type de tumeur peut être associé à des grades différents. Par exemple, un astrocytome, IDH muté pourrait être classé en grade 2, 3 ou 4 et un oligodendrogliome IDH-muté et 1p/19q co-déléteé pourrait être classé comme grade 2 ou 3 (1). Le grading des gliomes est long et laborieux et peut être difficile pour les pathologistes, en particulier dans les prélèvements biopsiques, non représentatifs. Certains marqueurs et même des systèmes intégrant l'intelligence artificielle ont été évalués pour grader les gliomes afin de surseoir aux efforts des pathologistes sans un véritable consensus (3-11). Récemment, le facteur d'épissage Serine et Arginine Rich Splicing Factor (SRSF1) a été signalé comme un marqueur utile dans le diagnostic et le grading des gliomes.

Notre question de recherche portait sur l'expression de SRSF1 dans les gliomes de différents grades en mettant l'accent sur son niveau d'expression protéique et en utilisant des techniques immunohistochimiques. En effet, l'expression de SRSF1 peut être évaluée au niveau de l'ARN ou de la protéine. L'immunohistochimie est une technique de routine dans les laboratoires de pathologie qui évalue l'expression de différents gènes au niveau des protéines.

Dans ce manuscrit, notre objectif était d'évaluer l'apport de l'expression de SRSF1 en immunohistochimie dans le grading des gliomes de l'adulte.

## MÉTHODES

### Sources des données et recherche bibliographique

Cette méta-analyse a été effectuée conformément aux recommandations PRISMA (12). Les bases de données PubMed, Embase et Cochrane ont fait l'objet d'une recherche exhaustive au cours d'une période de 10 ans, de 2013 à 2023, avec une limitation aux langues française et anglaise. Les termes utilisés pour la recherche de titres médicaux (MeSH) pour la recherche documentaire comprennent : SRSF1 OU Facteurs d'épissage OU protéines de liaison OU protéines de liaison d'épissage ET diagnostic OU sensibilité OU spécificité OU courbe ROC ET immunohistochimie ET gliomes OU tumeurs nerveuses OU gliomes adultes OU gliomagénèse. La liste des références des articles éligibles a également fait l'objet d'une recherche indépendante pour obtenir d'autres sources précieuses. Selon les critères d'inclusion, les titres et les résumés de toutes les publications récupérées ont été examinés et jugés.

### Critères de sélection des différentes études

Pour être inclus dans cette méta-analyse, les articles devaient répondre à tous les critères suivants : Les articles étaient des articles originaux constitués d'études de cohorte ou d'études cas-témoins, les articles évaluaient la valeur diagnostique du facteur d'épissage SRSF1 en immunohistochimie avec mention des témoins internes et externes utilisés afin de valider la technique, le grading des différents gliomes a été confirmé par le test de référence qui est l'examen microscopique effectué sur des prélèvements tissulaires et les articles ont fourni des données suffisantes (vrai négatif (TN), vrai positif (TP), faux négatif (FN) et faux positif (FP)). Les principaux critères d'exclusion étaient les suivants : études sans test de référence (Le test de référence étant le grading basé sur l'examen microscopique morphologique), études sans résultats détaillés sur l'expression immunohistochimique de SRSF1, études publiées avant 2013 (Puisque les études évaluant SRSF1 ont été publiées à partir de 2013), rapports techniques, rapports de cas, commentaires ou lettres contenant des données invalides. Les études avec des données en double signalées dans d'autres études et revues n'ont pas été incluses.

### Extraction des données et évaluation de la qualité

Deux chercheurs ont examiné de manière indépendante tous les articles et les données des articles sélectionnés : le nom du premier auteur, l'année de publication, les diagnostics des différentes tumeurs incluses (Le sous-type microscopique), Le clone utilisé pour la technique immunohistochimique, la dilution, la technique immunohistochimique utilisée, les témoins internes et externes utilisés, l'interprétation des résultats immunohistochimiques, les cas TP, FP, TN, FN et les informations d'évaluation de la qualité.

L'évaluation de la qualité a été basée sur l'évaluation révisée de la qualité du diagnostic et sur les critères des études de précision 2 (QUADAS-2) (13). Les éléments les plus pertinents ont été choisis pour être évalués et deux évaluateurs (MM, MMZ) ont utilisé la liste de contrôle de la qualité de l'évaluation (tableau 1).

Tout désaccord a été résolu par la discussion et le consensus lors de réunions programmées à cet effet. Au cours de ces réunions, chaque évaluateur a argumenté son avis en utilisant les preuves à sa disposition. Les articles inclus ont été évalués en tenant compte des quatre domaines clés suivants : la sélection des patients, le test d'index, la norme de référence et le flux et le calendrier. La qualité de l'étude a été évaluée à l'aide de la liste QUADAS, chaque élément ayant obtenu la note de 1 pour oui, -1 pour non et 0 pour non précisé. Les éléments de sélection des patients étaient axés sur la représentativité des patients qui ont reçu le test et la justification des retraits (score maximum = 2), le domaine de flux et de synchronisation était axé sur la période entre la norme de référence et le test d'index (score maximum = 1), le domaine standard de référence axé sur la capacité du test de référence à classer la condition cible, l'utilisation du test de référence pour tous les patients, quel que soit le

Tableau 1. Evaluation de la qualité des articles inclus.

	Sélection des patients		Temps	Test de référence			Test index			Score total		
	Est-ce que les patients inclus sont représentatifs des patients qui reçoivent le test en pratique?	Est-ce que les exclusions étaient justifiées?	Est-ce que la période de temps entre le test de référence et le test index était assez courte pour ne pas interférer avec la condition analysée par les 2 tests?	Est-ce que le test de référence est adapté à la condition analysée?	Est-ce que les patients ont reçu le même test de référence indépendamment du test index?	Est-ce que le test de référence est indépendant du test index?	Est-ce que les résultats du test de référence ont été interprétés indépendamment du test index?	Est-ce que tous les patients ont eu le test de référence?	Est-ce que les résultats du test index ont été interprétés en fonction du test de référence?	Est-ce que les données cliniques disponibles ininterprétables pour le test sont toujours disponibles en routine?	Est-ce que les résultats ininterprétables ont été expliqués?	score
Broggi G 2021 (15)	1	-1	0	1	1	1	1	1	0	1	-1	5
Zhou X 2019 (7)	1	-1	0	1	1	1	1	1	0	1	-1	5
Ye LJ 2023 (14)	1	-1	0	1	1	1	1	1	0	1	-1	5
Fu Y 2013 (23)	-1	-1	0	1	1	1	1	1	0	1	-1	5

test de l'indice, l'indépendance entre le test de référence et le test de l'indice (score maximal =4) et le domaine du test index axé sur la condition d'interprétation du test index et les détails sur les résultats non concluants (score maximum =4). Selon les éléments de qualité choisis dans la liste de contrôle QUADAS, la note maximale était de 11.

### Analyse statistique

Nous avons utilisé le logiciel Meta-Disc 5.4 (version gratuite) (<https://meta-disc.software.informer.com/1.4/>) pour réaliser cette méta-analyse. La sensibilité pondérée (SEN) (TP/TP+FN), la spécificité (SPE) (TN/TN+FP), le rapport de vraisemblance négatif (NLR), le rapport de vraisemblance positif (PLR) et l'odds ratio diagnostique (DOR) avec les intervalles de confiance de 95 % ont été calculés.

En même temps, nous avons construit la courbe ROC (SROC) et calculé l'aire sous la courbe SROC en fonction des SEN et SPE de chaque étude.

### Effet de seuil

Un effet de seuil a été évalué en utilisant le modèle de Moses avec le calcul du coefficient de corrélation de Spearman.

### Hétérogénéité

Les tests Q et I<sup>2</sup> ont été réalisés pour explorer l'hétérogénéité des études. La valeur P <0,1 pour le test q ou la valeur I<sup>2</sup> >50 % représentait une hétérogénéité importante entre les études. Un modèle à effet aléatoire a été utilisé si une hétérogénéité significative existait (valeur I<sup>2</sup> > 50 % ou P < 0,1), sinon un modèle à effet fixe a été choisi. Sur la base des caractéristiques des articles inclus, une analyse par méta-régression a été effectuée pour explorer les sources d'hétérogénéité si nécessaire.

### Biais de publication

Le biais de publication a été évalué à l'aide du test de tracé en entonnoir (Funnel Plot) et du test de Egger (version gratuite JASP). Dans un graphique en entonnoir, le poids de chaque étude, la taille de l'échantillon ou l'inverse de la variance est comparé à la taille de son effet de traitement dans une méta-analyse. Ce tracé doit avoir la forme d'un entonnoir inversé s'il n'y a pas de biais de publication. Le test d'Egger effectue une analyse de régression pondérée des estimations de la taille de l'effet sur leurs mesures de précision. Une ordonnée significative (une ordonnée avec p < 0,05 ; c'est-à-dire statistiquement significatif) suggère un biais de publication.

## RÉSULTATS

### Caractéristiques des études

Un total de 193 articles ont été identifiés en fonction de la stratégie de recherche adoptée et ont été extraits de PubMed, MEDLINE et de la base de données Cochrane (figure 1). Après avoir examiné les titres et les résumés, supprimé les critiques, les lettres, les études non anglaises, non humaines et les articles non liés, 11 articles en texte intégral ont été obtenus. En raison de l'absence du test de référence, de l'évaluation des performances pronostiques ou thérapeutiques seulement ou de données incomplètes pour réévaluer la sensibilité et la spécificité, quatre articles en texte intégral ont été inclus. Après la sélection des références, aucune étude supplémentaire n'a été incluse. Enfin, 4 articles ont été inclus impliquant 616 participants. Les caractéristiques générales des différentes études incluses sont présentées dans le tableau 2. Trois études ont évalué des participants asiatiques et une étude incluait des participants de race

blanche. Le test de référence consistait en un classement basé sur les caractéristiques microscopiques et effectué sur les tissus.

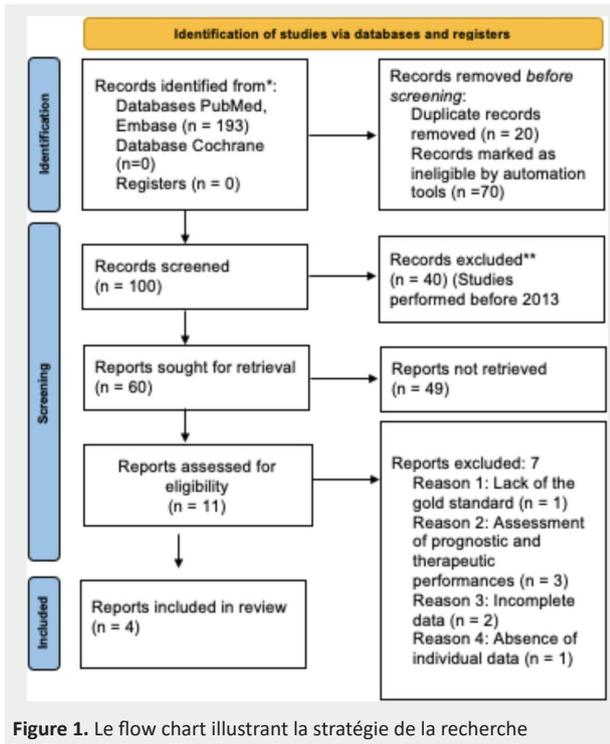


Figure 1. Le flow chart illustrant la stratégie de la recherche

Trois études comprenaient des échantillons tumoraux, y compris des tumeurs gliales. Dans une étude, les auteurs ont évalué l'expression de SRSF1 dans les tumeurs gliales et les tissus cérébraux non tumoraux. Dans une étude, les auteurs ont évalué l'expression de SRSF1 dans les glioblastomes et dans d'autres sous-types de tumeurs, y compris les adénocarcinomes du côlon, les carcinomes squameux et les mélanomes.

Les détails concernant les techniques immunohistochimiques (principes, clones et taux de dilution) figurent dans le tableau 2. Afin d'évaluer l'expression de SRSF1, 3 études ont utilisé le score d'immunoréactivité et 1 étude a utilisé une analyse semi-quantitative. Le score immunoréactif (IRS) a été calculé en multipliant l'intensité de coloration par le pourcentage de cellules positives, car l'intensité de coloration a été évaluée comme suit : négatif (0), faible coloration (1), coloration modérée (2) et forte coloration (3). Le pourcentage de cellules positives a été évalué comme suit : 0 (<5%), 1 (5-30%), 2 (31-50%), 3 (51-75%) et 4 (>75%). Les expressions faible et élevée de SRSF1 ont été définies comme IRS <6 et IRS ≥6, respectivement (3).

Tableau 2. Les caractéristiques générales des différentes études incluses

Auteurs	Types d'études	Techniques d'immunohistochimie	Clones utilisés	Dilution	Scoring	VP	FP	FN	VN	QUADAS	Sous-types inclus
Broggi G 2021 (15)	cas contrôle	Streptavidine-Biotine	anti-SRSF1 monoclonal de souris (Santa Cruz Biotechnology, sc-33652	1:50	Score d'immunoréactivité (Seuil=6)	41	21	9	30	5	Glioblastome (42), oligodendrogliome (21), ependymome (15), astrocytome pilocytique (15), astrocytome sub-épendymaire à cellules géantes (5), xanthoastrocytome pléomorphe (4)
Zhou X 2019 (7)	cas contrôle	Streptavidine-Biotine	anti-SRSF1 monoclonal de souris (Santa Cruz Biotechnology, sc-33652	1:50	Score d'immunoréactivité (Seuil=6)	60	0	20	40	5	Gliomes astrocytaires (120) et tissu nerveux non tumoral (20)
Ye LJ 2023 (14)	cas contrôle	Pas indiquée	anti-SRSF1 polyclonal de lapin (Santa-Cruz)	1:300	Score d'immunoréactivité (Seuil=6)	65	20	69	70	5	Gliomes (294)
Fu Y 2013 (23)	cas contrôle	Pas indiquée	anti-SRSF1 monoclonal (Invitrogen 325600)	1:10	Analyse semi- quantitative	18	52	2	8	5	Glioblastomes (20), Adénocarcinomes coliques (20), Carcinomes épidermoïdes (20), mélanomes (20)

### Évaluation de la qualité

Le logiciel Meta-disc 5.4 a été utilisé pour analyser les données par 2 rédacteurs. Différents éléments liés à 4 domaines (sélection du patient, test de référence, test d'index, flux et temps) ont été extraits du QUADAS-2 et ont été utilisés pour effectuer l'évaluation de la qualité des études éligibles. Le score maximum était de 11. Le score moyen des différentes études incluses représentait 5. Les scores moyens attribués respectivement au

domaine de sélection du patient, au domaine de flux et de synchronisation, au domaine de l'étalon de référence et au domaine de test de l'indice représentaient 0/2 (SD = 0,0), 0/1 (SD = 0,0), 4/4 (SD = 0,0) et 1/4 (ET = 0,0). Les scores moyens de qualité sont importants à analyser vu leur implication dans la validité des résultats groupés de cette méta-analyse.

### Performance diagnostique

Le coefficient de corrélation de Spearman était de -0,2 (p=0,8), ce qui suggère que les effets du seuil n'étaient pas statistiquement significatifs. L'hétérogénéité dans le SEN groupé (I2=81,5%, P=0,001) et le SPE (I2=97,9%, P=0,000) était statistiquement significative. Par conséquent, l'effet combiné a été analysé par un modèle d'effets aléatoires. Les indices ont été présentés comme suit : SEN et SPE regroupés étaient de 0,592 (IC à 95% : 0,535-0,647) et 0,565 (IC à 95% : 0,496-0,798), PLR et NLR regroupés étaient de 3,672 (IC à 95% : 3,333-4,046) et 0,299 (IC à 95% : 0,273-0,633) et DOR regroupés représentaient 1,852

(IC à 95% : 0,241-14,207). En outre, il a été montré que la courbe de la caractéristique de l'opérateur récepteur de résumé (sROC) évaluait la précision du diagnostic et que l'ASC était de 0,558, ce qui suggère que SRSF1 n'est pas suffisamment précis pour classer les tumeurs gliales (figure 2). Le tableau 3 illustre les détails des différents paramètres de diagnostic. Pour évaluer les différentes sources d'hétérogénéité, nous avons effectué une série d'analyses incluant la technique de détection, le clone utilisé, la dilution et la technique de notation.

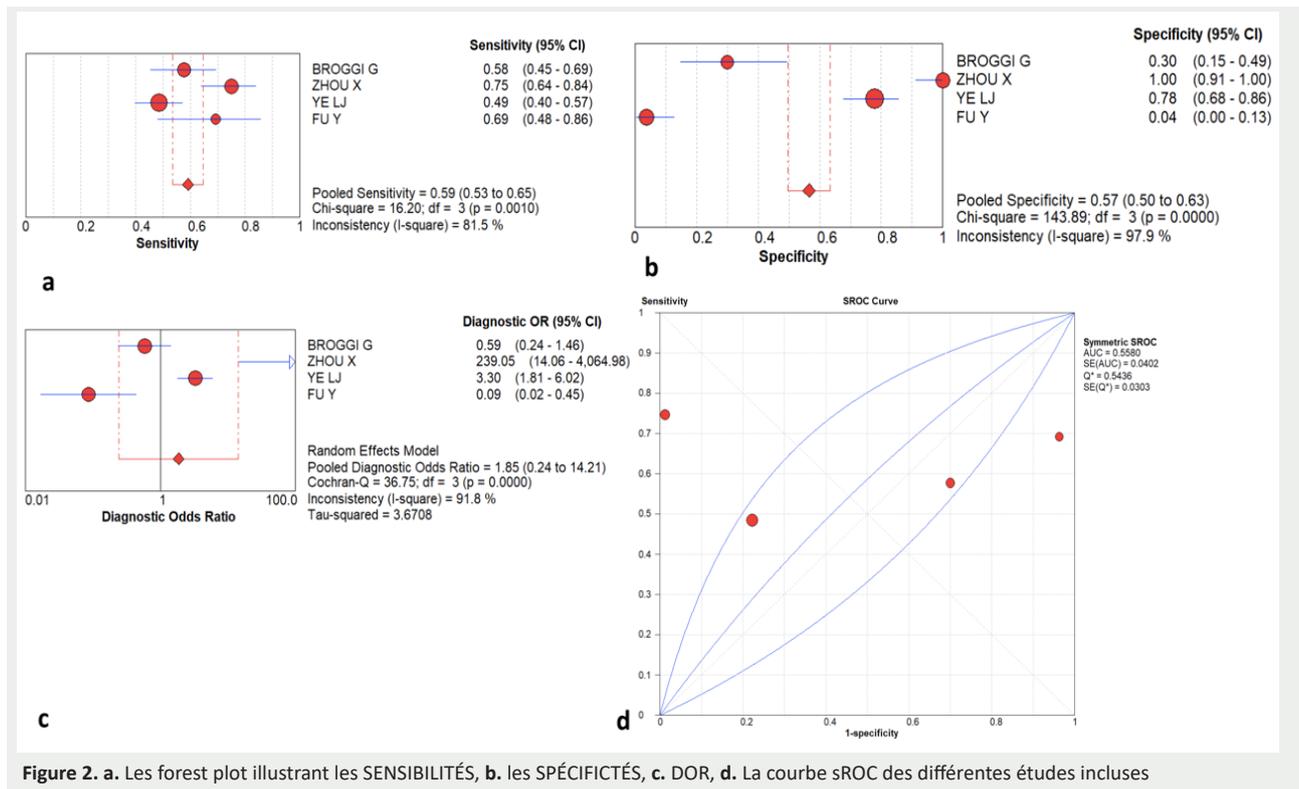


Figure 2. a. Les forest plot illustrant les SENSIBILITÉS, b. les SPÉCIFICITÉS, c. DOR, d. La courbe sROC des différentes études incluses

Tableau 3. Les différents paramètres diagnostiques: SEN, SPE, PLR, NLR, DOR des différentes études incluses

	SEN	SPE	PLR	NLR	DOR
Broggi G (15)	- 0,577 - 95%CI= [0,454-0,694]	- 0,300 - 95%CI= [0,147-0,494]	- 0,825 - 95%CI= [0,607-1,122]	- 1,408 - 95%CI= [0,765-2,593]	- 0,586 - 95%CI= [0,235-1,458]
Zhou X (7)	- 0,750 - 95%CI= [0,641-0,840]	- 1,000 - 95%CI= [0,912-1,000]	- 61,247 - 95%CI= [3,885-965,54]	- 0,256 - 95%CI= [0,176-0,373]	- 239,05 - 95%CI= [14,058-4065,0]
Ye LJ (14)	- 0,485 - 95%CI= [0,398-0,573]	- 0,778 - 95%CI= [0,678-0,859]	- 2,183 - 95%CI= [1,428-3,336]	- 0,662 - 95%CI= [0,543-0,807]	- 3,297 - 95%CI= [1,807-6,016]
Fu Y (23)	- 0,692 - 95%CI= [0,482-0,857]	- 0,037 - 95%CI= [0,005-0,127]	- 0,719 - 95%CI= [0,553-0,934]	- 8,308 - 95%CI= [1,896-36,392]	- 0,087 - 95%CI= [0,017-0,446]
	<b>Performances pondérées</b>				
	- 0,592 - 95%CI= [0,535-0,647] - Heterogeneity chi-squared = 16,2 (d.f.= 3) - p = 0,001 - Inconsistency (I-square) = 81,5 %	- 0,565 - 95%CI= [0,496-0,633] - Heterogeneity chi-squared = 143,89 (d.f.= 3) - p = 0,000 - Inconsistency (I-square) = 97,9 %	- 1.564 - 95%CI= [0.582-0,4.208] - Heterogeneity chi-squared = 63,36 (d.f.= 3) - p = 0,000 - Inconsistency (I-square) = 95,3 %	- 0,917 - 95%CI= [0,392-2,143] - Heterogeneity chi-squared = 41,07 (d.f.= 3) - p = 0,000 - Inconsistency (I-square) = 92,7 %	- 1,852 - 95%CI= [0,241-14,207] - Heterogeneity chi-squared = 36,75 (d.f.= 3) - p = 0,000 - Inconsistency (I-square) = 91,8 %

### Analyse de méta-régression et biais de publication

Nous avons effectué une analyse de méta-régression pour évaluer l'hétérogénéité potentielle due à la technique de détection, le clone utilisé en immunohistochimie, la dilution utilisée et la technique de notation pour l'interprétation de l'expression SRSF1. L'analyse statistique a révélé que les facteurs évalués n'ont pas influé sur le NES et le SPE. Le tableau 4 illustre ces différentes constatations.

Le test d'asymétrie du diagramme en entonnoir a été utilisé pour effectuer l'analyse du biais de publication qui a montré un diagramme en entonnoir symétrique, ce qui signifie que la publication potentielle n'existait pas (test d' Egger  $P=0,341$ ).

**Tableau 4.** Les différentes variables analysées dans le cadre de la méta-régression

Variable	Standard Error	P value
Technique	0.78	0.4
Clone	0.78	0.408
Dilution	0.78	0.408
Système de scoring	2.6655	0.6

## DISCUSSION

Dans notre étude, les caractéristiques diagnostiques de SRSF1 incluant la sensibilité, la spécificité, le PLR, le NLR et le DOR ont représenté respectivement 0,592, 0,565, 3,672, 0,299 et 1,852 mettant en évidence l'impact diagnostique relativement faible de SRSF1 dans le classement des tumeurs gliales. En outre, la zone sous courbe représentait 0,558.

L'intérêt apporté au marqueur SRSF1 est justifié par son rôle important dans le mécanisme d'épissage. La dérégulation des machines d'épissage a été rapportée dans la promotion de la gliomagenèse. Le processus d'épissage est un mécanisme hautement coordonné régulé et réalisé par les composants du spliceosome et les facteurs d'épissage, les éléments de séquence introniques et exoniques et les voies de signalisation temporelles et spatiales pour contrôler l'expression des gènes (5–8). De nombreux auteurs ont souligné que la machinerie cellulaire contrôlant le processus d'épissage (spliceosome) était altérée dans les tumeurs nerveuses, induisant des événements d'épissage oncogènes associés à la progression et à l'agressivité de la tumeur (9). Le spliceosome se compose d'une protéine complexe avec de multiples sous-unités, qui agissent d'une manière coordonnée et séquentielle pour développer son action. Il se compose d'un noyau principal composé de cinq petites ribonucléo-protéines nucléaires (SNRNPs), qui est assisté par un grand nombre de protéines de noyaux auxiliaires et les facteurs d'épissage (6), qui coopèrent dans la reconnaissance précise de la multitude d'introns de cible [5]. Fuentes Fayos AC, et al. ont signalé que les niveaux d'expression des composants de la machine d'épissage (composants spliceosome et facteurs d'épissage) étaient plus sur-exprimés dans les gliomes de haut grade que dans les cas témoins (10). De nombreux

composants ont été identifiés dans le spliceosome, y compris SRSF1, SRSF3, RBM22, PTBP1 ou RBM 3. Ces altérations génétiques ont été évaluées au niveau de l'ARNm et des protéines. Leurs actions oncogènes sont secondaires à leurs interactions avec différentes voies de la carcinogénèse, notamment les voies PI3K-AKT/ERK, PDGFRB...(10). Ces interactions peuvent être directes par la voie de la modulation de l'épissage ou indirecte en interférant avec leurs régulateurs potentiels (5). Dans une revue de la littérature, Giudice AL, et al. ont signalé que SRSF1 était lié à divers gènes et jouait un rôle dans le cycle cellulaire, la protéolyse médiée par l'ubiquitine, la réparation de l'excision nucléotidique, la voie p53, l'apoptose, la réplication de l'ADN et la dégradation de l'ARN (11).

Les covariables analysées dans notre étude, afin de justifier l'hétérogénéité observée étaient inhérents à la technique d'immunohistochimie et incluaient la technique, les clones utilisés, la dilution et la méthode de scoring ou de notation. L'analyse de méta-régression évaluant les covariables sus-citées n'a pas mis en évidence une implication de ces facteurs dans l'hétérogénéité observée. D'autres facteurs pourraient également représenter des covariables incluant les tumeurs analysées (associant ou non du tissu cérébral non tumoral) ou les étapes pré-analytiques. En fait, les étapes pré-analytiques incluant le temps ischémique peuvent influencer l'intensité de l'expression du SRSF1. Ces facteurs n'ont pas été évalués dans notre étude parce qu'ils n'étaient pas détaillés par les auteurs.

Nos résultats sont discordants avec d'autres études individuelles. Ces études précisent le rôle du SRSF1 dans le classement des gliomes mais aussi dans le diagnostic du sous-type et même dans le pronostic des tumeurs. Zhou et al. ont signalé que l'expression immunohistochimique de SRSF1 était positivement corrélée avec le grade histologique (7). Ye LJ, et al. ont signalé que l'expression de SRSF1 était corrélée au grade à l'aide de techniques d'immunohistochimie et d'hybridation génomique (14). D'autres auteurs ont rapporté que l'expression de SRSF1 était associée à l'indice de Ki-67, qui est un paramètre significatif pour le classement des gliomes (3). Le rôle diagnostique de SRSF1 a été débattu dans la littérature sans consensus. Broggi G, et al. ont rapporté une valeur diagnostique de SRSF1 avec une application potentielle de SRSF1 dans la distinction entre oligodendrogliomes et astrocytomes de grade 2 et 3 (15). Ils ont également signalé que SRSF1 ne différencie pas entre le xanthoastrocytome et l'astrocytome à cellules géantes sub-épendymaires. D'après les études immunohistochimiques, l'expression de SRSF1 n'était pas corrélée aux marqueurs moléculaires liés au gliome, y compris les mutations IDH et le statut de co-délégation 1p/19q expliquant le rôle diagnostique relatif de SRSF1.

Broggi G, et al. ont signalé que SRSF1 peut également être utilisé comme facteur pronostique chez les patients atteints de glioblastome et que l'expression de SRSF1 était également corrélée avec d'autres paramètres de malignité accrue des gliomes tels que la migration cellulaire, la densité microvasculaire et l'activation de l'autophagie (16). En outre, les auteurs n'ont signalé

aucun effet de SRSF1 sur la cascade autophagique. La cascade autophagique est un processus catabolique par lequel les cellules éliminent leurs organites et protéines endommagés (16).

Nos résultats mettent également l'accent sur les divers mécanismes d'action de SRSF1. En fait, les tumeurs gliales de haut grade sont généralement caractérisées par une prolifération endovasculaire. SRSF1 est signalé pour interférer avec la voie VEGF en plus d'autres voies oncogéniques. En fait, l'inhibition de la sérine/arginine kinase a un effet inhibiteur modéré sur la viabilité cellulaire, allant de 14 à 20 % et interférant avec de nombreuses voies, y compris la voie VEGF. Certains auteurs ont rapporté que le renversement de SRSF1 pourrait interférer avec l'épissage de VEGF d'une isoforme pro-angiogénique à anti-angiogénique et l'inhibition ultérieure de l'angiogenèse (5-7,9,17-22).

L'interférence du SRSF1 avec différentes voies oncogènes est due à ses différents rôles et mécanismes. En fait, les protéines kinases sérine/arginine jouent un rôle important dans la maturation de l'ARNm, la progression du cycle cellulaire et la réorganisation de la chromatine (23).

Les principaux substrats des protéines kinases sérine/arginine sont les facteurs d'épissage sérine/arginine et, par leur phosphorylation, les protéines kinases sérine/arginine régulent les sites d'épissage concurrents d'une molécule d'ARN spécifique (23,24). L'épissage alternatif du pré-ARNm est un processus post-transcriptionnel vital déterminant la complexité protéomique (14,25). Le fait de ne pas reconnaître avec précision les sites d'épissage peut être dû à une mutation du site d'épissage ou à une dérégulation du facteur d'épissage, ce qui entraîne la génération de variantes anormales d'ARNm codant pour des isoformes délétères contribuant à la malignité (25). Les facteurs d'épissage sérine/arginine sont bien caractérisés pour leur rôle dans l'épissage alternatif et sont composés de 1 ou 2 motifs de reconnaissance d'ARN et d'un domaine riche en sérine/arginine. Parmi ces SRSF1, le SRSF1 est un facteur d'épissage prototypique qui se lie aux amplificateurs exoniques et stimule l'épissage (14,25).

L'interférence des protéines kinases sérine/arginine avec de petits ARN interférents a été rapportée de manière variable par différents auteurs (22,26). Certains auteurs ont rapporté que la destruction de SRSF1 a eu un effet limité sur la viabilité des lignées cellulaires de gliome *in vitro*, même en combinaison avec des agents chimiothérapeutiques tels que le cisplatine et le 5-FU. L'interférence de SRSF1 avec différentes voies a été rapportée pour être conduite par différents ARN circulaires (ARN circ). L'expression des ARN circulaires a été signalée comme étant régulée différemment dans différents gliomes. CircSMARCA5 a récemment été signalé comme étant sous-régulé dans le glioblastome de grade IV de l'OMS et agit comme leurre pour le facteur d'épissage 1 (26). Yang K, et al. ont signalé que SRSF1 empêche Mir505-3p d'inhiber la prolifération des lignées de cellules tumorales neurales (25). Zhou X, et al, ont identifié MYO1B comme une cible d'épissage alternative clé pour SRSF1 [14]. MYO1B est un membre de la famille

de la myosine de classe I et est largement exprimé (5). MYO1B a été signalé pour interférer avec les voies PI3K et AKT (5).

Zhao J, et al. ont signalé que SRSF1 interfère avec JAK/STAT via Il6 et l'interférence avec miR-186-5p (17). Barbagallo et al. ont décrit le motif GAUGAA comme responsable de la liaison entre circSMARCA5 et SRSF1 et des effets connexes en aval sur les glioblastomes (6,9). Fu Y, et al. ont signalé que SRSF1 favorise la signalisation Wnt en améliorant la biosynthèse de la bêta-caténine (23).

Les principales forces de cette étude résident dans l'intérêt apporté à un nouveau marqueur immunohistochimique qui peut être facilement utilisé en routine dans le cadre du grading des gliomes de l'adulte. Par ailleurs, nos résultats ont mis également l'accent sur les divers mécanismes d'action de SRSF1. Les principales limites de cette étude sont le faible nombre d'études incluses et l'importante hétérogénéité qui n'a pas pu être expliquée par l'analyse de méta-régression. Par ailleurs, le logiciel utilisé dans notre étude ne fournit pas le  $Tau^2$ , c'est à dire la variance qui permet de calculer l'intervalle de prédiction (27, 28). L'évaluation de la qualité des études incluses a mis en évidence un score moyen atteignant 5/11. Les principaux manques de qualité concernaient le domaine de sélection des patients et le domaine de flux et de synchronisation. Ces lacunes sont davantage attribuables à l'insuffisance de la déclaration des résultats qu'aux limites réelles de la méthodologie. Les limites et les forces de notre étude tracent d'importantes perspectives d'avenir incluant la nécessité d'études complémentaires à large échantillon corrélant l'expression de ce marqueur aux facteurs pronostiques histologiques (densité microvasculaire, mitoses, nécrose), immunohistochimiques, moléculaires et évolutifs afin mieux comprendre le rôle de SRSF1 dans le grading des gliomes.

## CONCLUSION

Même si cette méta-analyse a mis en évidence que SRSF1 a une utilité limitée dans le classement des gliomes par immunohistochimie, l'hétérogénéité évaluée, qui n'a pas pu être expliquée par les covariables analysées, renforce la nécessité d'études prospectives cohérentes afin d'évaluer cette constatation.

### Disponibilité des données:

Les auteurs confirment que les données à l'appui des résultats de cette étude sont disponibles dans l'article.

### Déclaration de conflit d'intérêts:

Les auteurs déclarent qu'ils ne sont pas de conflits d'intérêts.

## REFERENCES

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro Oncol*. 2021 Aug 1;23(8):1231-51.
2. Guo X, Gu L, Li Y, Zheng Z, Chen W, Wang Y, et al. Histological and molecular glioblastoma, IDH-wildtype: a real-world landscape using the 2021 WHO classification of central nervous system tumors. *Front Oncol*. 2023;13.
3. Du P, Wu X, Liu X, Chen J, Cao A, Geng D. Establishment of a

- Prediction Model Based on Preoperative MRI Radiomics for Diffuse Astrocytic Glioma, IDH-Wildtype, with Molecular Features of Glioblastoma. *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 1;15(20).
4. Pytlarz M, Wojnicki K, Pilanc P, Kaminska B, Crimi A. Deep Learning Glioma Grading with the Tumor Microenvironment Analysis Protocol for Comprehensive Learning, Discovering, and Quantifying Microenvironmental Features. *Journal of Imaging Informatics in Medicine* [Internet]. 2024 Feb 27; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10278-024-01008-x>
  5. Zhou X, Wang R, Li X, Yu L, Hua D, Sun C, et al. Splicing factor SRSF1 promotes gliomagenesis via oncogenic splice-switching of MYO1B. *Journal of Clinical Investigation*. 2019 Feb 1;129(2):676–93.
  6. Barbagallo D, Caponnetto A, Brex D, Mirabella F, Barbagallo C, Lauretta G, et al. CircSMARCA5 regulates VEGFA mRNA splicing and angiogenesis in glioblastoma multiforme through the binding of SRSF1. *Cancers (Basel)*. 2019 Feb 1;11(2).
  7. Zhou X, Li X, Yu L, Wang R, Hua D, Shi C, et al. The RNA-binding protein SRSF1 is a key cell cycle regulator via stabilizing NEAT1 in glioma. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2019 Aug 1;113:75–86.
  8. Sveen A, Kilpinen S, Ruusulehto A, Lothe RA, Skotheim RI. Aberrant RNA splicing in cancer; Expression changes and driver mutations of splicing factor genes. Vol. 35, *Oncogene*. Nature Publishing Group; 2016. p. 2413–27.
  9. Barbagallo D, Caponnetto A, Cirnigliaro M, Brex D, Barbagallo C, D'Angeli F, et al. CircSMARCA5 inhibits migration of glioblastoma multiforme cells by regulating a molecular axis involving splicing factors SRSF1/SRSF3/PTB. *Int J Mol Sci*. 2018 Feb 6;19(2).
  10. Fuentes-Fayos AC, Vazquez-Borrego MC, Jimenez-Vacas JM, Bejarano L, Pedraza-Arevalo S, Lopez FL, et al. Splicing machinery dysregulation drives glioblastoma development/aggressiveness: Oncogenic role of SRSF3. *Brain*. 2021;143(11):3273–93.
  11. Lo Giudice A, Asmundo MG, Broggi G, Cimino S, Morgia G, Di Trapani E, et al. The Clinical Role of SRSF1 Expression in Cancer: A Review of the Current Literature. Vol. 12, *Applied Sciences (Switzerland)*. MDPI; 2022.
  12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. 2021 Dec 1;10(1).
  13. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies [Internet]. 2011. Available from: [www.annals.org](http://www.annals.org)
  14. Ye LJ, Xu KM, Bai G, Yuan J, Ran FM. SRSF1 induces glioma progression and has a potential diagnostic application in grading primary glioma. *Oncol Lett*. 2023 Aug 1;26(2).
  15. Broggi G, Salvatorelli L, Barbagallo D, Certo F, Altieri R, Tirrò E, et al. Diagnostic Utility of the Immunohistochemical Expression of Serine and Arginine Rich Splicing Factor 1 (SRSF1) in the Differential Diagnosis of Adult Gliomas. *Cancers (Basel)*. 2021 May 1;13(9).
  16. Broggi G, Ieni A, Russo D, Varricchio S, Puzzo L, Russo A, et al. The Macro-Autophagy-Related Protein Beclin-1 Immunohistochemical Expression Correlates With Tumor Cell Type and Clinical Behavior of Uveal Melanoma. *Front Oncol*. 2020 Nov 20;10.
  17. Zhao J, Jiang Y, Zhang H, Zhou J, Chen L, Li H, et al. The SRSF1/circATP5B/miR-185-5p/HOXB5 feedback loop regulates the proliferation of glioma stem cells via the IL6-mediated JAK2/STAT3 signaling pathway. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2021 Dec 1;40(1).
  18. Barbagallo D, Caponnetto A, Barbagallo C, Battaglia R, Mirabella F, Brex D, et al. The gaugaa motif is responsible for the binding between circsmarca5 and srsf1 and related downstream effects on glioblastoma multiforme cell migration and angiogenic potential. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 2;22(4):1–16.
  19. Amin EM, Oltean S, Hua J, Gammons MVR, Hamdollah-Zadeh M, Welsh GI, et al. WT1 Mutants Reveal SRPK1 to Be a Downstream Angiogenesis Target by Altering VEGF Splicing. *Cancer Cell*. 2011;20(6):768–80.
  20. Giannakouros T, Nikolakaki E, Mylonis I, Georgatsou E. Serine-arginine protein kinases: A small protein kinase family with a large cellular presence. *FEBS Journal*. 2011 Feb;278(4):570–86.
  21. Nowak DG, Amin EM, Rennel ES, Hoareau-Aveilla C, Gammons M, Damodoran G, et al. Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) splicing from pro-angiogenic to anti-angiogenic isoforms: A novel therapeutic strategy for angiogenesis. *Journal of Biological Chemistry*. 2010 Feb 19;285(8):5532–40.
  22. Graveley BR, Maniatis T. Arginine/Serine-Rich Domains of SR Proteins can function as activators of pre-mRNA splicing. *Mol Cell*. 1998;1:765–71.
  23. Fu Y, Huang B, Shi Z, Han J, Wang Y, Huangfu J, et al. SRSF1 and SRSF9 RNA binding proteins promote Wnt signalling-mediated tumorigenesis by enhancing  $\beta$ -catenin biosynthesis. *EMBO Mol Med*. 2013 May;5(5):737–50.
  24. Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway. Vol. 296, *Science*. 2002. p. 1655–7.
  25. Yang K, Tong L, Li K, Zhou Y, Xiao J. A SRSF1 self-binding mechanism restrains Mir505-3p from inhibiting proliferation of neural tumor cell lines. *Anticancer Drugs*. 2018 Jan 1;29(1):40–9.
  26. Jurica MS, Moore MJ. Review Pre-mRNA Splicing: Awash in a Sea of Proteins. *Mol Cell*. 2003;12:5–14.
  27. Dziri C. Evaluation of heterogeneity in meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2023 May;25(5):1037-1038.
  28. Dziri C. How to assess heterogeneity for a meta-analysis? *Tunis Med*. 2022 Mai;100(5):353.