



INVESTIGAÇÃO MOLECULAR E CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO EM PACIENTES COM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1

RAQUEL RODRIGUES LOIOLA¹; SABRINA DOS SANTOS PINHO COSTA¹; VIVIANE SONAGLIO¹; DIOGO CORDEIRO DE QUEIROZ SOARES1; GIOVANA TARDIN TORREZAN1.

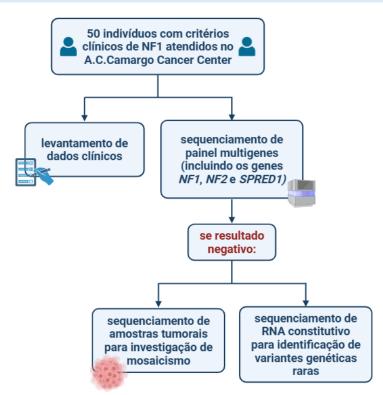
¹A.C.CAMARGO CANCER CENTER, SÃO PAULO, BRASIL.

INTRODUÇÃO E OBJETIVO

neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença autossômica dominante resultante germinativa herdada ou de variantes patogênicas de novo no gene supressor de tumor NF1. Indivíduos com NF1 podem manifestar amplo espectro fenotípico, incluindo predisposição a tumores benignos e malignos. Existem milhares de variantes germinativas descritas para NF1, mas apenas 6 correlações genótipo-fenótipo são bem estabelecidas. Em vista disso, fazem-se necessárias investigações adicionais para relações genótipo-fenótipo. No Brasil, há poucos estudos sobre os aspectos clínicos e moleculares da NF1.

Este estudo tem como objetivo caracterizar molecularmente pacientes brasileiros com NF1, correlacionando achados genéticos e clínicos.

METODOLOGIA



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Até o momento, mediante ao levantamento de bancos de dados institucionais, foram identificados 94 pacientes potencialmente elegíveis para o estudo. Destes, 27 estão em tratamento com selumetinibe, 22 apresentam resultados prévios de testes genéticos e 19 possuem material de leucócito armazenado em biobanco da instituição. Dentre os 22 pacientes com teste genético, 19 apresentaram variantes germinativas patogênicas (VGP) em NF1, 1 apresentou variante de significado clínico incerto (VUS) em NF1 e 2 apresentaram resultado negativo, sendo esses últimos 3 casos elegíveis para investigação de mosaicismo e de análise de RNA constitutivo. Para os 17/19 pacientes com VGPs, foi obtido detalhamento da variante encontrada, conforme exibido na Tabela 1.

Tabela 1: Detalhamento das variantes germinativas patogênicas encontradas em NF1 incluindo manifestações clínicas relacionadas

	ndo manifestações clínicas relac		
ID	Variante	Tipo	Tumores (idade)
1	c.1155delT, p.lle386fs	frameshift	
2	c.1756_1759delACTA, p.Thr586Valfs*18	frameshift	TMBNP (19); NFP (11)
3	c.1818C>A, p.Cys606Ter	stopcodon	
4	c.1888dupG, p.Val630Glyfs*4	frameshift	câncer de mama (39)
5	c.2850+1G>A	splice_site	
6	c.400del, p.Leu134Phefs*31	frameshift	NFP (<1)
7	c.1466A>G, p.Tyr489Cys	missense	NFP (<40)
8	c.1748A>G, p.Lys583Arg	missense	
9	c.5206-1G>T	splice_site	glioma do nervo óptico (9); NFP(7)
10	c.6445_6449dup, p.Arg2150Serfs*2	frameshift	NFP (6)
11	deleção (ch17:29.111.204- 30.274.704) (del <i>NF1)</i>	CNV deleção completa	
12	c.2033dupC, p.lle679Aspfs*21	frameshift	
13	c.7269_7270del, p.His2423Glnfs*4	frameshift	NFP (15)
14	c.5612delT, p.Leu1871Tyrfs*2	frameshift	câncer de mama (60)
15	c.1756_1759del, p.Thr586Valfs*18	frameshift	
16	deleção (chr17:29.676.274- 29.718.950) (del <i>NF1</i> e <i>RAB11FIP4</i>)	CNV deleção completa	glioma do nervo óptico (3)
17	c.6772C>T, p.Arg2258*	stopcodon	glioma do nervo óptico (2)

CNV: Copy Number Variation; TMBNP: tumor maligno da bainha do nervo periférico; NFP: neurofibroma plexiforme.

A mediana da idade dos pacientes é de 27 anos, com as idades variando entre 2 e 66 anos. O levantamento dos dados clínicos completos dos participantes, recrutamento e realização de análises genômicas está em andamento.

CONCLUSÃO

A correlação genótipo-fenótipo poderá contribuir para um diagnóstico mais preciso e um manejo clínico mais eficaz da NF1, aprimorando o conhecimento sobre a doença e resposta a terapias e, potencialmente, influenciando estratégias terapêuticas aconselhamento genético.

Palavras-chave: correlação genótipo-fenótipo, NF1 e neurofibromas plexiformes.





