



RASopaties

Les RASopaties són un conjunt de síndromes clíniques causades per mutacions en els gens reguladors de la via de RAS/MAP Kinasa. Dins d'aquest grup es troba la síndrome de Noonan ([MIM ID# 163950](#)), la síndrome de Noonan amb múltiples lentigens, també conegut com LEOPARD (NSML) ([MIM ID# 151100](#)), la síndrome de Costello ([MIM ID# 218040](#)), la síndrome cardiofaciocutània ([MIM ID# 155150](#)), la síndrome de malformació capil·lar - malformació arteriovenosa (CM-AVM) ([MIM ID# 608354](#)), la Neurofibromatosi tipus 1 ([MIM ID# 162200](#)) ([veure informació NF1](#)). Cadascuna de les condicions presenta un fenotip particular, però a causa de què totes elles es deuen a una desregulació de la mateixa via, moltes d'aquestes síndromes presenten cert solapament clínic, especialment durant la infància. Aquest solapament clínic inclou dismorfologia facial característica; alteracions cardiovasculars, cutànies, musculoesquelètiques i oculars; problemes neurocognitius; hipotonia i un risc lleugerament elevat de desenvolupar tumors.

Les RASopaties afecten per igual a tots dos sexes, diferents grups ètnics, i la seva prevalença depèn de cada condició, sent Noonan la més comuna (1 de cada 2000 naixements), mentre que Costello (1 de 300,000 naixements), CM-AVM i el síndrome de CFC són menys prevalents (1 de cada 810,000 naixements). Totes elles són malalties hereditàries autosòmiques dominants: una única mutació en algun dels gens de la via de RAS/MAPK ja és causant de la malaltia. La síndrome de Legius, el CM-AVM i la neurofibromatosi tipus 1 es deuen a mutacions que causen la pèrdua de funció en els gens *SPRED1*, *RASA1* i *NF1*, respectivament, mentre que la resta de síndromes estan causats per mutacions activadores en els següents gens : Noonan: *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *KRAS*, *NRAS*, *SHOC2*, *BRAF*, *MAP2K1*, *CBL*, *RRAS*, *RIT1* i *SOS2*; NSML: *PTPN11* i *RAF1*; Costello: *HRAS* i CFC presenta mutacions en *SOS1*, *KRAS*, *BRAF*, *MAP2K1* i *MAP2K2*. Recentment s'han descrit pacients amb alteracions en els gens *RASA2*, *A2ML1*, *PPPC1B* i *LZTR1*.

- Rauen K. The RASopathies. Ann Rev. Gen Hum Genet 2013, vol 14: 355-69

Metodologia

A partir de la mostra de sang o d'ADN constitucional del pacient, s'analitzaran els 19 gens relacionats amb les RASopaties (*PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS, NRAS, HRAS, SHOC2, BRAF, MAP2K1, MAP2K2, CBL, RRAS, RIT1, SOS2, LZTR1, RASA2, A2ML1, NF1 i SPRED1*) mitjançant el panell de disseny propi I2HCP i seqüenciació en un MiSeq v3 2x300 (([Castellanos 2017](#) i [Feliubadaló 2017](#))). L'anàlisi de les variants es realitzarà mitjançant un pipeline bioinformàtic propi per detectar variants puntuals i delecions / duplicacions parcials o totals dels gens analitzats. Tant les variants puntuals com les alteracions en el nombre de còpies dels gens analitzats es validaran mitjançant una tècnica alternativa (seqüenciació Sanger, validació a nivell de RNA si es requereix, o MLPA dels gens NF1 i / o SPRED1)

Temps de realització

- Complet a partir de sang o ADN constitucional: 2-4 mesos (depenent de les tècniques utilitzades).
- Complet a partir de cultiu de teixit afecte: 4-8 mesos.
- Complet a partir de tumor parafinat: 4-6 mesos.
- Directe: 1 mes.
- Estudis únicament MLPA: 2 mesos.

En cas de necessitar algun estudi urgent o prenatal, es recomana contactar amb el laboratori per gestionar el cas.