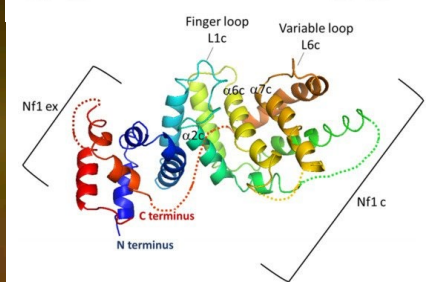
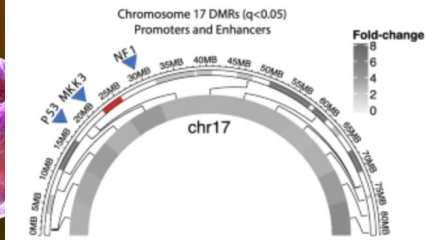
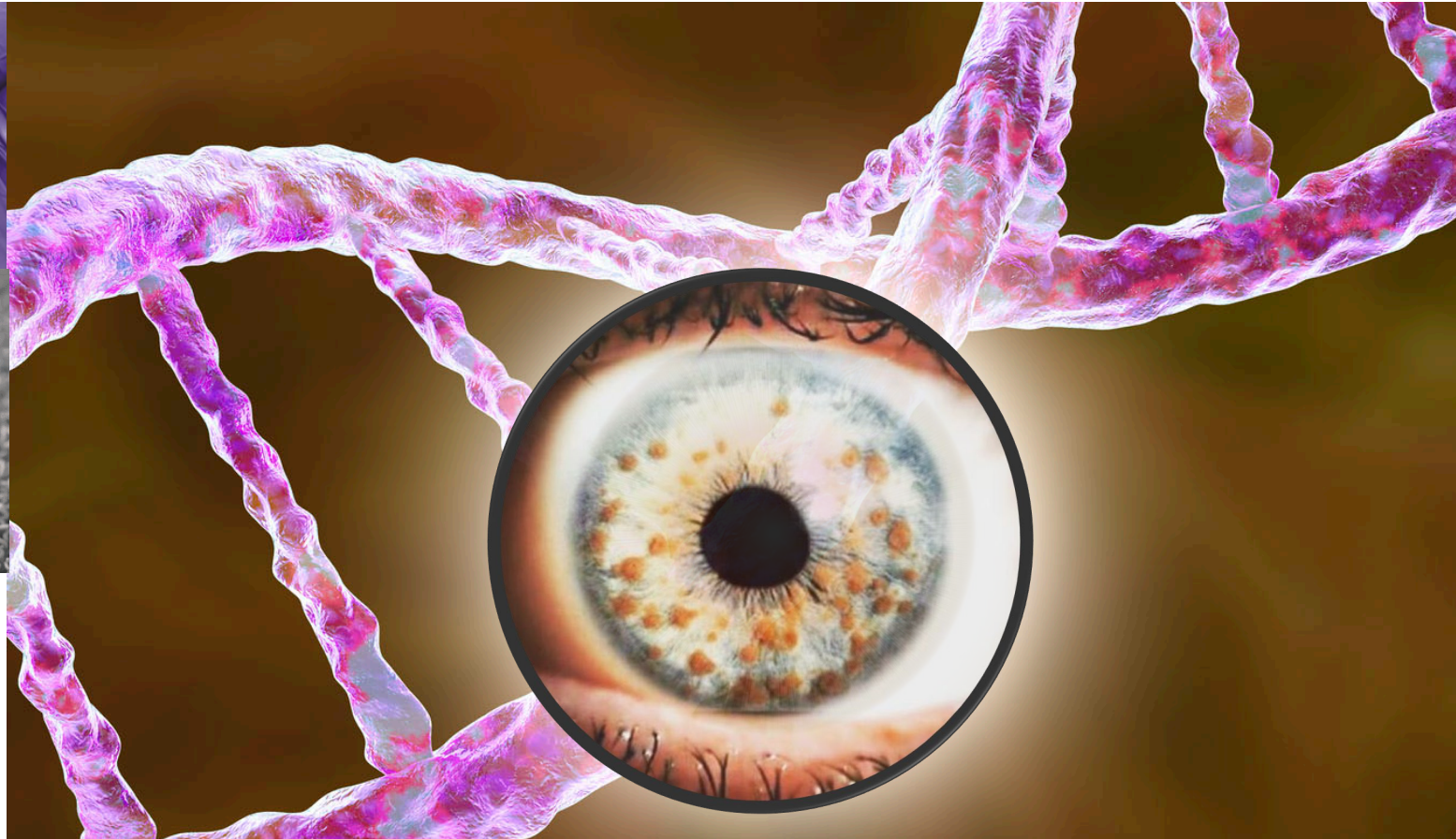
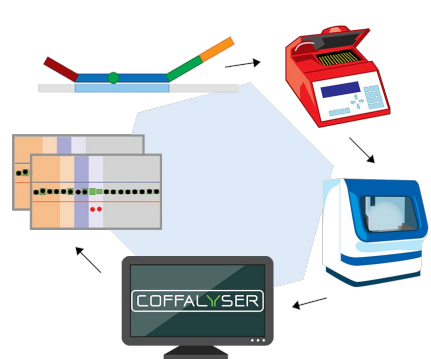
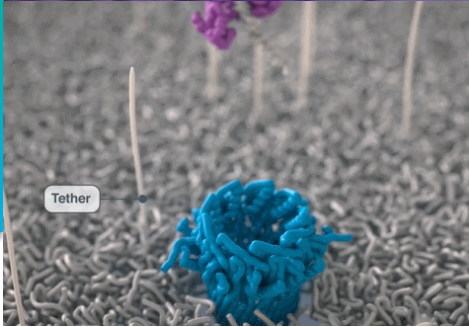
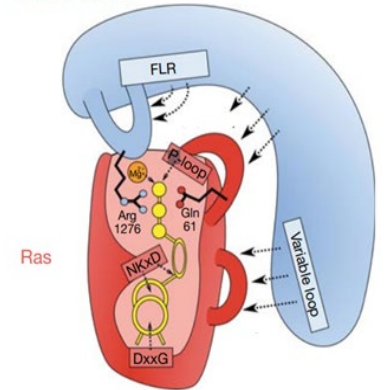




NEUROFIBROMATÓZIS GENETIKAI HÁTTERE



Neurofibromin



Kovács Árpád Ferenc, Ph.D.
egyetemi tanársegéd, klinikai genetikus

2022.05.27



I. *NF1* gén szerkezete és patogén variációi

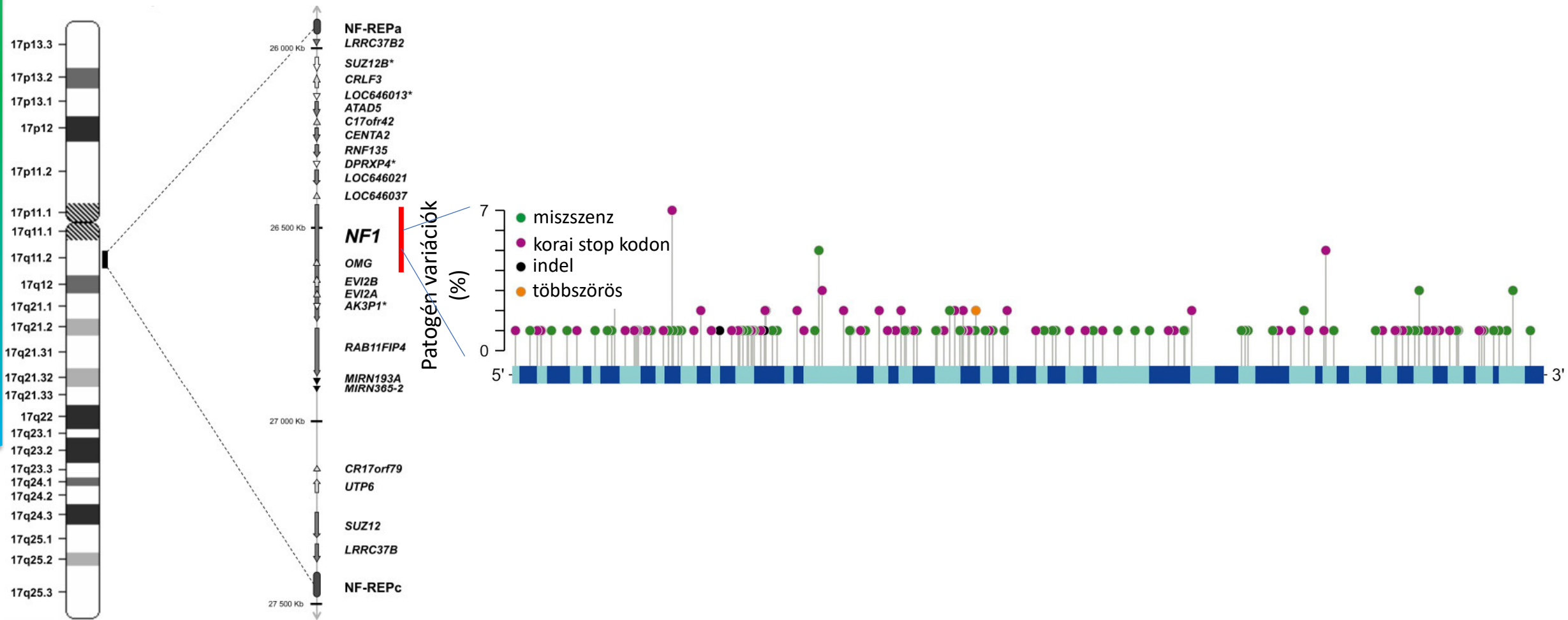
II. Célzott molekuláris géndiagnosztikai eszköztár

III. Genotípus-fenotípus összefüggések

IV. Géndiagnosztikai stratégia-vezérelt algoritmus

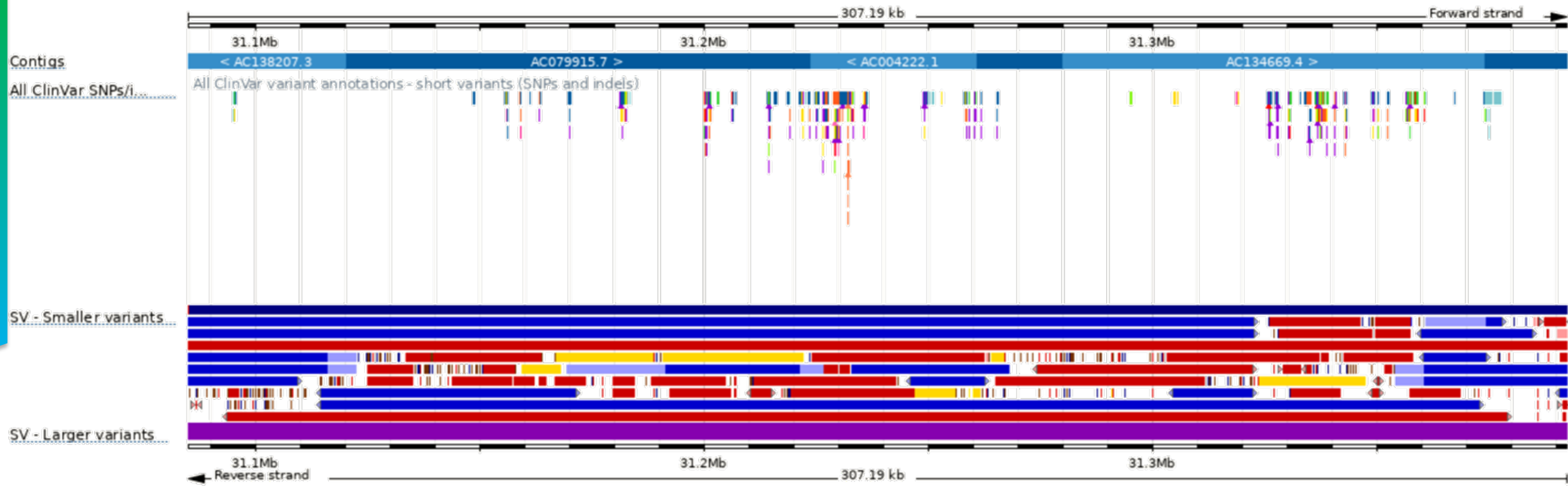


NF1 gén szerkezete és patogén variációi

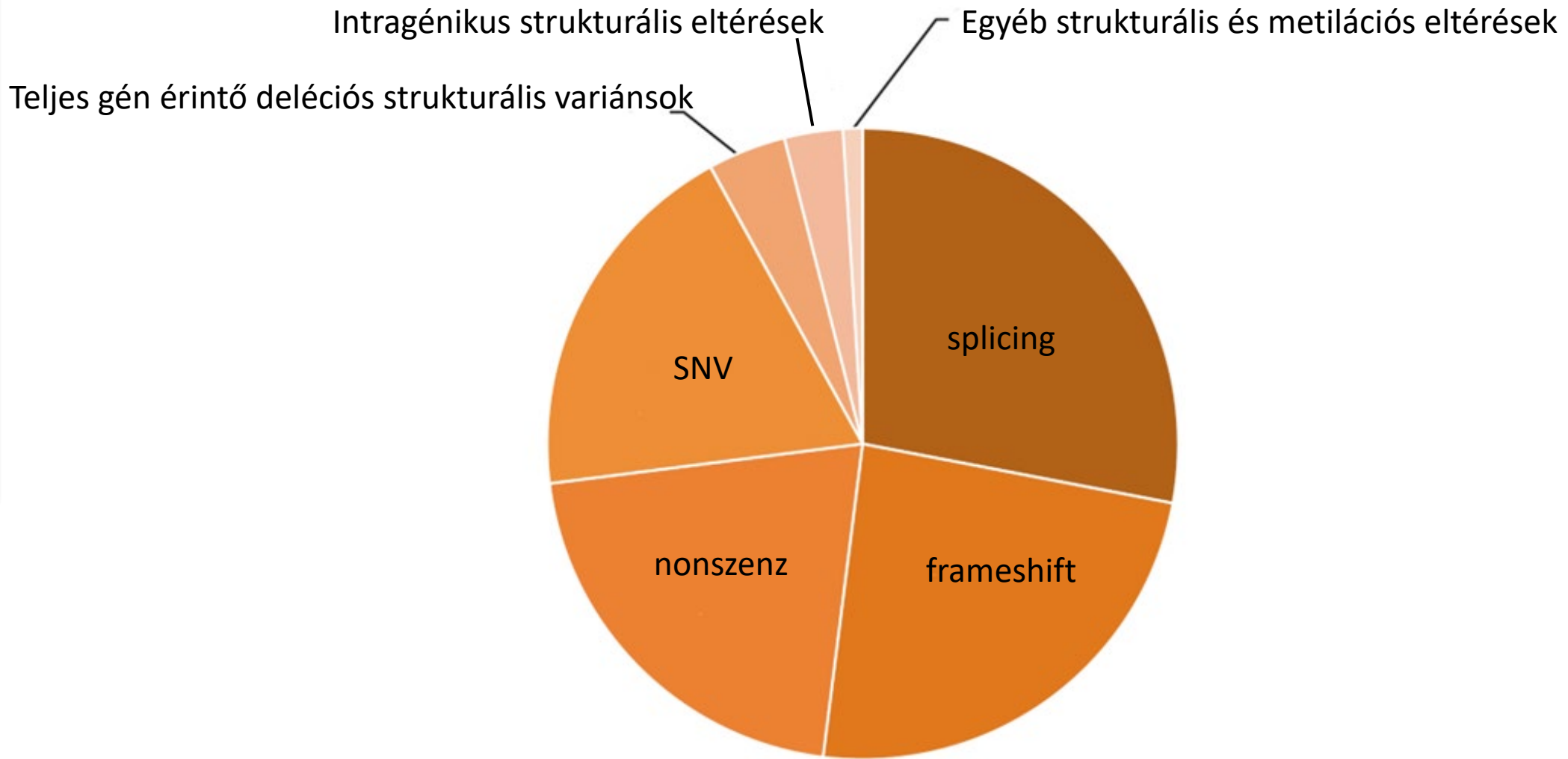


Peltonen, S. et al. (2017). Neurofibromatosis type 1 (NF1) gene: Beyond café au lait spots and dermal neurofibromas. *Exp. dermatology*, 26(7), 645–648.

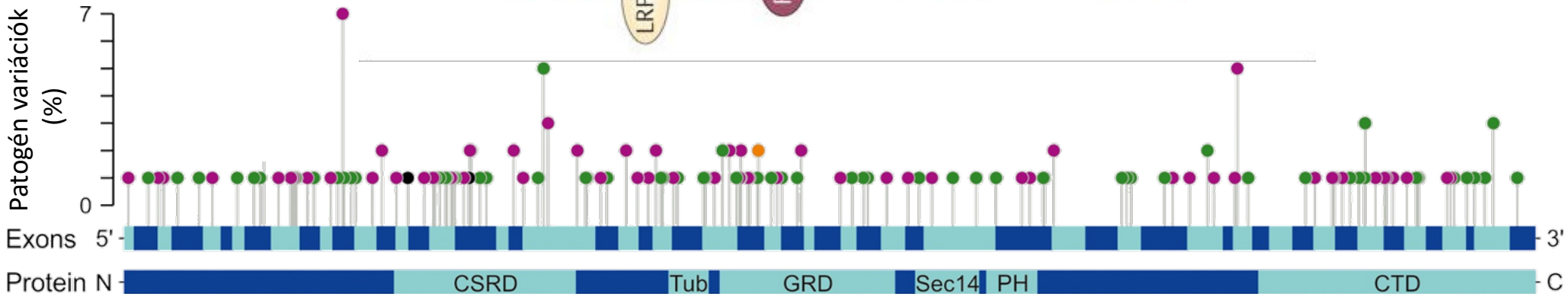
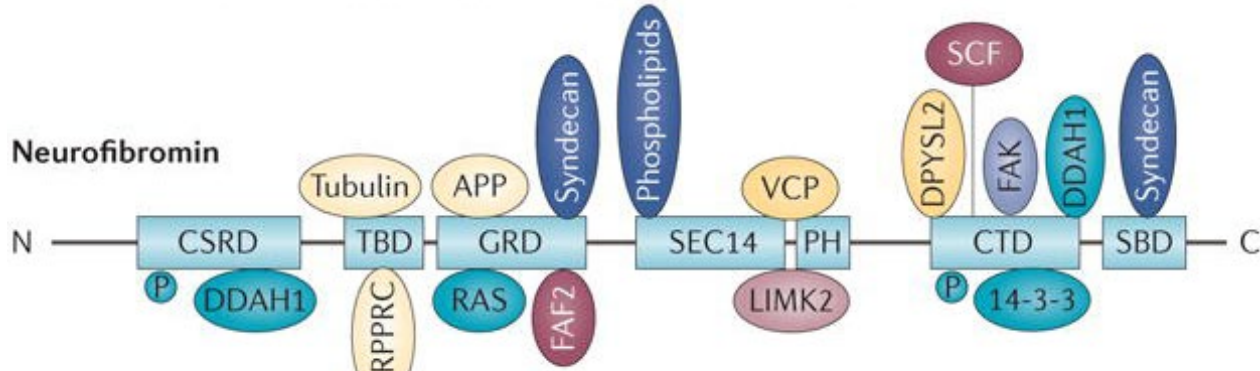
NF1 gén szerkezete és patogén variációi



NF1 gén szerkezete és patogén variációi



NF1 fehérje-fehérje interakciós hálózat



Interakciós partnerek

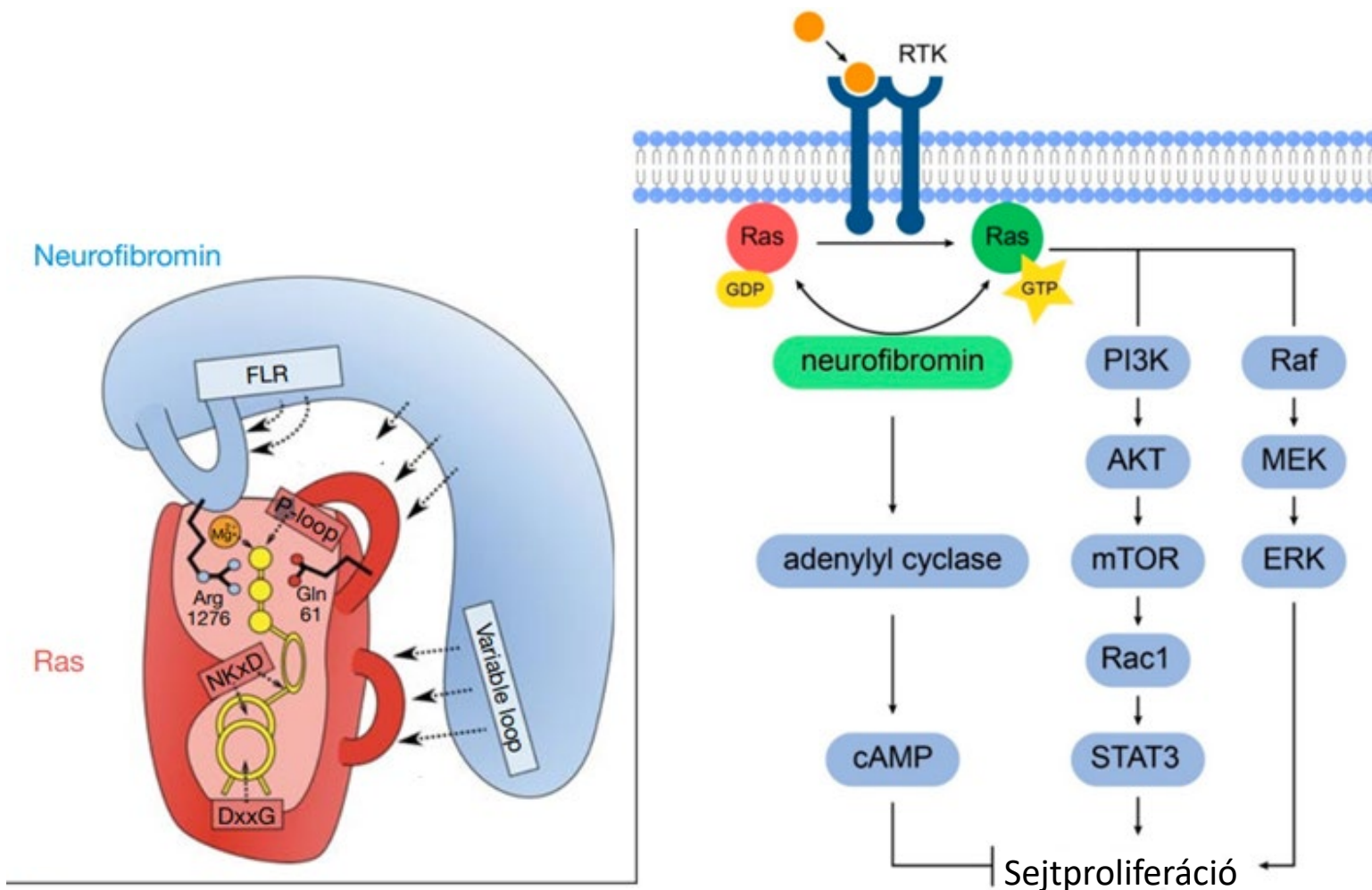
DDAH1	Tubulin LRPPRC	Ras ETEA Syndecan APP SPRED1	Caveolin LIMK2 VCP Phospholipids	DDAH1 CRMP-2 Syndecan	14-3-3 SCF FAK
-------	-------------------	--	---	-----------------------------	----------------------

Tamura R. (2021). Current Understanding of Neurofibromatosis Type 1, 2, and Schwannomatosis. *IJMS*, 22(11), 5850

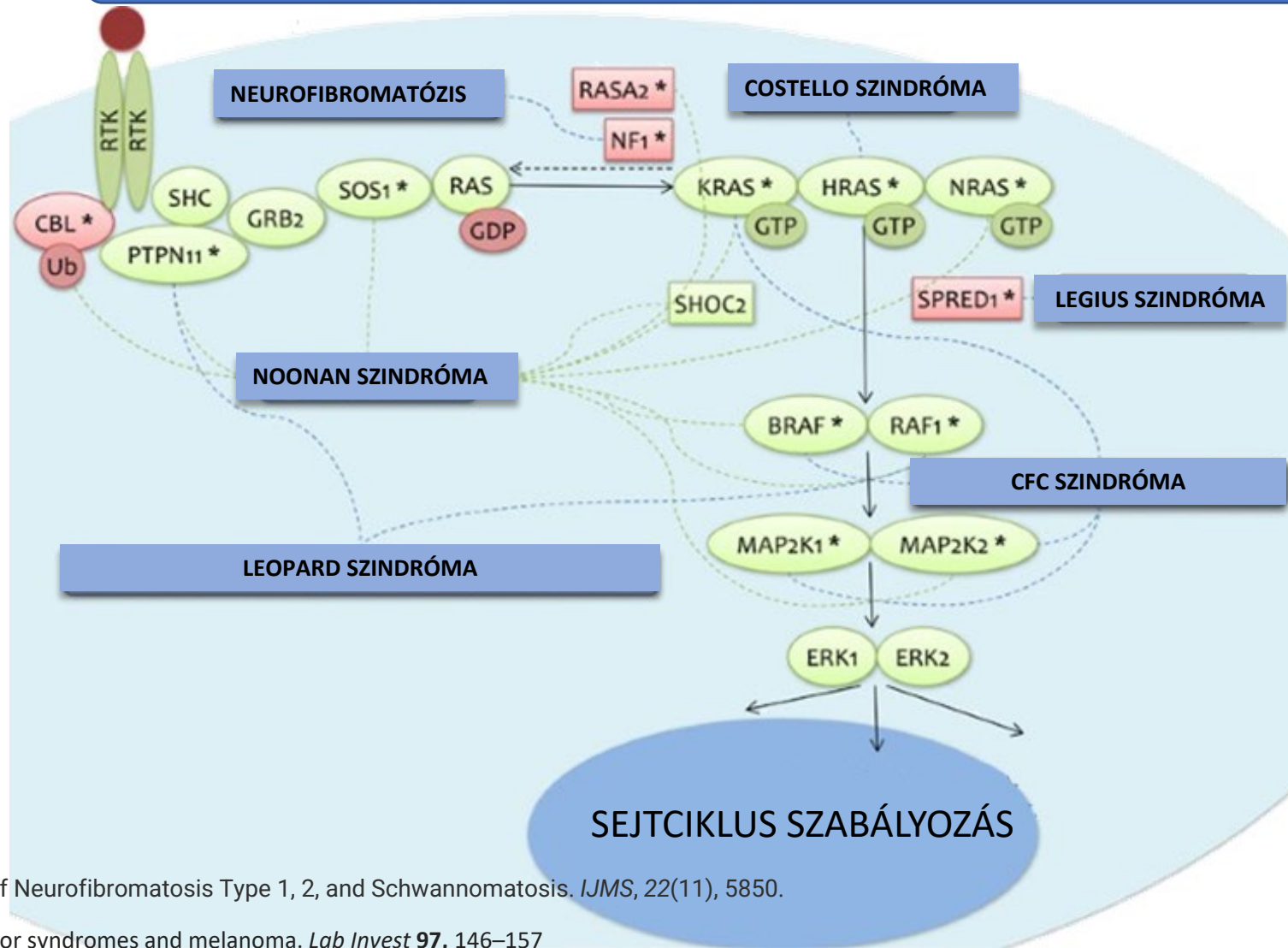
Kiuru, M. et al. (2017). The *NF1* gene in tumor syndromes and melanoma. *Lab Invest* 97, 146–157

- Actin cytoskeleton remodelling
- Cell adhesion
- Cell signalling
- Intracellular trafficking
- Membrane localization
- Neuronal differentiation
- Ubiquitylation

NF1 fehérje-fehérje interakciós hálózat



NF1 fehérje-fehérje interakciós hálózat



Tamura R. (2021). Current Understanding of Neurofibromatosis Type 1, 2, and Schwannomatosis. *IJMS*, 22(11), 5850.

Kiuru, M. et al. (2017). The *NF1* gene in tumor syndromes and melanoma. *Lab Invest* 97, 146–157

Célzott molekuláris géndiagnosztikai eszköztár

	Kritikus génszakaszok	Nukleotid szintű eltérés	Strukturális variáns eltérés
Neurofibromatózis	<i>NF1</i> gén, <i>CDKN2A</i> gén	Miszszenz, nonszenz, frameshift, indel	1-1,4 Mbp del 40-100 Kbp exon del vagy dup 17q11.2 del szindróma
Schwannoma prediszpozíciós szindróma	<i>NF2</i> gén <i>SMARCB1</i> gén <i>LZTR1</i> gén		
Legius-szindróma	<i>SPRED1</i> gén		
Noonan-szindróma	<i>PTPN11</i> , <i>SOS1</i> , <i>CBL</i> , <i>KRAS</i> , <i>HRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>RAF1</i> , <i>MAP2K1</i> , <i>MAP2K2</i> , <i>KIT1</i> gének		
Costello-szindróma	<i>HRAS</i> gén		
LEOPARD-szindróma	<i>RAF1</i> gén		
Proteus-szindróma	<i>AKT1</i> gén		

Genotípus-fenotípus összefüggések

>3200 patogén génvariáns (IV. és V. osztály, ACMG) nőbetegekben nagyobb a malignizáció rizikója

p.Arg1809, p.Met922del. – enyhe fenotípus terheltség és igen alacsony tumor rizikó
c. 2970-2972delAAT – enyhe fenotípus

p. Met1149, p. Arg1276, p. Lys1423 – Noonan-szindrómára emlékeztető fenotípus
p.Arg1276, p Met1149 – spinalis neurofibróma, CALM
17q11.2 del magasnövés, arc minor anomáliák, súlyosabb tanulási nehezítettség, CV rizikó

c.844-848 miszsenz patogén variáció – terhelt fenotípus
5' vég közeli patogén variációk – opticus glioma
p. Leu844, Cys845, Ala846, Leu847, and Gly848— plexiform neurofibroma kialakulásának rizikója
igen emelkedett
9p21.3 CDKN2A del – atípusos neurofibromák, fokozott malignizáció

Koczkowska (2017). Genotype-Phenotype Correlation in NF1: Evidence for a More Severe Phenotype Associated with Missense Mutations Affecting NF1 Codons 844–848. AJHG

Géndiagnosztikai stratégia vezérelt algoritmus



Klinikai gyanú felmerül



Genetikai szakrendelés és vérvétel (1 db EDTA-s cső vér)



Nukleotidszintű patogén variáns analízis
NGS/ nanopórus szekvenálás

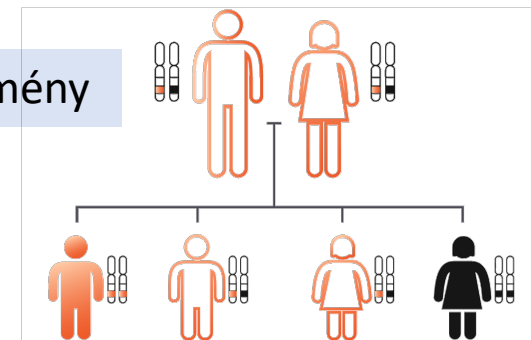
Strukturális patogén variáns analízis
MLPA vizsgálat



Eredmény közlése genetikai tanácsadás keretében, szakvélemény



Utánkövetés



Genetikai tanácsadásra felkészülési útmutató

Géndiagnosztika előtti tanácsadás

Gyermek: újszülöttkori zárójelentés

gyermekfejlődési kiskönyv

oltási könyv

műtéti beavatkozások zárójelentése (i)

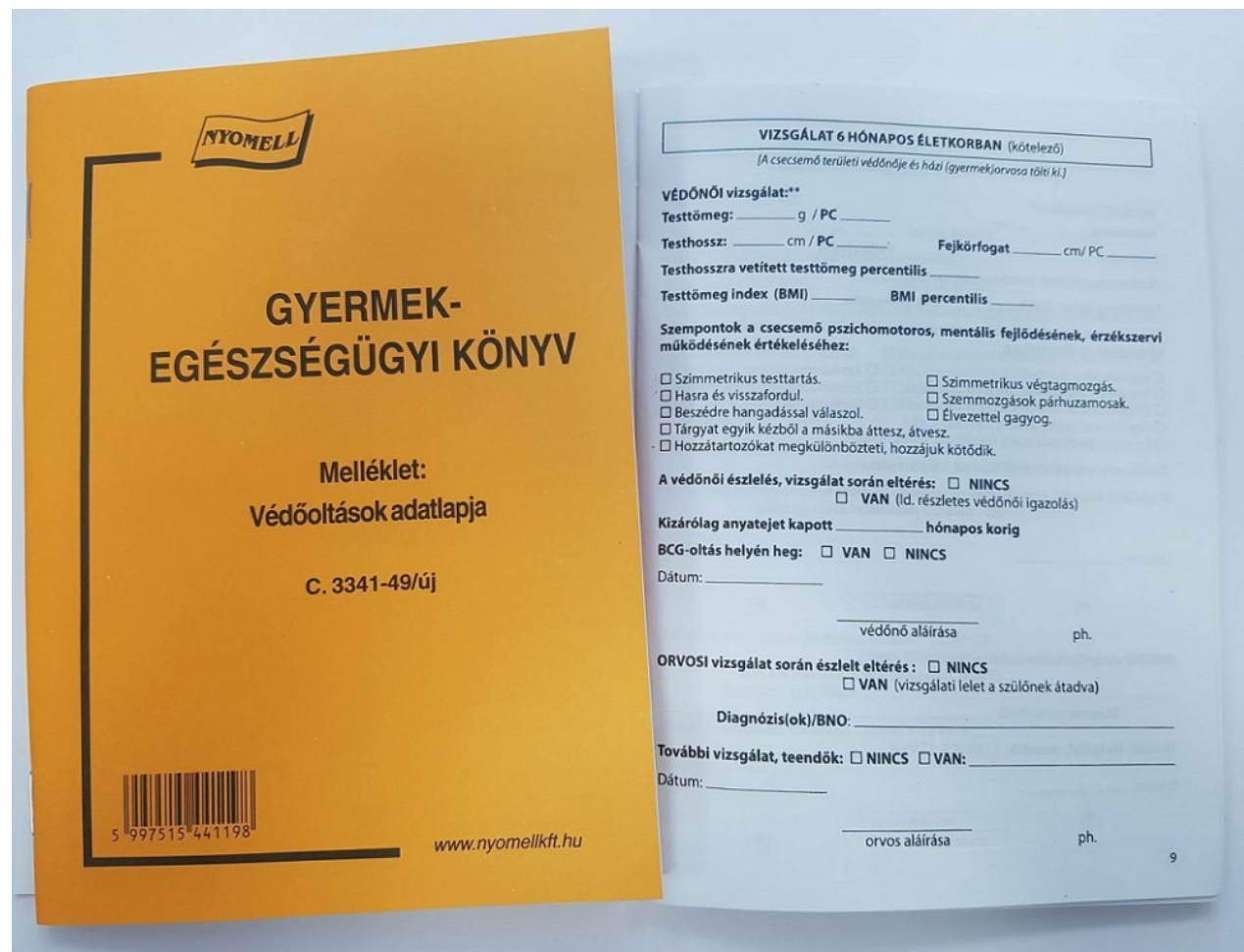
fekvőbeteg ellátás zárójelentése(i)

Édesanyja: várandós kiskönyv

várandósság alatti UH vizsg.

TORCH szűrés

Családra vonatkozó kiemelt kérdések



KÖSZÖNÖM SZÉPEN A FIGYELMET!



E-mail: kovacs.arpad@med.semmelweis-univ.hu