

Neurofibromatosis-1 microdeletió szindróma

Molekuláris genetika és klinikai heterogenitás

Büki Gergely ■ Till Ágnes dr. ■ Zsigmond Anna dr.
Bene Judit dr. ■ Hadzsiev Kinga dr.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Orvosi Genetikai Intézet, Pécs

Az 1-es típusú neurofibromatosis autoszomális domináns öröklésmentet mutató, klinikailag rendkívül heterogén neurocutan kórkép, amelynek kialakulásában elsődlegesen az *NF1*-gén intragenikus funkcióvesztéses mutációi játszanak szerepet. Ugyanakkor a molekuláris diagnosztika fejlődésének köszönhetően egyre több esetben sikerül kimutatni az *NF1*-gént és az azzal szomszédos régiókat érintő kópiaszámbeli variánsokat. Genotípus-fenotípus elemzések alapján a pontmutációs eltérések okozta 1-es típusú neurofibromatosis, illetve a microdeletiók okozta, ún. 17q11.2 microdeletió szindróma elkülöníthetők egymástól. Microdeletiók az esetek 5–10%-ában figyelhetők meg, melyek méretük, töréspontjaik genomi lokalizációja és érintett géntartalmuk alapján négy különböző típusba (1-es, 2-es, 3-as és atípusos) sorolhatók. A microdeletiók betegek gyakran súlyosabb kórlefolyást mutatnak, melyből kiemelendő a malignitások emelkedett kockázata. Az összefoglaló közleménnyel, mely a neurofibromatosis-1 microdeletió szindróma főbb jellemzőit, molekuláris genetikai hátterét és vizsgálati módszereit tárgyalja, a microdeletió szindróma betegek korai diagnózishoz jutásának fontosságát szeretnénk hangsúlyozni és felhívni a figyelmet a szoros nyomon követés jelentőségére.

Orv Hetil. 2022; 163(51): 2041–2051.

Kulcsszavak: 17q11.2 microdeletió szindróma, *NF1*-gén, kópiaszám-változás, MLPA

Neurofibromatosis-1 microdeletion syndrome

Molecular characterization and clinical heterogeneity

Neurofibromatosis type 1 is a clinically extremely heterogeneous neurocutaneous disorder, inherited in autosomal dominant manner. It is primarily caused by intragenic loss-of-function mutations in the *NF1* gene, however, as a result of improvements in molecular diagnostics, copy number variants affecting the *NF1* gene and its flanking regions are increasingly being detected. Based on genotype-phenotype analyses, two groups can be distinguished: neurofibromatosis type 1 caused by point mutations and the so-called 17q11.2 microdeletion syndrome caused by microdeletions. Microdeletions are observed in 5–10% of cases and can be divided into four different types (type 1, 2, 3 and atypical) according to the size of the deletion, the genomic location of the breakpoints and the affected gene content. Patients with microdeletions often have a more severe course of the disease, with an increased risk of malignancies. With this review, which summarizes the main characteristics and molecular genetic background of neurofibromatosis-1 microdeletion syndrome, we would like to emphasize the importance of early diagnosis of patients with microdeletion syndrome and draw attention to the importance of close follow-up.

Keywords: 17q11.2 microdeletion syndrome, *NF1* gene, copy number variation, MLPA

Büki G, Till Á, Zsigmond A, Bene J, Hadzsiev K. [Neurofibromatosis-1 microdeletion syndrome. Molecular characterization and clinical heterogeneity]. Orv Hetil. 2022; 163(51): 2041–2051.

(Beérkezett: 2022. szeptember 23.; elfogadva: 2022. október 25.)

Rövidítések

arrayCGH = (chromosomal microarray-comparative genome hybridization) kromoszomális microarray-komparatív genomiai hibridizáció; CNV = (copy number variation) kópiaszám-beli variáns; DNS = dezoxiribonukleinsav; GTP = (guanosine triphosphate) guanozin-trifoszfát; HGMD = (Human Gene Mutation Database) Humán Génmutációs Adatbázis; LCR = (low copy repeat) kis kópiaszámú ismétlődés; LoF = (loss-of-function) funkcióvesztés; MAPK = (mitogen-activated protein kinase) mitogénaktivált proteinkináz; MEK = (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase) mitogénaktivált proteinkináz/extracelluláris szignál szabályozó kináz; MIM = (Mendelian inheritance in man) mendeli öröklődés emberben; MLPA = multiplex ligatíofüggő próbaamplifikáció; MPNST = (malignant peripheral nerve sheath tumour) malignus perifériás ideghüvely-daganat; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-képzés; NAHR = (non-allelic homologous recombination) nem allélikus homológ rekombináció; NF1 = 1-es típusú neurofibromatosis; NHEJ = (non-homologous end joining) nem homológ végillesztés; NIH = (National Institutes of Health) az Egyesült Államok Nemzeti Egészségügyi Intézete; pLI = (probability of loss-of-function intolerance) a funkcióvesztéses intolerancia valószínűsége; RAS = (rat sarcoma viral oncogene homolog) patkány-sarcoma virális onkogén homológ

A neurofibromatosis, vagy korábbi nevén von Recklinghausen-kór, autoszomális domináns öröklésmenetet mutató neurocutan kórkép. Több formája ismert, melyek közül a leggyakoribbak az 1-es és 2-es típusú neurofibromatosis, illetve a schwannomatosis. Kialakulása nemtől és rassztól független, kórlefolyása változatos. Legjellemzőbb formája az 1-es típusú neurofibromatosis (NF1; MIM# 162200), amely mind klinikailag, mind genetikailag eltér az említett másik két formától. Előfordulási gyakorisága a legújabb adatok szerint 1/2500–3000-ra tehető [1, 2]. A neurocutan betegség főleg a bőr és a perifériás idegrendszer területén okoz variábilis expresszivitású tüneteket, és teljes penetranciát mutat. A legszembetűnőbb tünetek a testszerte előforduló tejescávéfoltok és a bőrön és/vagy bőr alatt kialakuló neurofibromák. A fő jellegzetességek közé tartoznak még a retinán megjelenő Lisch-nodulusok, az axillaris/inguinalis régióban megjelenő szeplőzöttség és a különböző idegrendszeri tünetek [3]. A neurofibromák többségükben jóindulatú komplex tumorok, melyeket főként Schwann-sejtek, endothelsejtek, fibroblastok és hízósejtek alkotnak [4]. A genetikai rendellenesség hatására a betegekben jelentősen megnő bizonyos daganatos megbetegedések kockázata, ezek közül a leggyakrabban az agydaganatok és a malignus perifériás ideghüvely-daganatok (MPNST-k) fordulnak elő [5]. A klinikai manifestációk változatosak, az életkor függvényében új tünetek jelenhetnek meg, illetve a fennálló tünetek fokozatosan súlyosbodhatnak [6–8].

A rendellenesség kialakulásának hátterében a leggyakrabban a 17-es kromoszóma hosszú karján (17q11.2) található neurofibromin-1 (NF1)-génben előforduló

funkcióvesztéses (loss-of-function, LoF-) mutációk állnak [9, 10]. Az NF1-génben többségében intragenikus, kis skálájú mutációk (pontmutációk, indelek) és kisebb, egy vagy több exont érintő kópiaszám-beli variánsok (CNV-k) fordulnak elő. Jelenleg a Human Gene Mutation Database (HGMD) alapján több mint 2800 csírasejtes mutáció, míg a ClinVar adatbázis alapján több mint 3300 patogén és valószínűleg patogén variáns ismert elszórva a gén egész területén, beleértve a CNV-ket is. Az utóbbi időben egyre több esetben mutatnak ki több gént érintő nagyobb deletiókat (a továbbiakban: microdeletiók) is, amelyek az egész NF1-gént, illetve a szomszédos régióban található géneket érintik. Az NF1-gén mutációs rátája rendkívül magas, az esetek közel 50%-ában a mutációk *de novo* alakulnak ki [11]. Ezek a *de novo* intragenikus mutációk főként az apai eredetű kromoszómán jönnek létre, melyek előfordulásának valószínűsége növekszik az apa életkorával [12]. Az NF1-gén 57 exonja a 2818 aminosavból álló, neurofibromin nevű fehérjét kódolja, amely mindenütt expresszálódik, az expresszió mértéke azonban a szövet típusától és a szervezet fejlődési szakaszától függően változik. A legnagyobb mértékben a felnőttneuronokban, Schwann-sejtekben, astrocytáknak, leukocyta-kban és oligodendrocytáknak fejeződik ki [13, 14]. A neurofibromin egy Ras-specifikus GTP-áz-aktiváló fehérje, melynek legfontosabb szerepe a RAS/MAPK jelátviteli kaskád negatív regulációja, ezáltal részt vesz a sejtnövekedés és -differenciálódás szabályozásában [9, 15]. A neurofibromin fehérje tumorsuppresszorként funkcionál, hibás vagy csökkent működése így magyarázatot ad az 1-es típusú neurofibromatosisban szenvedő betegekben tapasztalt gyakoribb daganatképződésre [16].

A neurofibromatosis-1 NIH diagnosztikus kritériumai

A szerteágazó megjelenésű tünettan, illetve az ismert átfedő tünettannal rendelkező egyéb RASopathiák [17] (például Legius-szindróma) miatt megalkottak egy klaszifikációs rendszert, amely a leggyakoribb tünetek jelenlétén/hiányán alapul [18]. Az 1. táblázat mutatja be a NIH (National Institutes of Health) által 1987-ben létrehozott, majd 1997-ben és 2021-ben revideált kritériumrendszert, mely magában foglalja a betegség leggyakoribb tüneteit [19].

Bizonyos tünetek az életkor előrehaladtával manifesztálódnak, illetve számos esetben a meglévő tünetek progressziója figyelhető meg, így a diagnózis felállításakor az életkor figyelembevétele kulcsfontosságú lehet a kezelési lehetőségek és a pontos, egyénre igazított nyomon követés szempontjából. Korábbi tanulmányok [20, 21] alapján általánosságban bizonyított, hogy a gyermekek enyhébb tünetekkel rendelkeznek. A neurofibromatosis-1 klinikai manifestációjának szignifikáns variabilitása miatt számos esetben nem egyértelműen állítható fel

1. táblázat | A neurofibromatosis-1 diagnosztikus kritériumai a 2021. évi revideált NIH-konszenzus alapján [19]

A) A diagnózis felállításához az alábbi kritériumok közül két vagy több jelenléte szükséges, amennyiben a beteg egyik szülőjénél sem diagnosztizáltak neurofibromatosiszt

Hat vagy több tejeskávéfolt (pubertáskor előtt 5 mm-nél, pubertás után 15 mm-nél nagyobb átmérő).

Axillaris vagy inguinalis szeplőzöttség.

Két vagy több, bármilyen típusú neurofibroma vagy egy plexiform neurofibroma.

Opticus glioma.

Két vagy több, az íriszen látható Lisch-csomó vagy két vagy több érhártya-rendellenesség.

Jellegzetes csontos elváltozás (például sphenoid dysplasia, a tibia anterolaterális görbülete vagy egy hosszú csöves csont pseudoarthrosis).

Heterozigóta patogén variáns az *NF1*-microdeletióban.

B) A neurofibromatosis-1 diagnosztikus kritériumainak megfelelő szülő gyermeke esetében az „A” kritériumok közül egy vagy több jelenléte szükséges a diagnózis felállításához

a klinikai diagnózis, így a kóroki mutációk molekuláris genetikai meghatározása fontos szerepet játszik a diagnózis megállapításában.

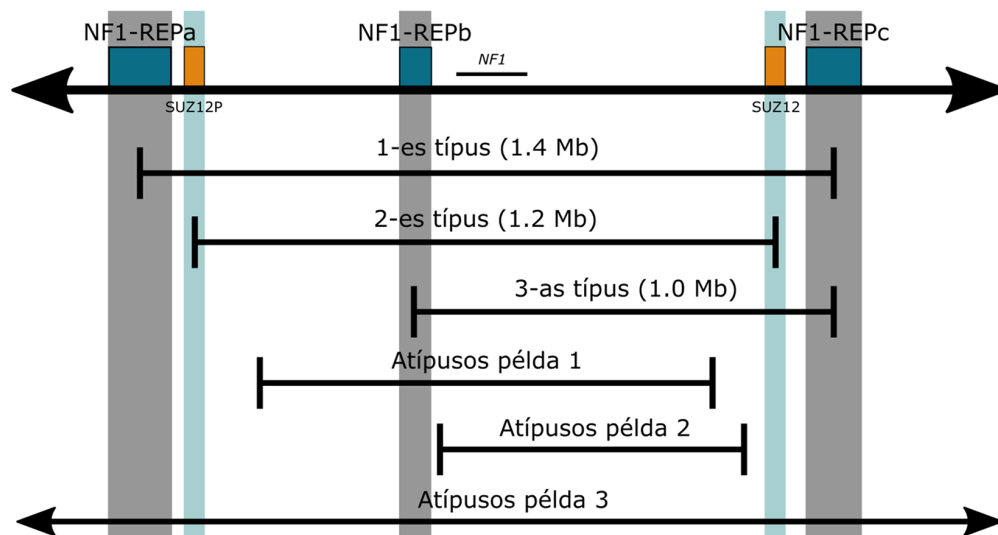
Microdeletiók kialakulása és csoportosításuk

Az 1-es típusú neurofibromatosiszt az esetek 5–10%-ában az *NF1*-gént is érintő microdeletiók okozzák [22, 23]. A rendellenesség kialakításában részt vevő microdeletiákat lokalizációjuk, méretük és érintett géntartalmuk alapján négy altípusba sorolhatjuk. Az első három típus-

ba rekurrens deletiók tartoznak, amelyeknél az egyes típusokon belül a töréspontok jól meghatározhatóan közel azonos helyre lokalizálódnak a genomban. A 4. típust az ún. atípusos deletiók alkotják, amelyeknél mind a töréspontok, mind pedig a méret, így az érintett gének száma is heterogén (2. táblázat).

A genomban szétszórta található, nagymértékű homológiával rendelkező instabil kromoszómarégiók hajlamosítanak rekurrens microdeletiók kialakulására. A rekurrens microdeletiók gyakran alakulnak ki ún. LCR- (low copy repeat, kis kópiaszámú ismétlődés) régiók között. A szekvenciaazonosság következtében az LCR-régiók hibásan párba rendeződhetnek, emiatt nagy méretű deletiók, duplikációk és amplifikációk jöhetnek létre. Ilyen régiók találhatók a 17-es kromoszóma e szakaszán is, az *NF1*-gén környezetében. A rekurrens deletiók többségének hátterében a nem allélikus homológ rekombináció (NAHR) áll.

Az 1-es és 3-as típusú deletiók kialakításában az *NF1*-REP (*NF1*-REPa, *NF1*-REPb, *NF1*-REPC) nevezetű LCR-régiók vesznek részt. Az 1-es típus kialakításában az *NF1*-REPa és az *NF1*-REPC játszik szerepet, míg a kisebb méretű 3-as típusú deletiók esetében az *NF1*-REPb és *NF1*-REPC régiók vesznek részt. A 2-es típusú deletiók kialakulása posztzigotikusan mitózis során történik a *SUZ12*-gén és az annak pszeudogénje (*SUZ12P*) közötti szekvenciaazonosság miatt. Ezzel szemben az atípusos deletiók nem rekurrens töréspontok mentén alakulnak ki. Jelenlegi ismereteink alapján a nem rekurrens deletiók többségének kialakításában a nem homológ végillesztés (NHEJ) mechanizmusa vesz részt. A deletiók keletkezésében egyéb mechanizmusokat is feltételeznek, amelyek a DNS-kettősszal törésének javításán és/vagy replikáción, illetve bizonyos retro-



1. ábra

A 17q11.2 régióban előforduló, *NF1* microdeletió különböző típusainak (1-es, 2-es, 3-as és atípusos) sematikus ábrázolása. Az 1-es és 3-as típusú rekurrens deletiók töréspontjai a szürkével jelölt *NF1*-REPa – *NF1*-REPc, illetve *NF1*-REPb – *NF1*-REPC LCR-régiókban lokalizálódnak, míg a 2-es típusú deletio töréspontjai a kézzel jelölt *SUZ12*-génen és rendkívül homológ pszeudogénjén, a *SUZ12P*-n belül helyezkednek el. A nem rekurrens atípusos deletiók méretüket és töréspontjaikat elhelyezkedését tekintve rendkívül heterogének.

LCR = kis kópiaszámú ismétlődés

2. táblázat | Az *NFI* microdeletiós típusok karakterisztikus jellemzői

	1-es típus	2-es típus	3-as típus	Atípusos
Méret	1,4 Mb	1,2 Mb	1,0 Mb	Heterogén
Érintett gének	14 fehérjekódoló + 4 miRNS	13 fehérjekódoló + 2 miRNS	9 fehérjekódoló + 2 miRNS	Heterogén
Gyakoriság	76–80%	10%	1–4%	8–10%
A töréspontok lokalizációja	<i>NFI-REPa</i> és <i>NFI-REPe</i> régiók	<i>SUZ12P</i> és <i>SUZ12</i> gének	<i>NFI-REPe</i> és <i>NFI-REPe</i> régiók	Heterogén

miRNS = mikro-ribonukleinsav

transzpozonok működésén alapulnak [24]. A különböző microdeletio-típusokat és a kialakításukban részt vevő LCR-régiókat az 1. ábra szemlélteti.

Az *NFI* microdeletiók közül a leggyakoribbak az 1-es típusú deletiók, melyek anyai eredetű csíravonal-deletiók, a microdeletiós esetek 70–80%-ában felelősek a betegség kialakításáért [25, 26]. Az esetek körülbelül 10%-ában a 2-es típusú deletiók okozzák a rendellenességet. Ezekhez képest a 3-as típusú deletiókat csak ritkább esetekben (1–4%) lehetett eddig megfigyelni. Az atípusos deletiók a betegek 8–10%-ában fordulnak elő. Az egyes microdeletio-típusok összefoglaló információi a 2. táblázatban láthatók.

A szöveti mozaikosság kialakulása és hatása a klinikai manifesztációra

A neurofibromatosis-1 microdeletiós szindrómában bizonyos microdeletiós csoportok esetében szomatikus mozaikosság figyelhető meg, amely hatással lehet a fenotípus kialakulására. A magzati fejlődéstől kezdve a szervezet sejtjei a változó környezet folyamatos mutagén hatásainak vannak kitéve. Az osztódások során kialakuló mutációk nem minden esetben okozzák a sejt pusztulását, ezáltal két vagy akár több sejtvonal is létezhet párhuzamosan. A létrejött mutáns és normális sejtvonalak együttes jelenlétét a szervezetben a mozaikossággal jellemezzük. Attól függően, hogy a mutáció az embrionális időszak melyik időpontjában alakul ki, változhat a mozaikosság aránya, előfordulhat azonban olyan eset is, amikor a mozaikosság csak bizonyos szervre lokalizálódik, s ezáltal a megfigyelt klinikai kép is variálódhat.

Az *NFI*-gént érintő különböző típusú microdeletiós csoportokban különböző gyakorisággal figyeltek meg a mutáns sejtek mellett normálsejteket is, melyek nem hordozzák az *NFI* microdeletiót. Az *NFI* 2-es típusú és az atípusos microdeletiós esetekben gyakrabban fordul elő mozaikosság, míg az 1-es típusú microdeletiós esetekben ennél sokkal ritkábban tapasztalható, a betegek kevesebb mint 5%-ában. Az eddigi eredmények alapján az összes 2-es típusú deletio esetében közel 63%-ban, az atípusos esetekben pedig 60% körül volt tapasztalható [20]. Fontos kiemelni, hogy a szomatikus mozaikosság jelentősen megváltoztathatja a kórlefolyást, enyhébb

vagy atípusos neurofibromatosis-1-es fenotípust idézhet elő [27], jelenlétét és annak mértékét azonban nehéz megállapítani.

Az *NFI* microdeletiók vizsgálati módszerei

A CNV-k vizsgálati módszerei hosszú fejlődésen mentek keresztül, kezdve a hagyományos citogenetikai módszerektől egészen az újgenerációs szekvenálási technológiákig. A vizsgálati módszerek fejlődésével javult a kimutató felbontása, ami lehetővé tette a kisebb méretű, így a különböző microdeletiós szindrómák kialakulásában szerepet játszó variánsok azonosítását is. A molekuláris citogenetikai módszerek közé tartozó microarray-komparatív genomiális hibridizáció (arrayCGH), mely a fluoreszcensen jelölt DNS-minták teljes genomot reprezentáló oligonukleotidpróbákhoz történő hibridizációján alapul, a felbontásának (10–25 kb vagy nagy denzitású array-k esetében akár >500 bp) és pontosságának köszönhetően a CNV-k kimutatásának „gold standard-jává” vált [28, 29].

A CNV-k célzottabb vizsgálatára alkalmas a multiplex ligatíofüggő próbaamplifikáció (MLPA), amely hibridizáción és multiplex polimeráz-láncreakción alapuló molekuláris genetikai diagnosztikai módszer. Az MLPA elsősorban kisebb génszakaszok deletiójának, duplikációjának, illetve amplifikációjának detektálását teszi lehetővé. Az esetek többségében intragenikus CNV-k vizsgálatára használják, bizonyos esetekben azonban nagyobb genomi régió analízisére is alkalmazható. A megfelelő próbákkal akár egy adott gén és a környező genomikus régióban található egyéb géneket érintő CNV-k is vizsgálhatóvá válnak, lehetővé téve ezáltal bizonyos microdeletiós szindrómák azonosítását is.

Az *NFI* microdeletiós szindróma laboratóriumi diagnosztizálásának egy gyors, költséghatékony módszere az MLPA. Az MRC Holland (Amsterdam, Hollandia) által kínált SALSA MLPA Probemix P081, P082 és P122 *NFI* kitek alkalmasak az *NFI* microdeletió és a környező genomi régió lefedésére. Az alkalmazott próbák lehetővé teszik az 1-es, 2-es és 3-as típusú microdeletiók elkülönítését, azonban az atípusos deletiók elkülönítésére, illetve pontos meghatározására, valamint az esetlegesen előforduló szomatikus mozaikosság kimutatására a módszer csak részben alkalmas [20]. Az arrayCGH bár drágább

vizsgálati módszer, előnye, hogy képes az *NFI* microdeletiós szindróma különböző altípusait megkülönböztetni, illetve a deletiók töréspontjainak genomi lokalizációját pontosabban meghatározni. Bizonyos platformokon

lehetőség van a szomatikus mozaikosság meghatározására is. Az alacsony mértékben (20% alatt) jelen lévő mozaikosság kimutatására azonban sem az MLPA, sem az arrayCGH nem alkalmas.

3. táblázat | Az *NFI* 1-es típusú microdeletiót hordozó és az *NFI* pontmutációs betegcsoportokban megfigyelt klinikai tünetek és azok előfordulási gyakorisága (%) [20, 22, 25, 27, 31]

		<i>NFI</i> 1-es típusú microdeletiós betegek					<i>NFI</i> pontmutációs betegek	
		n = 12	n = 29	n = 44	n = 7	n = 11	n = 33	n = 29
	Hivatkozások	Büki és mtsai [20]	Kehrer-Sawatzki és mtsai [27]	Pasmant és mtsai [25]	Zhang és mtsai [22]	Bianchessi és mtsai [31]	Büki és mtsai [20]	Kehrer-Sawatzki és mtsai [27]
Érintett szervrendszer	Klinikai tünetek							
Bőrmanifesztációk	Tejeskávértoltok	100	93	20,8	100	100	91	86–99
	Axillaris/inguinalis szeplőzöttség	83	86	86,4	57	72,7	52	86–89
	Cutan neurofibromák	8	86	15,4–48,7	57	45,5*	18	38–84
	Subcutan neurofibromák	58	76	37,2–41,8	29	45,5*	30	48
	Plexiform neurofibromák	17	76	0,6	29	27,3	6	15–54
	Kézen és lábon túlzott lágy szövet	33	50	n/a	n/a	n/a	0	n/a
Dysmorphiás jellemzők	Arcdysmorphia	67	90	54,8	43,0	n/a	0	n/a
	Durva arc	67	59	n/a	n/a	n/a	0	n/a
	Arcaszimmetria	25	28	n/a	n/a	n/a	6	8
	Nagy kezek és lábak	67	46	n/a	n/a	n/a	0	n/a
	Hypertelorismus	58	86	n/a	n/a	n/a	18	n/a
	Széles nyak	8	31	n/a	n/a	n/a	0	n/a
Tanulási és magatartási problémák	A kognitív fejlődés szignifikáns elmaradása	75	48	n/a	14	36,4	3	17
	Általános tanulási nehézségek	75	45	85,7	n/a	18,2	15	31–47
	IQ<70	8	38	n/a	14	36,4	0	7–8
	Figyelemhiányos hiperaktivitási zavar	17	33	n/a	n/a	0	6	38–49
	Beszéd-készség-problémák	67	48	n/a	29	0	3	20–55
Csontrendszeri manifesztációk	Skeletalis rendellenességek	92	76	31+	14	45,5+	33	31
	Scoliosis	42	43	31	0	9,1	21	10–28
	Macrocephalia	58	39	11,5	14	45,5	9	24–45
	Pectus excavatum	33	31	n/a	n/a	n/a	9	12–50
	Pes cavus	0	17	n/a	n/a	n/a	3	n/a
	Az ízületek hiperflexibilitása	8	72	n/a	n/a	n/a	6	n/a
	Csontcysták	8	50	n/a	n/a	0	0	1
Neurológiai manifesztációk	Izomzati hypotonia	25	45	n/a	n/a	n/a	12	27
	Malignus ideghüvelytumorok	17	21	7,1	0	*	0	2–7
	T2-hiperintenzitás	75	45	n/a	29	n/a	39	34–79
	Spinalis neurofibromák	17	64	n/a	n/a	n/a	3	24–30
	Epilepszia	0	7	n/a	n/a	0	3	4–13
Szemészeti manifesztációk	Lisch-nodulus	25	93	40	14	45,5	21	63–93
	Opticus glioma	17	19	n/a	n/a	0	12	11–19
	Látászavar	17	n/a	n/a	14	n/a	15	n/a
	Strabismus	17	n/a	15	14	n/a	0	n/a
Egyéb	Magas termet	58	46	22,2	n/a	n/a	0	n/a

n/a = nem vizsgálták, vagy nem állnak rendelkezésre adatok; * = nem egyértelmű adatok állnak rendelkezésre az eredeti közleményből

Az *NFI* microdeletiós szindróma jellegzetes tünettana

A 17q11.2 microdeletiós szindrómában (MIM# 613675), melynek becsült előfordulási gyakorisága 1/60 000 [27], az 1-es típusú neurofibromatosisban tapasztalható karakterisztikus jelek (tejeskávéfoltok, neurofibromák, hónalji és lágyéki szeplők stb.) mellett gyakran nagy fokú klinikai variabilitás figyelhető meg a betegek körében. Korábbi tanulmányok [20, 22, 27, 30] jellegzetes különbségeket tártak fel a pontmutációs és a microdeletiós betegcsoportok klinikai manifestációiban. A legtöbb információnk az 1-es típusú microdeletiós betegek megfigyeléséből származik. Az irodalomban eddig ismert 1-es típusú microdeletiós és pontmutációs betegcsoportokban megfigyelt tüneteket és azok gyakoriságát a 3. táblázatban foglaltuk össze [20, 22, 25, 27, 31]. Az 1-es típusú microdeletiós betegek körében gyakrabban tapasztalhatók bizonyos dysmorphic vonások, a neurofibromák emelkedett száma és megjelenésük gyakorisága, az értelmi akadályozottság, illetve az ideghüvely-daganatok emelkedett kockázata és intenzívebb progressziója. A dysmorphic jelek közül a durva arcvonások, illetve a nagy kezek és lábak csak a microdeletiós betegeknél figyelhetők meg. A csontrendszert érintő rendellenességek is összességében nagyobb számban for-

dulnak elő a microdeletiós betegcsoportban. Ezek közül kiemelendő a macrocephalia, amely szignifikánsan gyakrabban jelentkezik a microdeletiós betegeknél. Jellegzetes tünet még az életkorhoz képest magas termet. Néhány tanulmányban a veleszületett szívfejlődési rendellenességek emelkedett gyakoriságát is leírták [27, 32].

A 2-es típusú deletiót hordozó betegek többségében (több mint 60%-ában) szomatikus mozaikosság fordul elő, ami enyhébb fenotípus kialakulását eredményezheti. Az irodalomban csak néhány, klinikailag jól jellemzett eset ismeretes, amelynél a betegek a deletiót nem mozaikos formában hordozzák. A betegek tüneteit a 4. táblázatban foglaltuk össze [20, 22, 27, 33–35]. Az alacsony esetszám által indokolt mértéktartás mellett is kiemelhető az adatokból, hogy az 1-es típusú deletiós betegekhez hasonlóan a különböző típusú neurofibromák előfordulási gyakoriságában, a csontrendszert érintő manifestációkban, a dysmorphic jellemzőkben, illetve a magatartási és tanulási problémák tekintetében eltérések figyelhetők meg a pontmutációs betegcsoportokhoz képest. Összehasonlítva a 2-es típusú deletiót hordozó betegek klinikai képét az 1-es típusú deletiós esetekével az is megállapítható, hogy ezen betegeknél a csontrendszert érintő tünetek közül a macrocephalia, a dysmorphic tünetek közül a nagy kezek és lábak, valamint a veleszületett szívfejlődési rendellenességek gyakrabban fordultak

4. táblázat | Az *NFI* nem mozaikos 2-es típusú microdeletiós betegek klinikai jellemzői [20, 22, 27, 33–35]

	A klinikai tünetek előfordulási gyakorisága (%) az 1-es típusú microdeletiós betegekben			A klinikai tünetek jelenléte vagy hiánya a nem mozaikos 2-es típusú microdeletiós betegekben				
	A vizsgált betegek száma/azonosítója	n = 29	n = 12	85/NF	078	P. 2358	P. 2429	#1
	Hivatkozások	[27]	[20]	[22]		[34, 35]		[33]
Érintett szervrendszer	Klinikai tünetek							
Bőrmanifestációk	Axillaris/inguinalis szeplőzettség	86	83	–	–	+	+	–
	Tejeskávéfoltok	93	100	+	+	+	+	+
	Cutan neurofibromák	86	8	–	+	–	+	(számos)
	Subcutan neurofibromák	76	58	–	+	+	+	–
	Plexiform neurofibromák	76	17	–	–	+	+	(számos)
Tanulási és magatartási problémák	Tanulási nehézségek	48	75	+	?	+	+	+
	Figyelemzavar	33	17	–	?	+	+	–
Neurológiai manifestációk	T2-hiperintenzitás	45	75	+	n/a	+	–	n/a
	Izomzati hypotonia	45	25	–	n/a	+	n/a	n/a
	Malignus ideghüvelytumorok	21	17	–	–	–	+	–
Csontrendszert manifestációk	Az ízületek hiperflexibilitása	72	8	–	n/a	+	+	–
	Scoliosis	43	42	+	+	n/a	–	–
	Macrocephalia	39	58	+	–	+	+	–
Dysmorfhiás jellemzők	Arcdysmorphia	90	67	–	–	+	+	+
	Nagy kezek és lábak	46	67	+	n/a	+	+	–
Egyéb	Magas termet	46	58	–	n/a	–	–	–
	Lisch-nodulus	93	25	+	?	+	+	+
	Veleszületett szívfejlődési rendellenességek	21	0	–	n/a	+	+	–

– = hiányzik; + = jelen van; n/a = nem vizsgálták, vagy nem állnak rendelkezésre adatok; ? = nem egyértelmű adat az eredeti cikkből

elő, mint az 1-es típusú deletiót hordozó betegekben. Megfigyelhető továbbá, hogy ezekre a betegekre az 1-es típusú betegekkel szemben nem jellemző az életkorhoz képest magas termet, és az arc dysmorfhiája is ritkábban észlelhető.

A 3-as típusú microdeletio meglehetősen ritka, az irodalomban eddig összesen 11 esetet írtak le [25, 26, 36, 37]. A betegekről kevés klinikai információ áll rendelkezésre, ami azzal magyarázható, hogy a betegek többsége (81%) 10 év alatti gyermek. Az elérhető adatokat az 5. táblázatban foglaltuk össze [25, 36, 37]. A klinikai adatokból a kis betegszám mellett is megfigyelhető, hogy a microdeletiós betegek jellemzően ezen betegekben is gyakrabban fordult elő az arc dysmorfhiája, illetve a nagy kezek és lábak a pontmutációs esetekkel összehasonlítva. Emellett a betegek viszonylag nagyobb hányadában (36%) túlnövekedés is gyakrabban volt tapasztalható.

Az atípusos microdeletiót hordozó betegek meglehetősen heterogén tünettannal rendelkeznek. A klinikai képet tovább árnyalja a betegekben (közel 60%-ukban) jelen lévő szöveti mozaikosság. Az irodalomban eddig összesen 61 beteget azonosítottak heterogén méretű,

ezáltal heterogén gén tartalmú atípusos microdeletióval, melyek közül hozzávetőlegesen 20 esetben érhető el klinikai információ. A betegek az azonosított deletio mérete és elhelyezkedése alapján két nagy csoportba sorolhatók. A betegek közel felében olyan nagy méretű deletio fordul elő, amelyek töréspontjai túlnyúlnak az 1,4 Mb méretű 1-es típusú deletión, míg a másik csoportba tartozó betegek esetében a töréspontok az 1-es típusú deletión belül helyezkednek el [38]. A betegek klinikai képe a neurofibromatosis-1 fő diagnosztikai kritériumaitól eltekintve alig mutatnak átfedéseket. Figyelemre méltó különbség tapasztalható a dysmorfhiás vonásokban, a neuropszichológiai manifesztációkban és a különböző neurofibromák előfordulási gyakoriságában [20]. A betegek egy részében jellegzetes tünet a durva arcvonás és a nagy kezek, lábak. Néhány esetben súlyos, néhányban enyhe értelmi akadályozottság volt megfigyelhető. A cutan és subcutan, illetve plexiform neurofibromák kialakulása és száma is nagy fokú heterogenitást mutat.

Az 1-es típusú neurofibromatosis egyik karakterisztikus vonása a különböző jóindulatú tumorok kialakulása cutan vagy subcutan neurofibromák, illetve a potenciálisan nagy plexiform neurofibromák formájában. A plexi-

5. táblázat | Az *NFI* 3-as típusú microdeletiós betegek klinikai jellemzői [25, 36, 37]

	A klinikai tünetek jelenléte vagy hiánya a 3-as típusú <i>NFI</i> microdeletiós betegekben											
	A vizsgált betegek azonosítója	GUE	OLI	N2603	TOP	Z41/03	2176	R54307	R85918	R53520	D071	D091
	Referencia	[25]			[36]			[37]				
Érintett szervrendszer	Klinikai tünetek											
Bőrmanifesztációk	Axillaris/inguinalis szeplőzöttség	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	+	+	+	n/a	+	–
	Tejeskávéfoltok	+	+	+	n/a	n/a	+	+	+	+	+	+
	Cutan neurofibromák	–	–	–	+	n/a	+	n/a	n/a	+	–	–
	Subcutan neurofibromák	+	+	–	n/a	n/a	+	n/a	n/a	+	n/a	–
	Plexiform neurofibromák	+	+	–	n/a	n/a	–	n/a	n/a	+	–	+
Tanulási és magatartási problémák	Tanulási nehézségek	+	n/a	n/a	n/a	n/a	+	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	Értelmi akadályozottság	n/a	n/a	n/a	+	+	n/a	n/a	n/a	n/a	+	enyhe
Neurológiai manifesztációk	Malignus ideghüvely-tumorok	n/a	n/a	n/a	n/a	+	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Csontrendszeri manifesztációk	Macrocephalia	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	–	n/a	n/a	n/a	+	n/a
	Microcephalia	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	+	n/a	n/a	n/a	–	n/a
	Scoliosis	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	+	n/a	n/a	–	n/a	n/a
Dysmorfhiás jellemzők	Arcdysmorphia	+	+	+	+	+	+	n/a	n/a	n/a	n/a	+
	Nagy kezek és lábak	n/a	n/a	n/a	+	n/a	+	n/a	n/a	n/a	+	n/a
Egyéb	Magas termet	+	+	+	n/a	n/a	–	n/a	n/a	n/a	+	n/a
	Lisch-nodulus	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	+	n/a	n/a	n/a	–	–
	Opticus glioma	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	+	n/a	–	n/a	n/a

– = hiányzik; + = jelen van; n/a = nem vizsgálták, vagy nem állnak rendelkezésre adatok

form neurofibromák azonban rosszindulatú MPNST-vé alakulhatnak át, amelyek hozzájárulhatnak a neurofibromatosis-1-ben szenvedő betegek mortalitásához. A rosszindulatú transzformáció kockázati tényezői az *NF1* microdeletio jelenléte, az egész testet érintő magas dagatterhelés és a subcutan neurofibromák nagy száma [39]. A cutan neurofibromák, melyek sohasem válnak rosszindulatúvá, általában felnőttkorban jelennek meg, és a neurofibromatosis-1-ben szenvedő felnőtt populáció 80–90%-ában fordulnak elő [40]. A microdeletió betegcsoportra azonban jellemző a cutan neurofibromák nagy száma és korai (pubertás előtti) megjelenése [27, 41]. A cutan neurofibromák mellett gyakran subcutan neurofibromák is kialakulhatnak. Az 1-es és 2-es típusú microdeletió csoportban igen magas a subcutan neurofibromák előfordulása, ami korábbi tanulmányok szerint az MPNS kialakulásának emelkedett kockázatával társul, ezért ezekben a betegekben javasolt a szorosabb nyomon követés [42]. A külsőleg megfigyelhető neurofibromák mellett a neurofibromatosis-1-betegekben nagyszámú ún. belső neurofibroma (többségében plexiform neurofibroma) is előfordulhat, melyek sokszor csak mágnesesrezonancia-képzéssel (MRI) detektálhatók. A pontmutációs csoporthoz képest a plexiform neurofibromák nagyobb száma és gyorsabb növekedési üteme tapasztalható az *NF1* microdeletió betegcsoportban [39]. Egyes tanulmányok szoros összefüggést figyeltek meg a belső neurofibromák jelenléte és az MPNS előfordulása között. Az MPNST-k nagyon agresszív, rossz prognózisú tumorok, melyek gyakran már meglévő plexiform neurofibromákból alakulnak ki [43]. A microdeletió betegknél az MPNST kialakulásának nagyobb kockázata, valamint a betegek korábbi életszakaszában való megjelenése figyelhető meg. Mindezek ismeretében a teljestest-MRI javasolt a microdeletió betegpopulációban a nem látható, aszimptomatikus plexiform neurofibromák korai stádiumban történő kimutatása és ezáltal a korai diagnózis felállítása, valamint az időbeli kezelés elindítása céljából. Egyes megfigyelések szerint ha a gyermekekben az első MRI során nem észlelhető plexiform

neurofibroma, akkor nem valószínű, hogy életük során később plexiform neurofibroma alakuljon ki [32].

A megjelenő specifikus tünetek miatt a megfelelő és alapos vizsgálatokkal jól elkülöníthetők a microdeletió és a pontmutációs betegcsoportok. A 6. táblázatban összegyűjtöttük a leggyakoribb tüneteket, amelyek felhívhatják a figyelmet a microdeletio jelenlétére. Ennek ismeretében célzott vizsgálati módszer alkalmazható a rendellenesség hátterében álló genetikai eltérés feltérképezésére.

Összességében megállapítható, hogy a neurofibromatosis-1 klinikai manifesztációi a microdeletió betegcsoportban általánosságban súlyosabbak, mint az intragenikus patogén *NF1*-mutációkkal rendelkező betegcsoportban [20, 21, 27].

A microdeletio által érintett gének funkciói és codeletióinak a fenotípusra gyakorolt lehetséges hatásai

Az *NF1* microdeletio különböző típusai változó számú gén elvesztésével járhatnak, ami a nem rekurrens, atípusos esetben a legkifejezettebb és leginkább heterogén. A rekurrens deletiók által (1-es, 2-es, 3-as típus) érintett géneket a 7. táblázat szemlélteti [20, 27, 30, 44–54]. Az atípusos deletiókban egyéb gének is érintettek lehetnek, mint például a *CPD*, *GOSR1*, *ZNF207*, *PSMD11*, *CDK5R1*.

Az *NF1* microdeletio számos olyan, további funkcionális gént érinthet, mely feltételezhetően intoleráns a funkcióvesztésre, ezáltal a normáldózisuk megváltozása hozzájárulhat az eltérő klinikai kép kialakulásához. A legtöbb esetben a LoF-mutációk következtében kialakuló haploid elégtelenség hatására a fennmaradó egy működőképes génekópia ugyanis nem termel elegendő fehérjét. A funkcióvesztéssel szembeni intolerancia valószínűségének becslése a pLI- (probability of loss-of-function intolerance) értékkel jellemezhető. A pLI-érték alapján a gének LoF-intoleráns (pLI≥0,9) vagy LoF-toleráns (pLI≤0,1) csoportba sorolhatók. Az *NF1* microdeletió régióban található fehérjekódoló gének közül az

6. táblázat | A microdeletió és a pontmutációs betegcsoport leggyakoribb tünettani különbségei

Eltérést mutató jellegzetes tünetek	Pontmutációs betegcsoport	Microdeletió betegcsoport
Dysmorphiás jelleg	Arcdysmorphia	Nem fordul elő
	Durva arcvonások	Nem fordul elő
	Nagy kezek és lábak	Nem fordul elő
Neurofibromák (cutan, subcutan, plexiform)	Kevesebb	Több, korábban
Macrocephalia	Ritkább	Gyakoribb
Magas termet	Nem jellemző	Gyakori
Csontrendszeret érintő manifesztációk	Ritka	Gyakori
Súlyos globális fejlődési elmaradás	Ritka	Gyakori
Súlyos értelmi akadályozottság	Ritka	Gyakori

7. táblázat | A 17q11.2 *NFI* microdeletióis régióban található fehérjekódoló és miRNS-gének funkciói és a fenotípusra gyakorolt hatásuk [20, 27, 30, 44–54]

	Génelnevezés	MIM-azonosító	pLI-érték	A fenotípusra gyakorolt hatás	Génfunkció	Ref.
3-as típus	<i>LRRC37BP</i>	–	–	–	–	–
	<i>SUZ12P</i>	–	–	–	–	–
	<i>CRLF3</i>	614853	0,00	Nem ismert.	A sejtciklus-progresszió negatív regulátora, esszenciális szerepe lehet az agyfejlődésben és az autizmus kialakulásában.	[30, 44, 45]
2-es típus	<i>ATAD5</i>	609534	1,00	Tumorgenezis.	Tumorsuppresszor, genominstabilitás-regulátor.	[46]
	<i>TEFM</i>	616422	0,51	Onkogenikus szerepe lehet a hepatocellularis carcinomában.	Növeli a mitokondriális RNS-poli-meráz processzivitását.	[47]
	<i>ADAP2</i>	608635	0,00	Cardiovascularis manifesztációkkal hozták összefüggésbe.	A szív fejlődésében játszik szerepet.	[48]
1-es típus	<i>RNF135</i>	611358	0,00	Tumorgenezis, arcdysmorphia, túlnövekedés, csökkent kognitív képesség.	–	[49]
	<i>MIR4733</i>	–	–	–	Részt vesz a génexpresszió poszttranszkripció szabályozásában.	–
	<i>NFI</i>	162200	1,00	Tumorgenezis, heterogén tünettan.	Tumorsuppresszor.	[20, 27]
	<i>OMG</i>	164345	0,97	Értelmi akadályozottság, csökkent kognitív képesség.	A korai agyfejlődésben játszik szerepet, illetve hozzájárul a központi idegrendszer myelinisációjához.	[27, 50]
	<i>EVI2B</i>	158381	0,06	–	Szükséges a granulocytadifferenciálódáshoz és a haematopoieticus progenitor sejtek működéséhez.	[51]
	<i>EVI2A</i>	158380	0,00	Osteosarcoma kialakulásában játszhat szerepet.	–	[52]
	<i>RAB11FIP4</i>	611999	0,99	Hozzájárul a hasnyálmirigy-daganat progressziójához.	Részt vesz a vesicularis transzport regulációjában.	[53]
	<i>MIR193A</i>	614733	–	Tumorgenezis.	Részt vesz a génexpresszió poszttranszkripció szabályozásában, tumorsuppresszori funkció.	[27]
	<i>MIR365B</i>	–	–	Tumorgenezis.	Részt vesz a génexpresszió poszttranszkripció szabályozásában, tumorsuppresszori funkció.	[27]
	<i>MIR4725</i>	–	–	–	Részt vesz a génexpresszió poszttranszkripció szabályozásában.	–
	<i>COPRS</i>	616477	0,25	A malignus ideghüvelytumorok kialakulásában játszik szerepet, tumorgenezis.	Szerepet játszik az izomsejtek differenciálódásában.	[27]
	<i>UTP6</i>	–	0,00	Tumorgenezis, hozzájárulhat a veleszületett szívelégtelenség gyakoribb előfordulásához.	Riboszómaszintézishez szükséges, részt vesz az apoptoszómadependens apoptózisban.	[27, 54]
	<i>SUZ12</i>	613675	1,00	Fokozza az ideghüvelytumorok kialakulásának kockázatát, tumorigenezis.	Tumorsuppresszori funkció.	[27]
	<i>LRRC37B</i>	616558	0,01	Nem ismert.	Nem ismert.	–

A pLI- (probability of loss-of-function intolerance) értékek a GnomAD böngészőből (<https://gnomad.broadinstitute.org/>) származnak, a GnomAD v2.1.1/GnomAD SVs v2.1 verzió alapján. A funkcióvesztés szempontjából annál intoleránsabbnak tűnik egy adott gén, minél közelebb van a pLI értéke az 1-hez. A 0,9 feletti pLI-értékkel rendelkező gének az előrejelzések szerint intoleránsak a funkcióvesztéses variánsokkal szemben.

A táblázat bal oldalán a fekete vonalak az 1-es, 2-es és 3-as típusú microdeletio méretét és az általuk érintett géneket reprezentálják.

miRNS = mikro-ribonukleinsav

ATAD5, *NF1*, *OMG*, *RAB11FIP4*, *SUZ12* gének a LoF-intoleráns kategóriába tartoznak [30] (7. táblázat), ami arra utal, hogy ezen gének haploinsufficienciája nagy valószínűséggel kóros következményekkel járhat. Ugyanakkor nem zárható ki, hogy a régióban található LoF-toleráns gének heterozigóta deletiója is valamilyen módon hozzájárulhat a klinikai kép kialakulásához. Korábbi kutatások alapján már egyre több génhez lehet funkciót, illetve fenotípusra gyakorolt hatást is társítani [20, 27, 30, 44–54]. Például az *RNF135* és *SUZ12* gének haploinsufficienciájához kapcsolható bizonyos dysmorfhiás arcvonások megjelenése, túlnövekedés és csökkent kognitív képesség [30, 49], az *ADAP2* elvesztését cardiovascularis manifesztációkkal hozták összefüggésbe, míg a *COPRS* és a *SUZ12* gének az MPNST kialakulásában játszhatnak szerepet. Továbbá számos génről (például *ATAD5*, *RNF135*, *NF1*, *SUZ12*) megállapították, hogy részt vesznek a daganatok kialakulásában [27]. Az *NF1* microdeletió régióban található gének eddig ismert funkcióit a 7. táblázatban foglaltuk össze [20, 27, 30, 44–54].

Következtetés

Az 1-es típusú neurofibromatosis neurocutan rendelkezésség, amelynek hátterében a *NF1* tumorsuppresszor gén mutációi állnak. Mai ismeretünk alapján két nagyobb csoport különíthető el: a pontmutációs eltérések okozta 1-es típusú neurofibromatosis, illetve a microdeletiók okozta, ún. 17q11.2 microdeletiók szindróma. Az utóbbi esetben az 1-es típusú neurofibromatosisra jellemző karakterisztikus tünetek mellett specifikusabb és gyakran súlyosabb kórlefolyás figyelhető meg. A microdeletiók betegek fenotípusos jegyei, melyek segíthetnek a microdeletio jelenlétének korai felismerésében, a következők: dysmorfhiás arcvonások, macrocephalia, nagy méretű kezek és lábak, magas termet, megkésett kognitív fejlődés és/vagy tanulási nehézség, a subcutan neurofibromák igen gyakori és nagyszámú előfordulása. A betegek körében az MPNST és egyéb malignitások kialakulásának emelkedett kockázata figyelhető meg, emiatt fontos a microdeletio jelenlétének minél korábbi azonosítása, melynek meghatározásához gyors és hatékony eszköz az MLPA, valamint a betegek szoros nyomon követése, melynek fontos része a teljestest-MRI. A rendkívül variábilis klinikum a microdeletiók betegek multidiszciplináris ellátását teszi szükségessé, magában foglalva a tünetek meghatározását, a klinikai és molekuláris vizsgálatokon alapuló diagnózis felállítását, a malignus tünetek mielőbbi felismerését és kezelését, a genetikai tanácsadást és a pszichológiai támogatást. Számos klinikai kutatás folyik hatékony terápiák kidolgozására, a betegség gyógyítása azonban a mai napig nem megoldott. Hazánkban jelenleg a plexiform neurofibroma kezelésére alkalmas MEK-inhibitor-terápia érhető el szelumetinib és trametinib néven egyedi méltányossági kérelemmel.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karának támogatásával valósult meg (KA-2020-27).

Szerzői munkamegosztás: B. G., T. Á., Zs. A., B. J.: Irodalomkutatás, a kézirat megszövegezése. B. G., B. J.: Az ábrák és a táblázatok elkészítése. H. K., B. J.: A kézirat áttekintése. A közlemény végleges változatát az összes szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, et al. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol.* 2005; 141: 71–74.
- [2] Uusitalo E, Leppävirta J, Koffert A, et al. Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. *J Invest Dermatol.* 2015; 135: 904–906.
- [3] DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000; 105: 608–614.
- [4] Zheng H, Chang L, Patel N, et al. Induction of abnormal proliferation by nonmyelinating Schwann cells triggers neurofibroma formation. *Cancer Cell* 2008; 13: 117–128.
- [5] Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, et al. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 1978–1986.
- [6] Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genet Med.* 2010; 12: 1–11.
- [7] Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, et al. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17004.
- [8] Easton DF, Ponder MA, Huson SM, et al. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): evidence for modifying genes. *Am J Hum Genet.* 1993; 53: 305–313.
- [9] Bergoug M, Doudeau M, Godin F, et al. Neurofibromin structure, functions and regulation. *Cells* 2020; 9: 2365.
- [10] Marchuk DA, Saulino AM, Tavakkol R, et al. cDNA cloning of the type 1 neurofibromatosis gene: complete sequence of the *NF1* gene product. *Genomics* 1991; 11: 931–940.
- [11] McKeever K, Shepherd CW, Crawford H, et al. An epidemiological, clinical and genetic survey of neurofibromatosis type 1 in children under sixteen years of age. *Ulster Med J.* 2008; 77: 160–163.
- [12] Stephens K, Kayes L, Riccardi VM, et al. Preferential mutation of the neurofibromatosis type 1 gene in paternally derived chromosomes. *Hum Genet.* 1992; 88: 279–282.
- [13] Trovó-Marqui AB, Tajara EH. Neurofibromin: a general outlook. *Clin Genet.* 2006; 70: 1–13.
- [14] Scheffzek K, Welte S. Neurofibromin: protein domains and functional characteristics. In: Upadhyaya M, Cooper ND (eds.) *Neurofibromatosis type 1. Molecular and Cellular biology.* Springer, Berlin, 2012; pp. 305–326.
- [15] Gutmann DH, Donahoe J, Brown T, et al. Loss of neurofibromatosis 1 (*NF1*) gene expression in NF1-associated pilocytic astrocytomas. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2000; 26: 361–367.
- [16] Patrakitkomjorn S, Kobayashi D, Morikawa T, et al. Neurofibromatosis type 1 (NF1) tumor suppressor, neurofibromin, regulates the neuronal differentiation of PC12 cells via its associating protein, CRMP-2. *J Biol Chem.* 2008; 283: 9399–9413.
- [17] Rauen KA. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2013; 14: 355–369.
- [18] Riccardi VM. Neurofibromatosis: clinical heterogeneity. *Curr Probl Cancer* 1982; 7: 1–34.

- [19] Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med.* 2021; 23: 1506–1513.
- [20] Büki G, Zsigmond A, Czako M, et al. Genotype-phenotype associations in patients with type-1, type-2, and atypical *NF1* microdeletions. *Front Genet.* 2021; 12: 673025.
- [21] Kehrer-Sawatzki H, Kluwe L, Salamon J, et al. Clinical characterization of children and adolescents with *NF1* microdeletions. *Childs Nerv Syst.* 2020; 36: 2297–2310.
- [22] Zhang J, Tong H, Fu X, et al. Molecular characterization of *NF1* and neurofibromatosis type 1 genotype-phenotype correlations in a Chinese population. *Sci Rep.* 2015; 5: 11291.
- [23] Cnossen MH, van der Est MN, Breuning MH, et al. Deletions spanning the neurofibromatosis type 1 gene: implications for genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis type 1? *Hum Mutat.* 1997; 9: 458–464.
- [24] Vogt J, Bengesser K, Claes KB, et al. SVA retrotransposon insertion-associated deletion represents a novel mutational mechanism underlying large genomic copy number changes with non-recurrent breakpoints. *Genome Biol.* 2014; 15: R80.
- [25] Pasmant E, Sabbagh A, Spurlock G, et al. *NF1* microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Hum Mutat.* 2010; 31: E1506–E1518.
- [26] Messiaen L, Vogt J, Bengesser K, et al. Mosaic type-1 *NF1* microdeletions as a cause of both generalized and segmental neurofibromatosis type-1 (*NF1*). *Hum Mutat.* 2011; 32: 213–219.
- [27] Kehrer-Sawatzki H, Mautner VF, Cooper DN. Emerging genotype-phenotype relationships in patients with large *NF1* deletions. *Hum Genet.* 2017; 136: 349–376.
- [28] Pös O, Radvanszky J, Styk J, et al. Copy number variation: methods and clinical applications. *Appl Sci.* 2021; 11: 819.
- [29] Carter NP. Methods and strategies for analyzing copy number variation using DNA microarrays. *Nat Genet.* 2007; 39(Suppl 7): S16–S21.
- [30] Kehrer-Sawatzki H, Cooper DN. Classification of *NF1* microdeletions and its importance for establishing genotype/phenotype correlations in patients with *NF1* microdeletions. *Hum Genet.* 2021; 140: 1635–1649.
- [31] Bianchessi D, Morosini S, Saletti V, et al. 126 novel mutations in Italian patients with neurofibromatosis type 1. *Mol Genet Genomic Med.* 2015; 3: 513–525.
- [32] Nguyen R, Dombi E, Widemann BC, et al. Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7: 75.
- [33] Yethindra V, Tagaev T, Mamytova E, et al. A rare case of patient with neurofibromatosis type 1 in a genotype-phenotype correlation revealing a submicroscopic deletion on the long arm of chromosome 17. *Clin Case Rep.* 2021; 9: 2397–2399.
- [34] Roehl AC, Vogt J, Mussotter T, et al. Intrachromosomal mitotic nonallelic homologous recombination is the major molecular mechanism underlying type-2 *NF1* deletions. *Hum Mutat.* 2010; 31: 1163–1173.
- [35] Vogt J, Mussotter T, Bengesser K, et al. Identification of recurrent type-2 *NF1* microdeletions reveals a mitotic nonallelic homologous recombination hotspot underlying a human genomic disorder. *Hum Mutat.* 2012; 33: 1599–1609.
- [36] Bengesser K, Cooper DN, Steinmann K, et al. A novel third type of recurrent *NF1* microdeletion mediated by nonallelic homologous recombination between *LRRC37B*-containing low-copy repeats in 17q11.2. *Hum Mutat.* 2010; 31: 742–751.
- [37] Zickler AM, Hampp S, Messiaen L, et al. Characterization of the nonallelic homologous recombination hotspot PRS3 associated with type-3 *NF1* deletions. *Hum Mutat.* 2012; 33: 372–383.
- [38] Kehrer-Sawatzki H, Wahlländer U, Cooper DN, et al. Atypical *NF1* microdeletions: challenges and opportunities for genotype/phenotype correlations in patients with large *NF1* deletions. *Genes (Basel)* 2021; 12: 1639.
- [39] Well L, Döbel K, Kluwe L, et al. Genotype-phenotype correlation in neurofibromatosis type-1: *NF1* whole gene deletions lead to high tumor-burden and increased tumor-growth. *PLOS Genet.* 2021; 17: e1009517.
- [40] Plotkin SR, Bredella MA, Cai W, et al. Quantitative assessment of whole-body tumor burden in adult patients with neurofibromatosis. *PLOS ONE* 2012; 7: e35711.
- [41] Kehrer-Sawatzki H, Cooper DN. 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. *Hum Genet.* 2022; 141: 177–191.
- [42] Tucker T, Wolkenstein P, Revuz J, et al. Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in *NF1*. *Neurology* 2005; 65: 205–211.
- [43] Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer Res.* 2002; 62: 1573–1577.
- [44] Hahn N, Büschgens L, Schwedhelm-Domeyer N, et al. The orphan cytokine receptor CRLF3 emerged with the origin of the nervous system and is a neuroprotective erythropoietin receptor in locusts. *Front Mol Neurosci.* 2019; 12: 251.
- [45] Wegscheid ML, Anastasaki C, Hartigan KA, et al. Patient-derived iPSC-cerebral organoid modeling of the 17q11.2 microdeletion syndrome establishes CRLF3 as a critical regulator of neurogenesis. *Cell Rep.* 2021; 36: 109315.
- [46] Park SH, Kang N, Song E, et al. ATAD5 promotes replication restart by regulating RAD51 and PCNA in response to replication stress. *Nat Commun.* 2019; 10: 5718.
- [47] Wan L, Wang Y, Zhang Z, et al. Elevated TEFM expression promotes growth and metastasis through activation of ROS/ERK signaling in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis.* 2021; 12: 325.
- [48] Venturin M, Carra S, Gaudenzi G, et al. *ADAP2* in heart development: a candidate gene for the occurrence of cardiovascular malformations in *NF1* microdeletion syndrome. *J Med Genet.* 2014; 51: 436–443.
- [49] Douglas J, Cilliers D, Coleman K, et al. Mutations in *RNF135*, a gene within the *NF1* microdeletion region, cause phenotypic abnormalities including overgrowth. *Nat Genet.* 2007; 39: 963–965.
- [50] Brussa Reis L, Turchetto-Zolet AC, Fonini M, et al. The role of co-deleted genes in neurofibromatosis type 1 microdeletions: an evolutive approach. *Genes (Basel)* 2019; 10: 839.
- [51] Zjablovskaja P, Kardosova M, Danek P, et al. Correction to: EVI2B is a C/EBPalpha target gene required for granulocytic differentiation and functionality of hematopoietic progenitors. *Cell Death Differ.* 2019; 26: 198. Erratum: *Cell Death Differ.* 2017; 24: 705–716.
- [52] Li S, Yang F, Yang YK, et al. Increased expression of ecotropic viral integration site 2A indicates a poor prognosis and promotes osteosarcoma evolution through activating MEK/ERK pathway. *J Recept Signal Transduct Res.* 2019; 39: 368–372.
- [53] Hu F, Deng X, Yang X, et al. Hypoxia upregulates Rab11-family interacting protein 4 through HIF-1alpha to promote the metastasis of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2015; 34: 6007–6017.
- [54] Venturin M, Bentivegna A, Moroni R, et al. Evidence by expression analysis of candidate genes for congenital heart defects in the *NF1* microdeletion interval. *Ann Hum Genet.* 2005; 69: 508–516.

(Bene Judit dr.,
Pécs, Szigeti út 12., 7624
e-mail: bene.judit@pte.hu)