Journal of Arak University of Medical Sciences
Volume 29, Issue 3
August & September 2026

Case Report

Identification of a Premature Stop Codon Variant in the NF1 Gene Using Whole Exome Sequencing in a Female with Neurofibromatosis Type 1

Samaneh Alsadat Sadati[1], Sahar Bayat[2], Reyhaneh Khodadadi[3], Milad Gholami[2*]

[1] Department of Genetics, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran

[2] Department of Biochemistry and Genetics, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

[3] Department of Biology, Faculty of Science, Arak University, Arak, Iran

*** Corresponding author**: Milad Gholami, Department of Biochemistry and Genetics, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran. Email: mtu.q220@gmail.com

DOI: 10.61882/jams.29.3.272

How to Cite this Article:
Sadati SA, Bayat S, Khodadadi R, Gholami M. Identification of a Premature Stop Codon Variant in the NF1 Gene Using Whole Exome Sequencing in a Female with Neurofibromatosis Type 1. *J Arak Uni Med Sci*. 2026;**29**(3): 272-7. DOI: 10.61882/jams.29.3.272

Received: 26.05.5056
Published: 01.08.2026

Keywords:
Neurofibromatosis;
NF1;
Variant;
Sequencing

© 2024 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: Neurofibromatosis type 1 is an autosomal dominant disorder caused by mutations in the neurofibromin tumor suppressor gene. This condition exhibits a high prevalence, dominant penetrance, and variable expression, and is characterized by manifestations such as neurofibromas, café-au-lait spots, and Lisch nodules. Neurofibromin is one of the largest human genes with a high rate of spontaneous mutations. As a result, they can be present in both sporadic and inherited forms. The aim of this study was to genetically investigate a woman with neurofibromatosis-like manifestations by whole-exome sequencing.

Methods: The patient exhibited neurofibromatosis-like manifestations, inherited from a healthy father and mother who died of similar symptoms. Peripheral blood (6ml) was collected from both the proband and her father. Following DNA extraction, the patient underwent whole-exome sequencing, whereas her father underwent Sanger sequencing.

Results: The study showed that proband had a heterozygous c.910 C>T variant in the NF1 gene. This missense variant occurs in exon 9 of the gene and results in a dysfunctional protein owing a premature stop codon. Sanger sequencing of the affected father did not reveal any variant in this gene.

Conclusions: The c.910 C>T variant in the neurofibromin gene leads to the production of a truncated protein that lacks function, resulting in neurofibromatosis. Although this disease is somewhat resistant to therapy, due to its hereditary, prenatal testing can help ensure the health of the fetus and provide symptom management and treatment for affected individuals. Furthermore, due to the mutational and genetic heterogeneity of neurofibromatosis and the long length of the NF1 gene, high-throughput exome sequencing is recommended to identify the cause of the disease and detect point variants.

Copyright *© 2024 The Author(s); Published by Journal of Arak University of Medical Sciences. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http"//creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) witch permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.*

شناسایی یک واریانت کدون خاتمه زودهنگام در ژن NF1 با استفاده از روش توالی‌یابی کل اگزوم در یک خانم مبتلا به نوروفیبروماتوز نوع ۱

سمانه السادات ساداتی[۱]، سحر بیات[۲]، ریحانه خدادادی[۳]، میلاد غلامی[۲*]

[۱] گروه ژنتیک، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، پژوهشگاه تولید مثل رویان، تهران، ایران
[۲] گروه بیوشیمی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
[۳] گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اراک، اراک، ایران

* نویسنده مسئول: میلاد غلامی، گروه بیوشیمی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران. ایمیل: mtu.q220@gmail.com

DOI: 10.61882/jams.29.3.272

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۳/۰۵
تاریخ چاپ: ۱۴۰۵/۰۵/۱۰
واژگان کلیدی:
نوروفیبروماتوز؛ NF1؛ واریانت؛ توالی‌یابی

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.

چکیده

مقدمه: نوروفیبروماتوز نوع ۱، یک بیماری تک ژنی با الگوی اتوزوم غالب است که در اثر جهش در ژن سرکوب کننده تومور نوروفیبرومین (NF1) ایجاد می‌شود. این بیماری دارای شیوع بالا، نفوذ کامل و بیان متغیر است که با تظاهراتی همچون تومورهای نوروفیبروما، لکه‌های شیر- قهوه و ندول‌های لیش شناخته می‌شود. ژن نوروفیبرومین، یکی از بزرگ‌ترین ژن‌های انسانی و با نرخ بالای جهش‌های خود به خودی است. نوروفیبروماتوز به هر دو صورت اسپورادیک و خانوادگی رخ می‌دهد. هدف از این مطالعه، بررسی ژنتیکی یک خانم با تظاهرات مشابه نوروفیبروماتوز از طریق توالی‌یابی کل اگزوم بود.

روش کار: خانم مورد مطالعه، دارای تظاهرات مشابه نوروفیبروماتوز از پدری سالم و مادری مبتلا است که مادر او با علائم مشابه، فوت شده‌اند. از فرد مبتلا و پدر او ۶ میلی‌لیتر خون محیطی اخذ شد. پس از استخراج DNA، توالی‌یابی کل اگزوم و توالی‌یابی سنگر جهت شناسایی و تأیید جهش انجام شد.

یافته‌ها: نتایج توالی‌یابی اگزوم نشان داد، فرد مبتلا، واجد واریانت هتروزیگوت c.910C>T به صورت بیماری‌زا در اگزون شماره ۹ ژن NF1 است. این واریانت از نوع جابه‌جایی نوکلئوتیدی است که در نهایت منجر به ایجاد کدون خاتمه زودهنگام می شود. نتایج سنگر پدر فرد مبتلا واریانتی را در این ژن نشان نداد.

نتیجه‌گیری: واریانت c.910 C>T در ژن نوروفیبرومین منجر به تولید یک پروتئین کوتاه شده فاقد عملکرد و ایجاد تظاهرات نوروفیبروماتوز می‌گردد. گرچه این بیماری تا حدودی به درمان مقاوم است، اما با توجه به ماهیت توارثی بیماری می‌توان توسط آزمایشات قبل از لانه‌گزینی از سلامت جنین‌های آینده اطمینان حاصل کرد و همچنین برای افراد مبتلا مدیریت علائم و درمان را انجام داد. همچنین با توجه به هتروژن بودن جهشی و ژنی بیماری نوروفیبروماتوز و طول زیاد ژن NF1 جهت شناسایی علت بیماری توالی‌یابی اگزوم با کارآیی بالا جهت شناسایی واریانت‌های نقطه‌ای توصیه می‌شود.

ارجاع: ساداتی سمانه‌السادات، بیات سحر، خدادادی ریحانه، غلامی میلاد. شناسایی یک واریانت کدون خاتمه زودهنگام در ژن NF1 با استفاده از روش توالی‌یابی کل اگزوم در یک خانم مبتلا به نوروفیبروماتوز نوع ۱. *مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک* ۱۴۰۵؛ ۲۹ (۳): ۲۷۲- ۲۷۷.

مقدمه

نوروفیبروماتوز یک اختلال عصبی- پوستی است که به ایجاد تعدادی تومور در سیستم عصبی، از جمله مغز، طناب نخاعی و سیستم عصبی محیطی منجر می‌شود. این اختلال به سه زیرگروه نوروفیبروماتوز نوع یک، دو و شوآنوما تقسیم می‌شود. نوروفیبروماتوز توارثی نوع یک (NF1) با شیوع ۹۶ درصد از همه موارد، شایع‌ترین اختلال این گروه شناخته می شود (۱). NF-1 یک بیماری اتوزوم غالب با نفوذ کامل و بیان متغیر است که شیوع آن به طور تقریبی یک نفر از هر ۲۵۰۰ تا ۳۰۰۰ نفر تخمین زده می‌شود. امید به زندگی افراد مبتلا بر اساس ایجاد بدخیمی‌های مرتبط با نوروفیبروماتوز- تومورهای سیستم عصبی محیطی، گلیوما و لوسمی به طور متوسط ۵۴ سال است (۲).

این بیماری به وسیله جهش در ژن سرکوب کننده تومور *NF-1* ایجاد می‌شود. این ژن بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱۷ قرار دارد. محصول این ژن نوروفیبرومین نامیده می‌شود که یک پروتئین فعال کننده GTPase است و فعالیت مسیر سیگنالینگ رت سارکوما (RAS) را مهار می‌کند (۳). این پروتئین در سلول‌های سیستم عصبی، الیگودندریت‌ها و سلول‌های شوآن بیان می‌شود. پروتئین غیرعملکردی نوروفیبرومین منجر به رشد نوروفیبروماها شده هر چند که چگونگی عملکرد آن بر ایجاد لکه‌های شیر قهوه ای ناشناخته باقی

ملنده اســت (۴). این بیماری چندین اندام را درگیر کرده و تظاهرات مختلفی دارد. بر طبق معیارهای سازمان ملی سلامت (NIH) دارا بودن دو یا بیشتر از معیارهای زیر فرد را به عنوان کاندید بیماری مطرح می‌کند:

- وجود لکه‌های شیر- قهوه‌ای: تعداد شش عدد یا بیشتر به حداکثر قطر ۵ الی ۱۵ میلی‌متر
- تومورهای زیرجلدی خوش خیم نوروفیبروما: تعداد دو یا بیشتر از هر نوع یا یک نوروفیبروومای پلکسی فرم
- وجود یک واریانت پاتوژنیک هتروزیگوت ژن *NF-1*
- هامارتوماهای خوش خیم عنبیه که به نام ندول‌های لیش خوانده می‌شوند
- ناتوانی‌های یادگیری و اختلال نقص توجه و بیش فعالی که در اغلب مبتلایان رخ می‌دهد (۵).

در ۹۰ درصد موارد علت بیماری واریانت نقطه‌ای در ژن نوروفیبرمین و در ۵ الی ۷ درصد از سایر موارد حذف یک اگزون یا کل ژن مسبب بیماری است (۲). تاکنون هزاران واریانت پاتوژن در ژن *NF-1* شناخته شده است که شدت تظاهرات بیماری و سن شروع آن در افراد دارای این واریانت ها با یکدیگر متفاوت است. تست‌های ژنتیک می‌توانند برای تأیید بیماری و پیگیری واریانت به کار روند. البته توجه به این نکته ضروری است که به علت وجود حالت موزائیسم برای بیماری صرفاً دارا بودن یک نتیجه تست منفی ژنتیک ابتلا به بیماری را به طور کامل رد نمی‌کند. همچنین یک نتیجه مثبت نمی‌تواند شدت علایم را پیش‌بینی کند (۶). توسعه تست‌های ژنتیک نظیر روش توالی‌یابی کل اگزوم تشخیص سریع بیماری را میسر ساخته است. امروز با توجه به طیف گسترده و متنوع واریانت‌های بیماری‌زا در نوروفیبروماتوز مناسبطترین و مقرون به صرفه‌ترین روش در مرحله اول استفاده از توالی‌یابی اگزوم با کارآیی بالا است چرا که حدود ۹۵ درصد از واریانت ها را شناسایی می‌کند. همچنین در صورت عدم شناسایی واریانت‌های نقطه‌ای بیماری‌زا، بررسی‌ها با تمرکز بر حذف و مضاعف‌شدگی با استفاده از روش‌های کمی مانند MLPA انجام می‌شود. در مطالعه‌ی حاضر یک خانم ۴۰ ساله با تظاهرات نوروفیبروماتوز شامل وجود تومورهای نوروفیبروما و لکه‌های شیر قهوه‌ای با استفاده از روش توالی‌یابی کل اگزوم مورد بررسی قرار گرفتند.

روش کار

نمونه‌گیری و استخراج DNA

در ابتدا تأییدیه اخلاقی از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک با کد IR.ARAKMU.REC.1404.051دریافت شد. سپس از یک بیمار دارای علائم مشابه بیماری نوروفیبروماتوز و پدر بدون علامت او به میزان ۶ سی‌سی خون محیطی اخذ شد. لازم به ذکر است که مادر فرد شاخص با دارا بودن علائم مشابه فوت شده‌اند. در ادامه با استفاده از روش Salting Out، DNAاستخراج و کیفیت آن با استفاده از ژل آگاروز یک درصد بررسی شد .

فرایند توالی‌یابی کل اگزوم

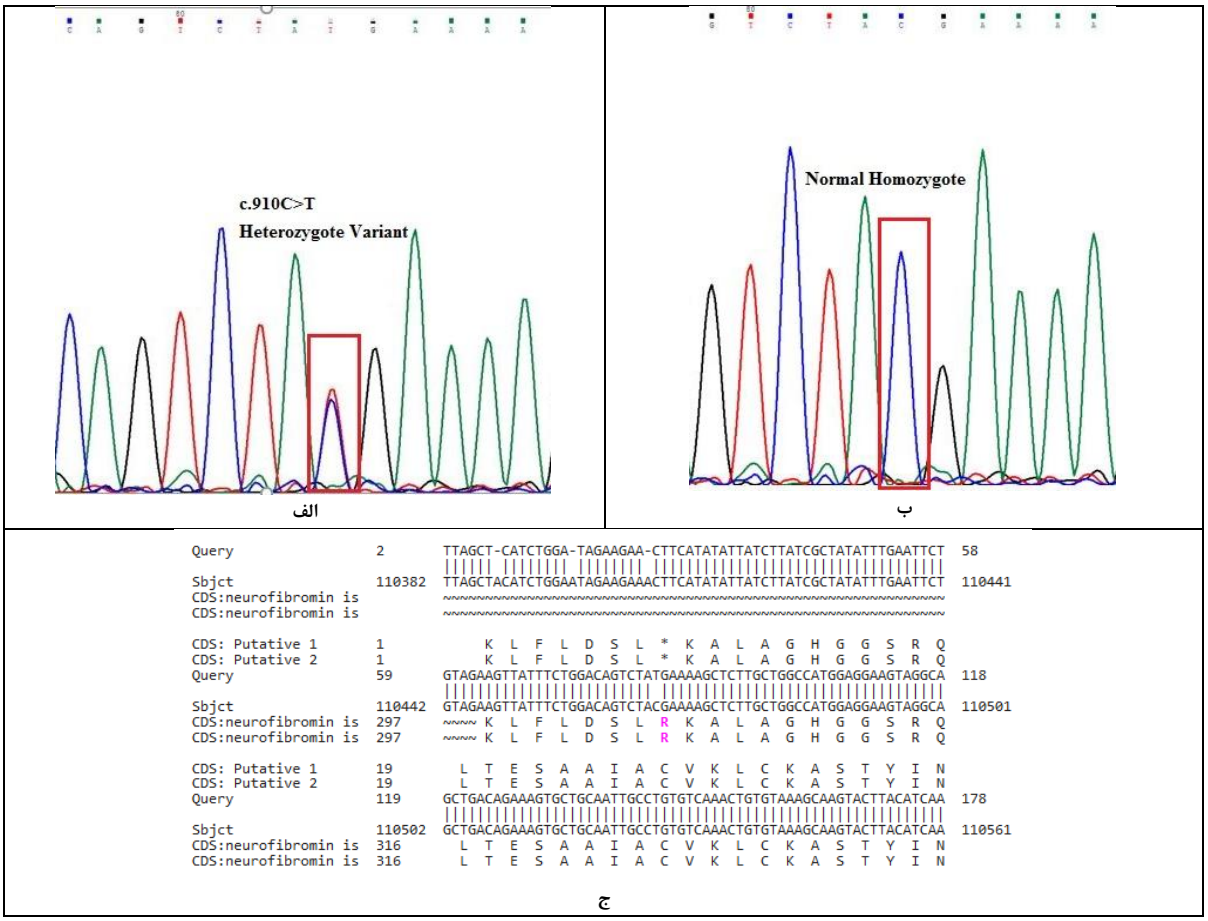
DNA فرد بیمار با استفاده از دستگاه NovaSeq 6000 و پلتفرم Twist Exome-2مورد توالی‌یابی کل اگزوم قرار گرفت. پس از انجام توالی‌یابی و تولید داده‌های خام، Readها با استفاده از نرم‌افزارهای بیوانفورماتیک مانند Bowtie2 همتراز (Align) شدند. نرم‌افزارهای تخصصی شناسایی واریانت(Variant discovery) ، مانندGATK ، Samtoolsو VarScan ، در مرحله پس از هم‌ترازی داده‌های توالی‌یابی برای شناسایی واریانت‌ها و همچنین variant calling مورد استفاده قرار گرفتند. پاتوژن بودن واریانت‌ها بر اساس معیارهای بیوانفورماتیک عملکردی و حفاظت‌شدگی بین سایر گونه‌ها تعیین و اولویت‌بندی شدند. این معیارها با استفاده از آنالیزهای نرم‌افزاریPolyphen2 ، SIFT، MutationTaster، CADD_phred، GERP، FATHMMو SiPhy_29way score انجام شد. در مرحله آخر با استفاده از بانک‌های اطلاعاتی ژنومی مانند پایگاه داده‌های مختلف از جمله ExAC ، ۱۰۰۰ Genomes، gnomADو پایگاه داده‌های ایرانی Iranome ارزیابی واریانت‌های پاتوژن انجام شد .

واکنش PCR و توالی‌یابی سنگر

پس از تحلیل داده‌ها، برای تأیید و شناسایی نقطه واریانت، پرایمرهای F: TGAGTTTTAGAGGCTGTTAATTTGCT و R: AAACCAATGCTCTCACCTTAAAG با استفاده از سایت Primer3Plus طراحی شد. اختصاصی بودن پرایمرها نیز با استفاده از سایت‌های NCBI Primer-BLAST و In Silico PCR UCSC تأیید گردید. برای انجام واکنش PCR، از Master Mix شرکت Ampliqon دانمارک استفاده شد. دمای اتصال پرایمرها ابتدا با روش گرادیانت PCR تعیین و سپس واکنش نهایی با ترکیب ۲۴ میکرولیتر Master Mix، ۲ میکرولیتر DNA، ۲۱ میکرولیتر آب و ۲ میکرولیتر از هر پرایمر انجام شد. شرایط واکنش شامل ۳۴ سیکل با دمای ۹۵ درجه سانتیگراد به مدت ۲۵ ثانیه، ۶۲ درجه سانتیگراد به مدت ۲۸ ثانیه و ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت ۳۲ ثانیه بود. محصول PCR با اندازه ۸۵۰ نوکلئوتید، با دستگاه Applied Biosystems XL3130 مورد توالی‌یابی سنگر قرار گرفت و نتایج با نرم‌افزار Chromas بررسی و با استفاده از BLAST تحلیل شدند.

یافته‌ها

خانم ۴۰ ساله حاصل ازدواج غیرخویشاوندی، با علائم بیماری نوروفیبروماتوز شامل لکه‌های شیرقهوه‌ای روشن بر روی پوست، کک و مک در زیر بغل و کشاله ران، رشد ندول بر روی عنبیه چشم، اسکولیوز و تومورهای نوروفیبروما برای تشخیص علت بیماری به مشاور ژنتیک مراجعه کردند. مادر او قبل از بررسی ژنتیکی با علائم مشابه فوت شده‌اند. پدر ایشان بدون علامت و سالم هستند. برای این بیمار آنالیز کل اگزوم انجام گرفت. براساس آنالیزهای بیوانفورماتیکی واریانت NM_001042492 Exon9: c.910C>T p.Arg304* به صورت بیماری‌زا در اگزون ۹ ژن نوروفیبرومین شناسایی شد. نتایج آزمایش سنگر فرد مبتلا واریانت هتروزیگوت c.910C>T را در فرد مبتلا تائید کرد(شکل ۱-الف). پدر فرد مبتلا بدون علامت بوده و توالی‌یابی سنگر آلل هموزیگوت طبیعی را نشان داد (شکل ۱-ب). جابه‌جایی نوکلئوتیدی در نهایت منجر به ایجاد کدون خاتمه زودهنگام در کدون شماره ۳۰۴ می‌شود و از نوع کاهش عملکرد است (شکل۱-ج). امتیاز حفاظتی این واریانت براساس پایگاه داده phyloP100، ۱/۶۸گزارش شد که نشان از وقوع جهش در منطقه حفاظت شدگی اگزونی است. طبق شواهد بالا واریانت مذکور طبق گایدلاین ACMG در دسته بیماری‌زا قرار می‌گیرد.



شکل ۱: نتایج کروماتوگرام (الف) جهش هتروزیگوت c.910C>T را در فرد مبتلا و (ب) آلل هموزیگوت سالم را پدر ایشان نشان می‌دهد. (ج) نتایج بلاست نشان دهنده جاجایی نوکلئوتیدی و جایگزینی اسید آمینه آرژنین با کدون خاتمه زودهنگام است.

بحث

نوروفیبرومین، یک پروتئین سرکوب کننده تومور بوده و عملکرد کلیدی آن مهار مسیر سیگنالینگ RAS/ MAPK است. نوروفیبرومین در رشد و عملکرد سیستم عصبی نقش داشته و در سایر بافت‌ها نظیر پوست، استخوان و رگ‌های خونی نقش تنظیم کننده دارد. از دست رفتن عملکرد نوروفیبرومین به دلیل جهش‌های ژنتیکی در ژن NF-1 منجر به فعال‌سازی غیرطبیعی مسیر RAS/ MAPK و ایجاد علائم نوروفیبروماتوز و افزایش خطر ابتلا به تومورهای بدخیم می‌گردد (۷). ژن NF1، با ۳۵۰ کیلوباز طول و ۶۰ اگزون یکی از ژن‌های انسانی با درصد بالای جهش‌های خود به خودی است که تاکنون ۱۲۷۶ واریانت بیماری‌زا در آن گزارش شده است. انواع این واریانت‌ها شامل ۸۵- ۹۰ درصد نقطه‌ای، ۲ درصد حذف یا تکرار تک اگزونی یا چند اگزونی و ۵- ۱۰ درصد واریانت‌های ریزحذف به همراه ژن‌های مجاور است (۸).

در مطالعه حاضر، واریانت هتروزیگوت در ژن NF1 c.910 C>T (p.Arg304*) در خانم مبتلا شناسایی شد. این واریانت منجر به ایجاد یک کدون خاتمه زودرس در mRNA و تولید یک پروتئین کوتاه شده و ناکارآمد می‌گردد. این جهش اولین بار توسط Cawthon و همکاران در سال ۱۹۹۰ گزارش شده است (۹). به طور کلی شیوع واریانت‌های بی‌معنی در ژن NF-1 حدود ۱۰- ۲۰ درصد بوده که این واریانتها در سراسر ژن پراکنده‌اند و نمی‌توان نقطه‌ی داغ جهشی را برای آن در نظر گرفت. به طور خاص شیوع واریانت c. 910 C > T در اگزون ۹ در کمتر از یک درصد موارد از بیماران گزارش شده است (۱۰).

یکی از جامع‌ترین مطالعات در زمینه بیماری نوروفیبروماتوز در جمعیت ایرانی در سال ۲۰۲۴ انجام گرفت. در این مطالعه، ۳۲ بیمار از ۲۲ خانواده ایرانی مورد بررسی قرار گرفتند که حاصل آن شناسایی هفت واریانت جدید شامل c.5576 T> G, c.6658_6659insC, c.2322dupT, c.92_93insAA, c.4360C>T, c.3814C>T, and c.4565_4566delinsC است. این واریانت‌ها از طریق ایجاد کدون خاتمه زودهنگام، تغییر چارچوب خوانش، درج/ حذف و جایگزینی باز منجر به تولید پروتئین ناکارآمد می‌شوند. همچنین در این مطالعه ارتباط فنوتیپ/ ژنوتیپ نیز ارزیابی شد. بیماران دارای واریانت بی‌معنی c.910 C>T دارای علائم شدیدتر مانند نوروفیبروم‌های پلکسی فرم و اختلالات یادگیری همراه بودند و مبتلایان دارای واریانت بدمعنی c.4360C> T دارای فنوتیپ خفیف‌تری بودند (۱۱).

مطالعات نشان داده‌اند شیوع واریانت‌ها در قسمت‌های مختلف ژن نوروفیبرومین و در بین اقوام مختلف ایرانی متفاوت است. به علاوه شیوع برخی جهش‌ها در جمعیت ایرانی بیشتر از شیوع جهانی آن است. این

یافته‌ها یک اثر بنیانگذار احتمالی را در برخی موارد مطرح می‌کند. به عنوان مثال جهش تغییر چارچوب c.1458-1459delAA در سه خانواده از ۱۱ خانواده مورد بررسی Foji و همکاران در سال ۲۰۲۰ یافت شد (۲۷ درصد موارد). این جهش منجر به یک کدون خاتمه زودهنگام می‌شود و با نوروفیبروم‌های پلکسی‌فرم و اسکولیوز همراه است (۱۲). بررسی بیشتر جمعیت ایران و اقوام مختلف آن می‌تواند هر چه بیشتر به شناسایی خزانه جهش‌های ژن نوروفیبرومین کمک کند. این موارد اهمیت استفاده از تکنیک‌های پیشرفته‌ای مانند توالی‌یابی کل اگزوم را برای شناسایی این جهش‌ها برجسته می‌کند.

همچنین طیف واریانت‌های ژن NF1 در جمعیت‌های مختلف جغرافیایی تنوع قابل توجهی دارد، هرچند برخی انواع واریانت‌ها در همه جمعیت‌ها شایع‌اند. این تفاوت‌ها می‌توانند بر شدت فنوتیپ بیماری، پاسخ به درمان و راهکارهای تشخیصی اثرگذار باشند. در کشورهای شرق آسیا از جمله چین، ژاپن و کره جنوبی، شایع‌ترین جهش‌ها شامل جهش‌های نقطه‌ای و تغییر چارچوب بوده و در مقابل حذف‌های بزرگ در این جمعیت‌ها نسبتاً نادر گزارش شده‌اند. در سال ۲۰۱۵ در مطالعه‌ای که توسط Zhang و همکاران انجام شد، واریانت c.6789_6792delTTAC به عنوان یک واریانت شایع شناسایی شد (۱۳).

در جمعیت کره جنوبی، مطالعات ژنتیکی نشان داده‌اند که واریانت‌های تغییرچارچوب و بی‌معنی شایع‌ترین انواع واریانت در بیماران مبتلا به NF1 هستند. در مطالعه‌ی انجام شده توسط Han و همکاران بر روی ۶۹ بیمار کره‌ای، از ۵۵ واریانت گزارش شده، ۳۶ مورد واریانت نقطه‌ای، ۸ مورد واریانت در جایگاه پیرایش، ۱۳ مورد حذف/ درج کوچک و سه حذف بزرگ گزارش شد. این مطالعه همچنین، ۶ واریانت جدید شناسایی کرد و نقطه‌ی داغ جهش دیده نشد که نشان از پراکندگی جهش‌ها در سراسر ژن NF1 دارد (۱۴).

در جمعیت‌های اروپایی نیز جهش‌های نقطه‌ای و تغییر چارچوب بیشتر شایع‌اند، اما برخلاف آسیا، حذف‌های بزرگ با شیوع بیشتری دیده می‌شوند. در مطالعه‌ای روی ۹۴ بیمار فرانسوی مبتلا به نوروفیبروماتوز نوع ۱، Perrin و همکاران نشان دادند که شایع‌ترین انواع واریانت در ژن NF1 شامل واریانت‌های بی‌معنی (حدود ۲۷ درصد) و تغییرچارچوب (حدود ۲۲ درصد) بودند. این دو نوع جهش مجموعاً نزدیک به نیمی از کل موارد را تشکیل می‌دهند و عمدتاً منجر به توقف زودهنگام ترجمه پروتئین نوروفیبرومین می‌شوند. همچنین حذف‌های بزرگ ژنی در حدود ۷ درصد بیماران گزارش شده که این نوع جهش‌ها معمولاً با علائم شدیدتر بالینی، از جمله چهره‌های دیسمورفیک و مشکلات رشدی همراه هستند (۱۵).

روش توالی‌یابی اگزوم به عنوان یک روش قدرتمند با کارآیی بالا قادر است تمامی جهش‌های نقطه‌ای را در اگزون‌ها و مرزهای اینترونی مورد بررسی قرار دهد. همچنین با شناسایی جهش در ژن مربوطه به تشخیص افتراقی در بیماری‌هایی که هتروژنی ژنی و بالینی دارند نیز کمک می‌کند. در نهایت این روش در بیماری‌هایی مانند نوروفیبروماتوز به تشخیص دقیق بیماری، مشاوره ژنتیک بهتر، تشخیص پیش و قبل از تولد و درمان هدفمند کمک شایانی می‌کند.

مطالعه حاضر از نوع گزارش مورد است و جهت شناسایی پروفایل جهشی بیماری نوروفیبروماتوز در جمعیت ایران با توجه به شیوع استانی آن نیاز است تعداد افراد بیشتری از هر استان مورد مطالعه قرار گیرند تا تصمیم‌گیری‌ها جهت پیشگیری و مدیریت این بیماری در سطح کلان به درستی انجام شود. همچنین نیاز است تا در مطالعات آینده بررسی نقش جهش در سطح mRNA و پروتئین و تعاملات پروتئینی در مطالعات عملکردی بر روی رده‌های سلولی انسانی انجام شود تا مسیرهای درمانی جدید ترسیم شوند.

نتیجه‌گیری

در مطالعه‌ی حاضر، ابتلای فرد شاخص با توالی‌یابی کل اگزوم به نوروفیبروماتوز تائید شد. واریانت c.910 C>T نسبت به سایر مناطق دنیا در ایران شیوع بیشتری دارد. شناسایی این گونه واریانت‌های پرتکرار می‌تواند به بهینه سازی پروتکل‌های تشخیصی در ایران کمک کند و قدرت و کارآیی روش توالی یابی اگزوم را در شناسایی واریانت‌ها نشان می‌دهد. از سوی دیگر، تنوع فنوتیپی مشاهده شده با وجود جهش‌های مشابه می‌تواند بیانگر دخالت ژن‌های تعدیل‌کننده یا عوامل محیطی باشد. همچنین افراد مبتلا از یافته‌های کاربردی اینگونه مطالعات می‌توانند علاوه بر مدیریت بیماری خود، از روش‌های پیشگیری مانند تشخیص ژنتیکی قبل از لانه گزینی استفاده کنند.

تشکر و قدردانی

از فرد مبتلا و خانواده او که در این مطالعه شرکت کردند کمال تشکر را داریم. همچنین، نویسندگان مقاله از حمایت‌های معنوی دانشگاه علوم پزشکی اراک تشکر و قدردانی می‌کنند.

سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان در پژوهش و آماده‌سازی این مقاله مشارکت داشته‌اند.

تضاد منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

References

1. Kresak J, Walsh M. Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. J Pediatr Genet. 2016;5(2):98–104. **pmid**: 27617150 **doi:** 10.1055/s-0036-1579766
2. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: A multidisciplinary approach to care. Lancet Neurol. 2014;13(8):834–43. **pmid**: 25030515 **doi:** 10.1016/S1474-4422(14)70063-8
3. Xu GF, O'Connell P, Viskochil D, Cawthon R, Robertson M, Culver M, et al. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. Cell. 1990;10;62(3):599–608. **pmid**: 2116237 **doi:** 10.1016/0092-8674(90)90024-9
4. Tamura R. Current understanding of neurofibromatosis type 1, 2, and schwannomatosis. Int J Mol Sci. 2021;22(11):1–17. **pmid**: 34072574 **doi:** 10.3390/ijms22115850

5. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. Genet Med. 2021;23(8):1506–13. **pmid**: 34012067 **doi:** 10.1038/s41436-021-01170-5
6. B Castle, M E Baser, S M Huson, D N Cooper MU. Evaluation of genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis type 1. J Med Genet. 2003;40(10):e109. **doi:** 10.1136/jmg.40.10.e109
7. Yap YS, McPherson JR, Ong CK, Rozen SG, Teh BT, Lee ASG, et al. The NF1 gene revisited -from bench to bedside. Oncotarget. 2014;5(15):5873–92. **pmid**: 25026295 **doi:** 10.18632/oncotarget.2194
8. Pinna V, Daniele P, Calcagni G, Mariniello L, Criscione R, Giardina C, et al. Prevalence, type, and molecular spectrum of nf1 mutations in patients with neurofibromatosis type 1 and congenital heart disease. Genes (Basel). 2019; 10(9): 675. **pmid**: 31487937 **doi:** 10.3390/genes10090675.
9. Cawthon RM, Weiss R, Xu G, Viskochil D, Culver M, Stevens J, et al. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. Cell. 1990; 62(1): 193–201. **pmid**: 2114220 **doi:** 10.1016/0092-8674(90)90253-b
10. Messiaen LM, Callens T, Mortier G, Beysen D, Vandenbroucke I, van Roy N, et al. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. Hum Mutat. 2000; 15(6): 541–55. **pmid**: 10862084 **doi:** 10.1002/1098-1004(200006)15:6<541: AID-HUMU6>3.0.CO;2-N
11. Savad S, Modarressi MH, Younesi S, Seifi-Alan M, Samadaian N, Masoomy M, et al. A Comprehensive Overview of NF1 Mutations in Iranian Patients. NeuroMolecular Med. 2024; 26(1): 28. **pmid**: 38954284 **doi:** 10.1007/s12017-024-08790-5
12. Foji S, Dorgaleleh S, Oladnabi M, Jouybari L. NF1 Mutations analysis using whole exome sequencing technique in 11 unrelated iranian families with neurofibromatosis type 1. IranjournalsNlaiIr. 2020; 8(77): 11311–9. **doi:**10.22038/ijp.2020.46890.3804
13. Chen S, Cheng H, Zhao G. The genetic spectrum of NF1 variants in 10 unrelated Chinese families with neurofibromatosis type 1. Neurosciences (Riyadh). 2024;29(3):177-83. **pmid**: 38981629 **doi**: 10.17712/nsj.2024.3.20230003
14. Han SH, Kang EJ, Yang M, Kim S, Lee SG, Lee EH. Mutation spectrum of NF1 gene in Korean unrelated patients with neurofibromatosis 1: Six novel pathogenic variants . J Genet Med. 2024;21(1):22–30. **doi:** 10.5734/JGM.2024.21.1.22
15. Napolitano F, Dell'Aquila M, Terracciano C, Franzese G, Gentile MT, Piluso G, Santoro C, Colavito D, Patanè A, De Blasiis P, Sampaolo S. Genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis type 1: identification of novel and recurrent NF1 gene variants and correlations with neurocognitive phenotype. Genes (Basel). 2022;13(7):1130. **pmid:** 35885913 **doi**: 10.3390/genes13071130