



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical  
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623  
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017  
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

## PATOLOGIA MULTIFACTORIALA

Identificarea importantei factorilor genetici in etiologia bolilor umane a dus la clasificarea acestora in :

I. Boli provocate exclusiv de factori de mediu, negenetice

II. Boli multifactoriale

III. Boli genetice (monogenice si cromozomiale, mitocondriale) si epigenetice

Bolile comune precum malformațiile congenitale, infarctul miocardic, cancerul, tulburările neuropsihiatrie, diabetul zaharat și boala Alzheimer sunt cauze de morbiditate și mortalitate prematură care apar la aproximativ doi din fiecare trei indivizi în cursul vieții.

O mare parte din aceste boli sunt cu agregare familială- cazurile tind sa se grupeze mai frecvent la rudele indivizilor afectați comparativ cu populația generală. Totuși, transmiterea lor nu urmează în general unul din modelele mendeliene observate în defectele datorate unei singure gene. Aceasta se datorează faptului că aceste boli rezultă rar prin transmiterea unei singure alele sau a unei perechi de alele cu efect major la nivelul unui singur locus, așa cum este în cazul afecțiunilor mendeliene dominante și recesive.

În schimb, se presupune că ar rezulta în urma interacțiunilor complexe a unui număr de variante genetice, care alterează susceptibilitatea la boală, și care asociate cu anumiți factori de mediu și, probabil, eventuale șanse, acționează împreună putând declanșa, accelera, sau proteja împotriva procesului patologic.

Din acest motiv, aceste boli sunt considerate a fi de origine **multifactorială**, iar agregarea familială generează un model de transmitere considerat a fi **complex**.

Agregarea familială și transmiterea complexă întâlnite în bolile multifactoriale pot fi explicate prin recunoașterea faptului că membrii unei familii au în comun o proporție mai mare de informații genetice și expuneri la factorii de mediu decât indivizii selectați întâmplător din populație. Așadar, este mai probabil ca rudele unui individ afectat sa aibă aceleași interacțiuni genă-genă sau genă-mediu



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical  
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623  
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

care să ducă la îmbolnăvirea probandului comparativ cu indivizii care nu sunt înrudiți cu probandul. Identificarea genelor și a variantelor de gene care interacționează cu factorii de mediu și care contribuie la susceptibilitate ne vor oferi o mai bună înțelegere a mecanismului de bază care duce la apariția bolilor multifactoriale comune și, probabil, la metode mai bune de prevenție și tratament.

### Caractere Calitative și Cantitative

Bolile multifactoriale cu ereditate complexă sunt clasificate fie ca boli cu caracter **calitativ** discret, fie ca boli cu caracter **cantitativ** continuu. Caracterul calitativ al unei boli este cel mai simplu de abordat; de exemplu, o boală precum cancerul pulmonar sau artrita reumatoidă, este fie prezentă fie absentă la un individ.

Diferențierea indivizilor care au sau nu boala este de obicei ușoară, însă când boala are manifestări discrete este necesară examinarea detaliată sau testarea specifică a pacienților.

În schimb, caracterul cantitativ reprezintă o cantitate măsurabilă fiziologic și biochimic care variază în rândul indivizilor dintr-o populație, precum înălțimea, tensiunea arterială, colesterolul seric sau indicele masei corporale.

Deși valorile unui caracter cantitativ variază continuu, există anumiți parametri (hipostatura, hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia sau obezitatea) care se evaluează în funcție de **intervalul normal**, raportat la media populației generale.

În mod frecvent, intervalul normal este stabilit prin utilizarea **distribuției normale**, care este descrisă în secțiunea următoare, ca fiind o aproximare a distribuției valorilor unui caracter cantitativ în populația generală. Menționăm că termenul normal este folosit în două moduri diferite. Când afirmăm că o cantitate fiziologică are o distribuție “normală” în populație și că valoarea unui individ este într-un interval “normal”, există două înțelesuri diferite ale aceluiași cuvânt, unul statistic și unul ca unitate de măsură a ceea ce este observat în mod tipic.

### Distribuția Normală

De obicei, în cazul caracterelor fiziologice, cum ar fi tensiunea arterială sistolică, se folosește un grafic cu numărul (sau fracția) indivizilor din populație (ax-y), cu o valoare cantitativă particulară



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical  
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623  
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

(ax-x) care aproximează curba familială în formă de clopot, cunoscută ca distribuția **normală** (sau **gaussiană**).

Poziția vârfului și lățimea curbei distribuției normale sunt definite de două cantități și anume de **medie** ( $\mu$ ) și **variație** ( $\sigma^2$ ). Media reprezintă media aritmetică a valorilor, și deoarece majoritatea oamenilor au valorile caracterului apropiate de medie, curba are vârful la valoarea medie. Variația (sau rădăcina sa pătrată,  $\sigma$ , **deviația standard**, abreviată DS) măsoară cât de mult se extind valorile de fiecare parte a mediei, și prin urmare, determină lățimea curbei.

Orice caracter fiziologic care poate fi măsurat într-un eșantion din populație este un **fenotip cantitativ**, iar media și variația eșantionului pot fi calculate și utilizate pentru a aproxima media și variația de bază a populației, din care a fost selectat eșantionul respectiv. De exemplu, tensiunea arterială sistolică a câtorva mii de bărbați din două grupuri de vârste diferite este prezentată în Figura 8-1B. Tensiunea arterială sistolică a cohorței de tineri este aproape simetrică; în grupul de vârstnici curba devine mai “inclinată” (asimetrică), cu mai mulți indivizi care au tensiunea arterială sistolică mai mare decât media dată, indicând o tendință la hipertensiune în acest grup de vârstă.

Distribuția normală ghidează stabilirea limitelor intervalului normal. Un interval normal este de obicei definit ca valorile caracterelor cantitative observate la aproximativ 95% din populație. Teoria statistică fundamentală susține ca atunci când valorile unui caracter cantitativ dintr-o populație respectă curba clopot (ex., sunt normal distribuite), aproximativ 5% din populație va avea valori mai mari decât 2DS sau valori sub media populației. Cu toate acestea, un anumit individ poate să fie perfect “normal”(ex., individul este sănătos), în ciuda faptului că are o valoare în afara intervalului “normal”.

### Caractere Calitative și Cantitative

Bolile multifactoriale cu ereditate complexă sunt clasificate fie ca boli cu caracter **calitativ** discret, fie ca boli cu caracter **cantitativ** continuu. Caracterul calitativ al unei boli este cel mai simplu de abordat; de exemplu, o boală precum cancerul pulmonar sau artrita reumatoidă, este fie prezentă fie absentă la un individ.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical  
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623  
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Diferențierea indivizilor care au sau nu boala este de obicei ușoară, însă când boala are manifestări discrete este necesară examinarea detaliată sau testarea specifică a pacienților.

În schimb, caracterul cantitativ reprezintă o cantitate măsurabilă fiziologic și biochimic care variază în rândul indivizilor dintr-o populație, precum înălțimea, tensiunea arterială, colesterolul seric sau indicele masei corporale.

Deși valorile unui caracter cantitativ variază continuu, există anumiți parametri (hipostatura, hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia sau obezitatea) care se evaluează în funcție de **intervalul normal**, raportat la media populației generale.

În mod frecvent, intervalul normal este stabilit prin utilizarea **distribuției normale**, care este descrisă în secțiunea următoare, ca fiind o aproximare a distribuției valorilor unui caracter cantitativ în populația generală. Menționăm că termenul normal este folosit în două moduri diferite. Când afirmăm că o cantitate fiziologică are o distribuție “normală” în populație și că valoarea unui individ este într-un interval “normal”, există două înțelesuri diferite ale aceluiași cuvânt, unul statistic și unul ca unitate de măsură a ceea ce este observat în mod tipic.

### Distribuția Normală

De obicei, în cazul caracterelor fiziologice, cum ar fi tensiunea arterială sistolică, se folosește un grafic cu numărul (sau fracția) indivizilor din populație (ax-y), cu o valoare cantitativă particulară (ax-x) care aproximează curba familială în formă de clopot, cunoscută ca distribuția **normală** (sau **gaussiană**).

Poziția vârfului și lățimea curbei distribuției normale sunt definite de două cantități și anume de **medie** ( $\mu$ ) și **variație** ( $\sigma^2$ ). Media reprezintă media aritmetică a valorilor, și deoarece majoritatea oamenilor au valorile caracterului apropiate de medie, curba are vârful la valoarea medie. Variația (sau rădăcina sa pătrată,  $\sigma$ , **deviația standard**, abreviată DS) măsoară cât de mult se extind valorile de fiecare parte a mediei, și prin urmare, determină lățimea curbei.

Orice caracter fiziologic care poate fi măsurat într-un eșantion din populație este un **fenotip cantitativ**, iar media și variația eșantionului pot fi calculate și utilizate pentru a aproxima media și variația de bază a populației, din care a fost selectat eșantionul respectiv. De exemplu, tensiunea



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical  
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623  
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

arterială sistolică a câtorva mii de bărbați din doua grupuri de vârste diferite este prezentată în Figura 8-1B. Tensiunea arterială sistolică a cohorței de tineri este aproape simetrică; în grupul de vârstnici curba devine mai “inclinată” (asimetrică), cu mai mulți indivizi care au tensiunea arterială sistolică mai mare decât media dată, indicând o tendință la hipertensiune în acest grup de vârstă.

Distribuția normală ghidează stabilirea limitelor intervalului normal. Un interval normal este de obicei definit ca valorile caracterelor cantitative observate la aproximativ 95% din populație. Teoria statistică fundamentală susține ca atunci când valorile unui caracter cantitativ dintr-o populație respectă curba clopot (ex., sunt normal distribuite), aproximativ 5% din populație va avea valori mai mari decât 2DS sau valori sub media populației. Cu toate acestea, un anumit individ poate să fie perfect “normal”(ex., individul este sănătos), în ciuda faptului că are o valoare în afara intervalului “normal”.

## Agregarea Familială și Corelația

### Alelele Comune la Rude

Cu cât doi indivizi dintr-o familie au un grad mai mare de rudenie, cu atât au mai multe alele în comun, moștenite de la strămoșii lor (vezi Capitolul 7). Exemplele cele mai extreme sunt atunci când alele comune a doi indivizi sunt identice (gemeni **monozigoți** [MZ]), (a se vedea mai târziu în acest capitol), având aceleași alele pentru fiecare locus. Ca grad de rudenie urmează indivizii dintr-o familie care sunt **rudele de gradul I**, cum ar fi un părinte și copilul său, sau o pereche de gemeni, incluzând gemenii fraterni (**dizigoți** [DZ]).

La o pereche părinte-copil, copilul are exact o alela din doua (50% alele) comuna cu fiecare părinte pentru fiecare locus, aceasta fiind alela pe care copilul a moștenit-o de la părinte. Gemenii (incluzând gemenii DZ) au de asemenea 50% din alele în comun cu ceilalți frați gemeni, dar aceasta este doar în medie. Acest lucru se datorează faptului că o pereche de gemeni moștenesc aceleași două alele pentru un locus într-un sfert din cazuri, nicio alelă în comun într-un alt sfert din cazuri și o alelă în comun în jumătate din cazuri (Fig. 8-2).

Așadar pentru orice locus, numărul mediu de alele pe care un individ se presupune că poate să le împartă cu un frate este dat de:



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCUREȘTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical  
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623  
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

$$1/4 (2 \text{ alele}) + 1/4 (0 \text{ alele}) + 1/2 (1 \text{ alelă}) = 0.5 + 0 + 0.5 = 1 \text{ alelă}$$

Cu cât doi membrii dintr-o familie au un grad mai îndepărtat de rudenie, cu atât vor avea mai puține alele în comun, moștenite de la o rudă comună.

### Agregarea Familială a Caracterelor Calitative

Dacă anumite alele cresc șansa de a dezvolta o boală, este de așteptat ca un individ afectat să aibă un număr mai mare decât cel așteptat de rude afectate, comparativ cu frecvența bolii prezisă în populația generală (**agregare familială a bolii**). Acest lucru apare deoarece cu cât gradul de rudenie al membrilor unei familii este mai mare față de ruda afectată, cu atât aceștia vor avea în comun alelele relevante și șansele de a fi afectați de boală sunt mai mari. În cele ce urmează, vom prezenta două abordări care se folosesc pentru măsurarea agregării familiale: rata riscului relativ și studiile istoricului familial în cazurile control.

### Rata Riscului Relativ

O modalitate de a măsura agregarea familială a unei boli este de a compara frecvența bolii la rudele unui proband afectat cu frecvența sa (prevalența) în populația generală. **Rata riscului relativ**  $\lambda_r$  (unde "r" se referă la rude) este definită astfel:

$$\lambda_r = \frac{\text{Prevalența bolii la rudele unui individ afectat}}{\text{Prevalența bolii în populația generală}}$$

Valoarea  $\lambda_r$  ca unitate de măsură a agregării familiale depinde de cât de frecvent a recidivat o boală la ruda unui individ afectat (numărător) și de prevalența populației (numitor); cu cât  $\lambda_r$  este mai mare, cu atât agregarea familială este mai mare.

Prevalența populației este luată în calcul deoarece cu cât o boală este mai frecventă, cu atât probabilitatea este mai mare ca agregarea să fie doar o coincidență bazată pe conturarea alelelor din totalitatea de gene, decât să fie rezultatul unor alele împărțite care să predisună la boală datorită eredității familiale. O valoare  $\lambda_r = 1$  indică că o persoană înrudită nu are un risc mai mare de a dezvolta



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCUREȘTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO







UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

boala decât orice alt individ din populație, pe când o valoare peste 1 indică că ruda respectivă este mai predispusă să dezvolte boala. În practică,  $\lambda$  se folosește pentru diferite clase de înrudire (ex.,  $r=f$  pentru fratrie sau  $r=p$  pentru părinți). Exemplele de rată a riscului relativ determinate pentru diferite boli în eşantioane de frați (deci  $\lambda f$ ) sunt ilustrate în Tabelul 8-2.

### Istoricul Familial din Studiile Cazurilor Control

O altă abordare pentru evaluarea agregării familiale este **studiul cazurilor control**, în care părinții cu o anumită boală (cazurile) sunt comparați cu indivizii aleși corespunzător, care nu au boala (cazuri control), luând în considerare istoricul familial al bolii (dar și alți factori precum expunerea la condiții de mediu, ocupația, localizarea geografică, paritatea și alte boli precedente).

Pentru a evalua o posibilă contribuție genetică la agregarea familială a unei boli, frecvența cu care boala este identificată în familii extinse de cazuri (**istoric familial pozitiv**) este comparată cu frecvența istoricului familial pozitiv din cadrul cazurilor control corespunzătoare, care se potrivesc ca vârstă și etnie dar care nu au boala. Soții sunt cel mai adesea selectați ca și cazuri control în această situație, deoarece se potrivesc ca vârstă și etnie, și trăiesc în același mediu.

Alte cazuri control folosite frecvent sunt pacienții care nu se potrivesc ca vârstă, ocupație și etnie. De exemplu, într-un studiu ce analizează **scleroza multiplă (SM)**, aproximativ 3% din rudele de grad I ale pacienților cu SM au de asemenea SM, o prevalență care este mult mai mare decât la rudele de grad I ale cazurilor control selectate care nu au SM (0,2%). Așadar, șansele de a avea o rudă de grad I cu SM au fost de 18 ori mai mari la pacienții cu SM comparativ cu cazurile control. Putem concluziona că în SM apare o agregare familială substanțială, ceea ce ne furnizează dovezi ca există o predispoziție genetică pentru această boală.

### Măsurarea Contribuției Genetice la Caracterele Cantitative

Așa cum contribuția ereditară a unei boli duce la creșterea agregării familiale pentru acea boală, schimbul de alele care domină un caracter cantitativ particular afectează distribuția valorilor aceluși caracter la membrii unei familii. Cu cât schimbul de alele care domină caracterul cantitativ este mai mare la rude, cu atât de mult acel caracter va fi mai asemănător la membrii familiei, comparativ cu ceea ce este de așteptat în cazul variației unui caracter măsurat în populația generală. Efectul variației



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical  
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623  
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

genetice a caracterelor cantitative este de obicei măsurat și raportat în două moduri: **corelația** dintre rude și **heritabilitatea**.

### Corelația Familială

Tendința valorilor unui caracter fiziologic măsurabil de a fi similară la rude comparativ cu populația generală este măsurată prin determinarea gradului de **corelație** a unei cantități fiziologice particulare la rude. **Coefficientul de corelație** (abreviat cu litera r) este o unitate de măsură statistică a corelației aplicată la o pereche de parametrii, ca de exemplu, colesterolul seric al unui copil și cel al părintelui. Prin urmare, ar exista o **corelație pozitivă** între colesterolul măsurat într-un grup de pacienți și nivelul de colesterol la rudele acestora. Cu cât nivelul colesterolului seric al pacientului este mai ridicat, cu atât nivelul colesterolului seric la rudele acestuia va fi proporțional mai mare. Când o corelație există, un grafic al valorilor la proband și la rudele acestuia/acesteia, în care fiecare punct reprezintă o valoare a perechii proband-rudă, va avea tendința la grupare în jurul unei linii drepte. În asemenea cazuri, valoarea r poate varia între 0 atunci când nu există corelație și +1 pentru o corelație pozitivă perfectă. În cazul exemplului cu colesterolul seric, Figura 8-3 arată o corelație pozitivă modestă ( $r=0.294$ ) între colesterolul seric al mamelor cu vârste cuprinse între 30 și 39 de ani, și copiii lor de sex masculin cu vârste cuprinse între 4 și 9 ani.

În mod contrar, o **corelație negativă** există atunci când valorile pacientului sunt mai crescute și cele ale rudelor sunt mai scăzute. Măsurătorile sunt încă corelate, dar într-o direcție opusă. În asemenea cazuri, valoarea r poate varia de la 0 la -1 pentru o corelație perfect negativă.

### Heritabilitatea

Conceptul de **heritabilitate** a unui caracter cantitativ (abreviat cu  $H^2$ ) a fost dezvoltat cu scopul de a determina cât de mult contribuie diferențele genetice ale indivizilor din populație la variabilitatea unui caracter în populație.  $H^2$  este definit ca *fracția variației fenotipice totale a unui caracter cantitativ datorat variației alelelor în sensul cel mai larg*, fără referire la mecanismul prin care variate alelele afectează fenotipul. Cu cât heritabilitatea este mai mare, cu atât este mai mare și contribuția diferențelor genetice la oamenii din populație care au caractere variabile. Valoarea  $H^2$  variază de la 0 dacă genotipul nu are nicio contribuție la variația fenotipică totală a populației, la 1 dacă genotipul este responsabil în totalitate pentru variația fenotipică a populației.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO







UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical  
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623  
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Heritabilitatea unui caracter uman este o cantitate teoretică, care este estimată în mod frecvent prin corelația măsurătorilor unui caracter al rudelor cu grad cunoscut de rudenie, de exemplu părinți și copii, frați, sau, cum vom vedea mai târziu în acest capitol, gemenii.

## **Determinarea Contribuțiilor Relative ale Genelor și Mediului la Bolile Complexe**

### **Diferențierea Influențelor Genetice și de Mediu Utilizând Studiile Familiale**

Pentru ambele caractere calitative și cantitative, similaritatea dintre membrii familiei rezultă mai degrabă din suprapunerea genotipului și expunerea comună la factori non-genetici (ex., factori de mediu) precum statusul socio-economic, mediul local, dieta sau obiceiurile culturale, toate fiind frecvent comune la membrii unei familii dar care sunt în general considerate a fi de origine non-genetică.

Având în vedere dovezile de agregare familială în cadrul unei boli sau corelația unui caracter cantitativ, geneticienii încearcă prin diferite metode să separe contribuțiile relative pe care genotipul și mediul le au asupra fenotipului. Una dintre metode este să compare măsurătorile  $\lambda_r$  sau corelațiile caracterului cantitativ la rudele care au grade variate de înrudire cu probandul. De exemplu, dacă genele predispun la o boală, este de așteptat ca  $\lambda_r$  să fie mai mare la gemenii MZ, să fie relativ mai mică la rudele de grad I precum frați sau perechile părinte-copil, și să continue să scadă pe măsură ce alelele comune sunt tot mai puține la membrii unei familii care au un grad de rudenie tot mai îndepărtat.

### **TIPURI DE BOLI MULTIFACTORIALE**

Bolile umane sunt cauzate de o multitudine de factori atât genetici cât și de mediu. Diabetul zaharat, schizofrenia, malformațiile congenitale, boala cardiacă ischemică sunt determinate de interacțiuni între factorii de mediu și cei genetici. De regulă factorii genetici determină o predispoziție către boala, însă e necesară și intervenția factorilor de mediu pentru a transforma susceptibilitatea în afecțiune.

Bolile care prezintă agregare familială dar nu poate fi recunoscut în familie un pattern de transmitere mendelian - boala multifactorială. Deși există o aglomerare de cazuri în familie, incidența printre



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCUREȘTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

membrii familiei este de 2-4%, comparativ cu 25-50% la cele determinate de mutatii intr-o singura gena.

### ***Multifactorial***

Nu toate bolile au transmitere mendeliana

Un caracter multifactorial prezinta 2 componente – Genetica (de obicei poligenica)

- Factori de mediu

Interactiunea intre genele implicate in stabilirea unui caracter multifactorial – **EPISTAZIE**

Trasaturi / caractere multifactoriale/poligenice :

- Inaltime
- Greutate
- Culoarea pielii

Exemple de afectiuni multifactoriale :

- Malformatii congenitale
  - Defecte de tub neural
  - Despicatura labiopalatina
  - Stenoza pilorica
  - Displazie congenitala de sold
- Bolile comune ale adultului
  - Astm
  - Schizofrenia
  - Diabet zaharat
  - Hipertensiunea arterial
  - Boli cardiace comune



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical  
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

- Obezitatea

Fenotipul poligenic este determinat de expresia mai multor gene (situat în loci diferiți) fiecare genă exercitând un efect aditiv (efectele genelor sunt cumulative, nu există rapoarte de dominanță / recesivitate).

Heritabilitatea unui caracter reprezintă proporția influenței factorilor genetici din determinanții caracterului respectiv

Exemple	Heritabilitate
Schizofrenia	85%
Astm	80%
Stenoza pilorică	75%
BIC	65%
HTAE	60%
Spina bifida	60%
DZ	40%

## Exemple de Boli Multifactoriale Comune cu Contribuție Genetică

### Caracteristicile Eredității Bolilor Complexe

- Variația genetică contribuie la bolile cu ereditate complexă, dar aceste boli nu sunt boli ale unei singure gene și nu evidențiază un pattern de transmitere mendeliană simplă.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCUREȘTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical  
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623  
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

- Bolile cu ereditate complexă evidențiază adesea agregarea familială deoarece rudele unui individ afectat tind să aibă alele predispozante la boală, care sunt comune cu cele ale persoanei afectate, comparativ cu indivizii care nu sunt înrudiți.
- Bolile cu ereditate complexă sunt mai frecvente în rândul rudelor apropiate probandului și devin mai puțin frecvente la rudele îndepărtate care au mai puține alele în comun cu probandul. Concordanța cea mai mare este în rândul gemenilor monoziigoți versus gemenii dizigoți.
- În orice caz, perechile de rude care au în comun genotipuri predispozante la boală pe loci relevanți, pot fi totuși discordanți pentru fenotip (au lipsa penetranței) datorită rolului crucial al factorilor nongenetici care cauzează boala. Cele mai extreme exemple de lipsa a penetranței, în ciuda genotipurilor identice, sunt discordanțele dintre gemenii monoziigoți.

## Malformații Congenitale Multifactoriale

Multe malformații congenitale comune, care apar ca defecte izolate și care nu fac parte dintr-un sindrom, sunt multifactoriale și evidențiază o ereditate complexă. Dintre acestea, **malformațiile cardiace congenitale** sunt unele dintre cele mai frecvente și servesc la ilustrarea statusului actual al cunoașterii a altor categorii de malformații congenitale.

Bolile cardiace congenitale (BCC) au o frecvență de apariție de aproximativ 4-8/1000 de nașteri. Acestea reprezintă un grup heterogen, și, în anumite cazuri, sunt cauzate de mecanisme ale unei singure gene sau de mecanisme cromozomiale, iar în alte cazuri de expunerea la teratogeni, precum infecția cu rubeolă sau diabetul matern. Cauzele sunt adesea necunoscute, deși în majoritatea cazurilor se consideră că au origine multifactorială.

Sunt mai multe tipuri de BCC, cu incidențe diferite în populație și cu risc empiric diferit. Este bine cunoscut faptul că atunci când defectele cardiace apar la o familie, totuși, copilul afectat nu are neapărat același defect anatomic, în schimb recurența leziunilor este similară din punct de vedere al mecanismului. Utilizând mecanismul de dezvoltare ca schema de clasificare, se disting cinci clase principale de BCC:



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical  
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623  
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

- Tulburări de circulație
- Defecte ale migrării celulare
- Defecte ale morții celulare
- Anomalii ale matricei extracelulare
- Defecte ale creșterii țintite

Subtipul malformațiilor cardiace congenitale, cunoscute și ca tulburări de circulație, ilustrează agregarea familială și riscul crescut de recurență la rudele unui individ afectat, toate acestea fiind caracteristice unui caracter complex. Tulburările de circulație, care constituie aproximativ 50% din toate BCC, includ sindromul de inimă stângă hipoplazică, coarctația de aorta, tipul secundum al defectului de sept atrial, stenoza de valvă pulmonară, un tip frecvent de defect de sept ventricular, dar și alte forme. Până la 25% din pacienții cu tulburări de circulație, în mod particular tetralogia Fallot, pot avea deleția regiunii cromozomiale 22q11 observată în **sindromul velocardiofacial**.

Anumite BCC izolate sunt transmise ca și caractere multifactoriale. Până când nu se vor cunoaște mai multe, figurile din Tabelul 8-7 pot fi utilizate pentru a estima riscul de recurență în cazul tulburărilor de circulație la rudele de grad I. În orice caz, există o scădere rapidă a riscului (la nivele nu cu mult mai mari decât riscul populației) la rudele de grad II și III ale pacienților cu tulburări de circulație. În mod similar, rudele pacienților cu alte tipuri de BCC decât tulburările de circulație pot avea siguranța că riscul lor nu este mai mare comparativ cu cel al populației generale. Pentru o siguranță mai mare, multe BCC pot fi acum diagnosticate prenatal prin ultrasonografie.

### Tulburările Neuropsihiatrice

Bolile mentale sunt unele dintre cele mai frecvente și complicate afecțiuni, acestea afectând 4% din populație. Cele mai severe tulburări neuropsihice sunt schizofrenia și tulburarea bipolară (boala maniaco-depresivă).

**Schizofrenia** afectează 1% din populația lumii, fiind o boală psihiatrică devastatoare care se declanșează în perioada de adolescență târzie sau la adulții tineri. Această afecțiune se caracterizează prin tulburări ale echilibrului emoțional, ale modului de gândire și ale relațiilor sociale, adesea



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical  
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623  
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

asociată cu o gândire delirantă și tulburări de comportament. Componenta genetică în cadrul acestei afecțiuni este susținută atât de studiile realizate pe gemeni cât și de cele referitoare la agregarea familială. Concordanța în schizofrenie la gemenii MZ este între 40% și 60%, în timp ce la gemenii DZ este între 10% și 16%. Rata riscului de recurență este crescută la rudele de gradul I și II al pacienților cu schizofrenie.

Deși există dovezi importante ale componentei genetice în schizofrenie, până în prezent a fost identificat doar un subgrup de gene și alele ce predispon la apariția bolii. Deși este prezentă într-un procent scăzut (<2%) din numărul total de afecțiuni schizofrenice, există o excepție importantă reprezentată de existența acestei tulburări la persoane care prezintă la nivel cromozomial deleții la nivelul anumitor cromozomi, ca de exemplu deleția cromozomului 22q11 responsabilă de apariția sindromului velo-cardio-facial. Se estimează că 25% din pacienții cu deleție de 22q11 dezvoltă schizofrenie chiar și în absența uneia sau a mai multor manifestări clinice ale sindromului velo-cardio-facial. În schimb, încă nu sunt cunoscute mecanismele prin care deleția a 3 Mb de ADN de pe cromozomul 22q11 determină apariția tulburărilor mentale asociate cu acest tip de sindrom. De asemenea, analizele microarray de scanare a întregului genom au fost folosite pentru identificarea și a altor deleții și duplicații prea mici pentru a putea fi observate prin analiza citogenetică standard. Aceste analize au evidențiat numeroase deleții și duplicații (variația numărului de copii [CNVs]) în întreg genomul atât la persoanele normale cât și la cele cu boli psihiatrice și cu tulburări neurodevelopmentale. Au fost observate în special, mici deleții interstițiale (de la 1 la 1,5 Mb) la nivelul cromozomilor 1q21.1, 15q11.2 și 15q13.3, aceste anomalii fiind în mod repetat prezente într-un procent mic la pacienții cu schizofrenie. În schimb, pentru majoritatea pacienților diagnosticați cu această tulburare, nu sunt cunoscute anomaliile genetice și, prin urmare, consilierea se bazează pe riscul empiric.

**Boala Bipolară** este preponderent o tulburare a stării de spirit în care episoadele de bună dispoziție, grandoare, creșterea riscului unui comportament periculos și creșterea stimei de sine (manie) alternează cu perioade de depresie, scăderea interesului pentru activități care în mod normal sunt plăcute, sentiment de inutilitate, gând suicidar. Prevalența bolii bipolare este de 0,8%, aproximativ egală cu prevalența schizofreniei, cu vârstă similară de debut. Gravitatea acestei boli este evidențiată de rata crescută de suicid (de 10% până la 15%) la persoanele afectate.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO







UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical  
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623  
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Componenta genetică în boala bipolară este susținută atât de studiile realizate pe gemeni cât și de studiile referitoare la agregarea familială. Concordanța la gemenii MZ este între 40% și 60%, iar cea la gemenii DZ este între 4% și 8%. De asemenea, riscul de boală este crescut la rudele persoanei afectate. Un aspect important al bolii bipolare în familii este faptul că această afecțiune are o expresivitate variabilă; unii membri ai aceleiași familii pot prezenta boala bipolară clasică, alții prezintă doar depresie (tulburare unipolară), iar alții au diagnostic de sindrom psihiatric care implică atât afectarea gândirii cât și a stării de spirit (**tulburare schizoafectivă**). Despre genele și alelele care predispun la apariția tulburării bipolare se cunosc mult mai puține informații decât despre genele și alelele care predispun la schizofrenie. Deși au fost identificate creșteri ale delețiilor și duplicațiilor de novo în psihoza bipolară, CNV-urile *recurente* care implică anumite porțiuni din genom, nu au fost identificate. Din această cauză, consilierea se bazează în mod tipic pe riscul empiric.

### Boala Arterială Coronariană

Boala arterială coronariană (BAC) determină anual decesul a aproximativ 500.000 de oameni din Statele Unite și este una dintre cele mai frecvente cauze de morbiditate și mortalitate în țările dezvoltate. BAC determinată de ateroscleroză este cauza principală de producere a infarctului miocardic acut (IMA) la aproximativ 1.500.000 de cazuri și de deces cauzat de IMA la peste 200.000 de cazuri pe an. Per ansamblu, costul îngrijirilor medicale este de peste 143 milioane de dolari pe an în Statele Unite, fără a include pierderea productivității acestor indivizi. Din motive necunoscute, persoanele de sex masculin au un risc mai mare de a dezvolta BAC atât în populația generală cât și în cadrul familiilor afectate.

Studiile familiale susțin în mod constant rolul eredității în BAC, în special când apare la persoanele tinere. Modelul riscului crescut sugerează că atunci când probandul este de sex feminin sau mai tânăr, este posibil să existe o contribuție genetică mai mare la producerea infarctului miocardic în cadrul familiei, determinând o creștere a riscului de a dezvolta boala la rudele probandului. De exemplu, riscul de recurență la rudele de sex masculin de gradul întâi ale probandului de sex feminin este de 7 ori mai mare decât în populația generală, comparativ cu un risc de 2,5 ori mai mare la rudele de sex feminin ale probandului de sex masculin. Atunci când probandul este tânăr (vârstă < 55 ani) și de sex feminin, riscul pentru BAC este de 11 ori mai mare decât cel din populația generală. Având mai multe



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical  
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623  
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

rude afectate la o vârstă cât mai fragedă, crește substanțial și riscul. De asemenea studiile pe gemeni susțin rolul pe care îl au variațiile genetice în BAC.

Sunt cunoscute puține patologii mendeliene care determină apariția BAC. **Hipercolesterolemia familială (Cazul 16)**, un defect dominant autozomal al receptorului lipoproteinei cu densitate mică (LDL) prezentat, este una dintre cele mai frecvente boli mendeliene, dar, prezența ei s-a evidențiat doar la 5% din supraviețuitorii unui infarct miocardic (IM). Majoritatea cazurilor de BAC prezintă ereditate multifactorială, atât cu factori predispozanți genetici cât și nongenetici. Există numeroase etape în evoluția unei leziuni aterosclerotice de la nivelul arterei coronare. Procesul începe cu prezența unor striuri de grăsime la nivelul intimei arterei, care evoluează într-o placă fibroasă ce prezintă în structura sa mușchi neted, lipide și țesut fibros. Aceste plăci de la nivelul intimei devin vasculare și pot sângera, ulceră și calcifica, așadar cauzând îngustarea severă a vasului de sânge precum și asigurarea unui teren favorizant pentru tromboză, ducând la obstrucția subită și completă a vasului de sânge și la apariția IM. Având în vedere existența numeroaselor etape de evoluție a leziunilor aterosclerotice, nu este surprinzător faptul că diferențele genetice pot proteja sau predispuce la apariția de BAC, prin influențarea diferitelor procese patologice. Există și alți factori de risc pentru BAC care includ și alte patologii care prezintă atât componentă multifactorială cât și genetică, cum ar fi: hipertensiunea arterială, obezitatea și diabetul zaharat. De asemenea, dezechilibrele metabolice și fiziologice determinate de aceste tulburări, duc la o creștere a riscului de a dezvolta BAC. În cele din urmă dieta, activitatea fizică, inflamația sistemică și fumatul reprezintă factori de mediu care au un rol important în a influența riscul pentru BAC. Prezentând toate aceste procese, tulburări metabolice și factori de mediu care contribuie la apariția acestei patologii, este ușor să ne imaginăm că susceptibilitatea genetică pentru BAC ar putea fi o condiție complexă multifactorială.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical  
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623  
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017  
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

## Genele și Procesele Genetice Implicate În Etapele Dezvoltării Bolilor Arteriale Coronariene

A fost sugerat un număr mare de gene și produși genetici care, în anumite situații, a fost implicat în stimularea uneia sau a mai multor etape de evoluție a bolii arteriale coronariene. Acestea includ gene implicate în următoarele:

- Transportul lipidelor serice și metabolismul lor - colesterol, apolipoproteina E, apolipoproteina CIII, receptorii pentru lipoproteinele de densitate scăzută (LDL), și lipoproteina a - precum și valoarea totală a colesterolului. Creșterea valorii LDL colesterol și scăderea valorii lipoproteinei de densitate crescută a colesterolului determină împreună creșterea riscului pentru boală coronariană, reprezentând un caracter cantitativ cu eritabilitate semnificativă de la 40% la 60%, respectiv de la 45% la 75%.
- Vasoreactivitate, cum ar fi enzima de conversie a angiotensinei
- Coagulabilitatea sângelui, aderența plachetară și fibrinoliza, cum ar fi inhibitorul activatorului tisular 1 al plasminogenului și glicoproteinele Ib și IIIa de pe suprafața trombocitelor
- Căi ale sistemului imun și inflamator
- Structurile peretelui arterial

Adesea BAC este descoperită accidental în istoricul familiei pacienților care prezintă și alte boli genetice. Având în vedere riscul crescut de recurență, medicii și consilierii geneticieni ar putea lua în considerare o eventuală evaluare a rudelor de gradul întâi al pacienților cu BAC, oferind consiliere și terapie. Această evaluare și consiliere ar trebui realizate chiar și atunci când BAC nu reprezintă o problemă majoră genetică pentru care pacientul sau ruda acestuia s-au adresat. Este necesar de a indica o astfel de evaluare atunci când probandul este tânăr, și în special dacă este de sex feminin.

## Exemple de Caractere Multifactoriale Pentru Care Sunt Cunoscuți Factorii Genetici Specifici și de Mediu

Până acum am descris câteva din abordările epidemiologice care au inclus studii familiale și cele realizate pe gemeni, acestea fiind utilizate pentru a evalua amploarea contribuției genetice la un caracter complex. Totuși este important să realizăm că studiile de agregare familială, concordanța



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical  
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623  
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

bolii sau heritabilitatea *nu* specifică numărul de loci existenți, care loci și alele anume sunt implicate și nici cum un anumit genotip și set de factori din mediu influențează interacțiunea, care cauzează boala sau care determină modificarea valorilor anumitor parametri fiziologici. Tot ce putem demonstra în majoritatea cazurilor este existența unei contribuții genetice și estimarea amplitudinii acesteia. Totuși există câteva patologii multifactoriale cu o ereditate complexă pentru care s-a început identificarea factorilor genetici și, în anumite cazuri, contribuția factorilor de mediu care sunt responsabili pentru creșterea susceptibilității pentru boală. În următoarea parte a acestui capitol vom oferi câteva exemple, ilustrând creșterea nivelului de complexitate.

### ***Obezitatea***

Afectează 5-15% din populație, caracterizată prin creșterea masei de țesut adipos și un IMC ( $G/inălțime^2$ ) > 30%.

În apariția obezității un rol major îl are sistemul hipotalamus - leptina - melanocortina

În formele comune de obezitate au fost identificate (prin studii genomice de tip GWAS - genome wide association study) peste 400 variante alelice a 127 gene implicate în producerea obezității. Dintre acestea 22 par a avea un rol important în etiologia afecțiunii.

*Componenta genetică* cele mai cunoscute gene implicate sunt gene care codifică pentru leptina, transportor de leptina, receptori de leptina, neuropeptidul Y, receptorul pentru melanocortina 4, ghrelina, PYY, gena FTO (fat mass and obesity, situată pe cromozomul 16q12.2, care controlează expresia altor gene hipotalamice implicate în aportul alimentar).

### ***Cancer***

Etiologia bolii canceroase este multifactorială, implicând factori de mediu/stil de viață (fumat, dietă, cancerigeni chimici, infecții virale etc) care produc mutații somatice precum și factori genetici care determină predispoziția către anumite forme de cancer. Peste 80% dintre formele de cancer se produc sporadic în timp ce există și o agregare familială pentru anumite tipuri de cancer - de sân, colon etc - în aceste familii riscul de recurență fiind de 2-3 ori mai mare decât în populația generală.

Variante de gene implicate BRCA1, BRCA2, APC, AXIN2, TP53, STK11, PTEN, MLH, MSH2 etc



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCUREȘTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical  
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623  
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017  
**INSTITUTUL CLINIC FUNDENI**

## ***B. Alzheimer***

Boala Alzheimer (BA) este o boală fatală neurodegenerativă care afectează între 1% și 2% din populația Statelor Unite. Este cea mai frecventă cauză de demență la vârstnici și este responsabilă pentru mai mult de jumătate din totalitatea de cazuri cu demență. Ca și în cazul altor demențe, persoanele afectate prezintă o pierdere cronică, progresivă a memoriei și a altor funcții cognitive, asociate cu pierderea unor anumitor tipuri de neuroni corticali. Vârsta, sexul și istoricul familial sunt cei mai importanți factori de risc pentru BA. Odată ce o persoană ajunge la vârsta de 65 de ani, riscul pentru orice tip de demență, și în special riscul pentru BA, crește substanțial odată cu vârsta și sexul feminin.

BA poate să fie diagnosticată definitiv doar post-mortem, pe baza constatărilor neuropatologice a agregatelor proteice caracteristice (plăcile de  $\beta$ -amiloid și ghemurile neurofibrilare, vezi Capitolul 12). Cel mai important constituent din plăci, este o peptidă mică (ce conține de la 39- la 42-aminoacizi),  $A\beta$ , ce derivă din scindarea unei proteine neuronale normale, precursorul proteinei amiloid. Structura secundară a  $A\beta$ , determină o colorare caracteristică a plăcilor proteice de amiloid.

În plus față de cele trei forme rare dominant autozomale ale acestei patologii, în care boala se declanșează în decada a treia sau a cincea, există o formă comună de BA care se declanșează după vârsta de 60 de ani (debut tardiv). La această formă nu există un evident pattern de transmitere mendeliană, dar se evidențiază o agregare familială și o rată de risc crescută ( $\lambda_s \approx 4$ ), acest lucru fiind tipic pentru o patologie cu ereditate complexă. Studiile pe gemeni au fost inconsecvente, dar sugerează o concordanță la MZ de aproximativ 50% și la DZ de aproximativ 18%.

## **Alela $\epsilon 4$ a Apolipoproteinei E**

Locusurile majore cu alelele care s-au dovedit a fi semnificativ asociate cu BA cu debut tardiv, este *APOE* care codează apolipoproteina E. Apolipoproteina E este o proteină componentă a particulei de LDL și este implicată în eliminarea LDL printr-un mecanism de interacțiune cu receptori de mare afinitate din ficat. De asemenea, apolipoproteina E este un constituent al plăcii de amiloid din BA și



**INSTITUTUL CLINIC FUNDENI**  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical  
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623  
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

este cunoscută pentru faptul că leagă peptidul A $\beta$ . Gena *APOE* prezintă trei alele,  $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3 și  $\epsilon$ 4 datorită substituției argininei pentru două reziduri diferite de cisteină de la nivelul proteinei.

Când genotipurile pentru locusul *APOE* au fost analizate la pacienții cu AD și la cazurile control, un genotip pentru o singură alelă,  $\epsilon$ 4, a fost întâlnit de două sau trei ori mai frecvent printre pacienți, comparativ cu cazurile control din populația din U.S. și Japonia (Tabelul 8-14). Însă a fost mai puțin frecvent întâlnită în cadrul populațiilor hispanice și afro-americane. Și mai surprinzător este faptul că riscul pentru BA pare să crească și mai mult dacă ambele alele *APOE* sunt  $\epsilon$ 4, printr-un efect asupra vârstei de debut. Privitor la vârsta de debut pentru BA, s-a constatat că pacienții care au două alele  $\epsilon$ 4 au un debut mai precoce al bolii, comparativ cu cei care au doar o singură alelă. Într-un studiu al pacienților cu BA și cazurile control, vârsta de debut al BA este mai precoce la pacienții cu status homozigot  $\epsilon$ 4/  $\epsilon$ 4, următorii fiind cei heterozigoți  $\epsilon$ 3/  $\epsilon$ 4 și mai puțin pentru celelalte genotipuri.

În populația generală, riscul de a dezvolta BA până la vârsta de 80 de ani este în jur de 10%. Este clar că alela  $\epsilon$ 4 este un factor predispozant care determină o creștere a riscului pentru declanșarea bolii BA prin schimbarea debutului la o vârstă mai tânără. De exemplu heterozigoții  $\epsilon$ 3/  $\epsilon$ 4 au un risc de 40% iar homozigoți  $\epsilon$ 4/  $\epsilon$ 4 au un risc de 60% de a dezvolta boala până la vârsta de 85 de ani. În ciuda acestui risc crescut, sunt importanți și alți factori genetici și de mediu deoarece, un procent semnificativ din cei cu variantele  $\epsilon$ 4/  $\epsilon$ 4 sau  $\epsilon$ 3/  $\epsilon$ 4 trăiesc chir și până la o vârstă înaintată fără dovezi de existență a patologiei BA. De asemenea au fost raportate cazuri de asociere a prezenței de alelă  $\epsilon$ 4 și cu o boală neurodegenerativă după o injurie traumatică la nivelul capului (ex. cum se observă la boxerii profesioniști, jucătorii de fotbal, soldații care au suferit răni prin explozie). Acest lucru arată că un factor de mediu, traumă la nivelul creierului, poate interacționa cu alela  $\epsilon$ 4 în patogeneza BA.

Varianta  $\epsilon$ 4 a *APOE* reprezintă un prim exemplu de predispoziție alelică: aceasta determină o predispoziție accentuată a unui caracter complex, dar nici un individ nu este predispus să fie purtător al alelei ce determină boala. Genele suplimentare precum și influențele pe care le are mediul înconjurător sunt implicate în mod direct. Deși câteva dintre acestea par să aibă un efect semnificativ, multe rămân de identificat. În general, testarea pentru alela *APOE*  $\epsilon$ 4 a persoanelor asimptomatice rămâne a fi o testare neadecvată deoarece, cunoscând statusul homozigot sau heterozigot pentru alela  $\epsilon$ 4, nu înseamnă că persoana respectivă va dezvolta BA. De asemenea, nu se cunosc influențe care să determine sau nu șansa de a dezvolta boala Alzheimer



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO







UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical  
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623  
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Cea mai frecventa forma de demența la persoanele peste 70 de ani. Dacă apare sub 60 de ani, reprezintă o formă precoce în care componenta genetică este foarte importantă. 10% dintre forme au transmitere AD, 90% fiind multifactoriale. În familie crește riscul de recurență dacă există 1 rudă de gradul 1 afectată.

Gene implicate – 2 care codifică pentru presenilina (PS1 și PS2), APOE (codifică pentru apolipoproteina E,

implicată în clearance-ul amiloidului din creier) APP, APOJ, MAPT (codifică pentru proteina *Tau*)

Mutațiile în PS1 și PS2 determină o clivare anormală a proteinei precursor beta amiloid, astfel încât amiloidul se depune la nivelul sistemului nervos

### ***Diabet zaharat (DZ)***

Reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin hiperglicemie cronică, afectând 6-7% din populație. DZ are o etiologie complexă, multifactorială implicând atât factori genetici cât și acțiunea factorilor de mediu/ stil de viață.

O boală comună complexă, pentru care substratul genetic este bine definit, este diabetul zaharat. Diabetul zaharat este de două tipuri: **tipul 1 (DZ1)** (denumit și diabet insulino-dependent-IDDM) și **tipul 2 (DZ2)** (sau diabetul noninsulino-dependent-NIDDM)), reprezentând fiecare 10%, respectiv 88% din numărul total de cazuri. Agregarea familială este observată la ambele tipuri de diabet dar, în anumite familii a fost prezent fie T1D, fie T2D. Aceste două tipuri de diabet diferă în funcție de vârsta de debut, concordanța la gemenii MZ, asocierea cu variante genetice particulare la nivelurile unor loci

*DZ tip 1* - deficit complet de insulină, agregare familială crescută, având astfel o componentă genetică certă- fiind identificați peste 20 de loci responsabili pentru predispoziție. Au fost identificați 2 loci majori de susceptibilitate IDDM1 și IDDM2

*DZ tip 2* afectează 11% din populația țărilor dezvoltate este determinat de secreția inadecvată de insulină și de rezistența la acțiunea insulinei. Componenta genetică în DZ tip 2 este mai importantă decât în DZ tip 1. Există forme rare, monogenice de DZ tip2 și forme multifactoriale. Gene implicate GCK(glucokinaza), HNF4A (factor de transcripție hepatică ce stimulează celulele beta pancreatice), PPAR- gamma, INS (gena pentru insulină)



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCUREȘTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical  
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623  
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Mediu – orice determina HTA, creșterea trigliceridelor, diabet gestational, consum de alcool/ grasimi, sedentarism, obezitate, varsta.

DZ1 are o incidență în cadrul populației albe de aproximativ 2/1000 de locuitori (0,2%), fiind mult mai scăzută în cadrul populației africane și a celei asiatică. De obicei apare fie în copilărie, fie în adolescență. Această formă de diabet se datorează distrucției autoimune a celulelor  $\beta$  pancreatice care, în mod normal produc insulină. Marea majoritate a copiilor care vor avea DZ1, dezvoltă încă din perioada timpurie a copilăriei, multipli autoanticorpi împotriva a numeroase proteine endogene, printre care și insulina, cu mult timp înainte de declanșarea afecțiunii.

Există o puternică evidență a factorilor genetici în DZ1: concordanța la gemenii MZ de aproximativ 40%, care depășește cu mult concordanța de doar 5% la gemenii DZ. Riscul de a dezvolta DZ1 la frații unui proband este de aproximativ 7%, rezultând din estimarea  $\lambda_f$  de  $\approx 35$ . Cu toate acestea, cu cât vârsta de debut la proband pentru DZ1 este mai precoce, cu atât este mai mare  $\lambda_f$ .

### Complexul Major de Histocompatibilitate

Cel mai important factor genetic în DZ1 este locusul pentru complexul major de histocompatibilitate (CMH). Acest locus se întinde pe o lungime de 3 Mb la nivelul cromozomului 6 și are cel mai mare grad de polimorfism din genomul uman, fiind cunoscute peste 200 gene (multe dintre ele sunt implicate în procese imune) și peste 2000 de alele la populația globală. Pe baza diferențelor structurale și funcționale, există două subclase majore de gene, clasa I și clasa II care corespund genelor ce codifică antigenul leucocitar uman (HLA), proteine descoperite inițial datorită importanței lor în cadrul transplantului de țesut între indivizii neînruđiți. Genele pentru clasa I HLA (HLA-A, HLA-B, HLA-C) și clasa II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP) codifică proteine de pe suprafața celulară care joacă un rol important în prezentarea antigenului către limfocite. Limfocitele nu pot recunoaște și nu pot răspunde la un antigen dacă acesta nu realizează un complex cu molecula HLA de pe suprafața celulelor prezentatoare de antigen. În cadrul CMH, genele care codifică HLA clasa I și HLA clasa II au loci cu cel mai mare grad de polimorfism.

Studiile inițiale care arată o asociere între DZ1 și alelele *HLA-DR3* și *HLA-DR4* se bazează pe o metodă serologică folosită în acel moment pentru a face diferența între alelele HLA, metodă care se baza pe o reacție imunologică într-un tub de testare. Această metodă a fost de mult timp înlocuită de



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical  
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623  
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

determinarea directă a secvenței de ADN de la nivelul diferitelor alele. Secvențializarea CMH-ului la un număr mare de indivizi a arătat faptul că "alelele" determinate serologic și asociate cu DZ1 nu sunt singurele alele. Atât *DR3* cât și *DR4* pot fi împărțite în câteva sau într-o mulțime de alele la nivelul unui locus denumit *HLA-DRB1*.

### ***Defecte de tub neural (DTN)***

Sunt anomalii congenitale frecvente (1,5/1000 de nou nascuti). sunt produse prin neinchiderea tubului neural in S3-S4 de gestatie. Cele mai frecvente forme sunt spina bifida (defect de fuziune al arcurilor vertebrale) si anencefalia (defect de inchidere al polului anterior al tubului neural). Majoritatea cazurilor sunt multifactoriale, un rol major avand deficitul matern de acid folic. Exista si alti teratogeni - anticonvulsivante, antimetaboliti, toxine diverse, obezitatea, diabetul matern in timpul sarcinii.

### ***Despicaturile labiale si palatine***

Malformatii congenitale multifactoriale, cu o incidenta de 1/700 nou nascuti. Sunt produse in S4-S5 de gestatie prin defect de fuziune a mugurelui fronto-nazal cu mugurii maxilari.

DL(P) ia naștere în urma unui defect de fuziune al țesutului embrionar care ar urma să formeze buza superioară și palatul dur în aproximativ a 35-a zi gestațională. Este o boală multifactorială cu ereditate complexă; din motive incomplet cunoscute, aproximativ 60%-80% dintre cei afectați de DL(P) sunt băieți. În ciuda similitudinilor din nomenclură, DL(P) este de obicei distinctă față de despicătura palatină izolată (ex., *fără* despicătură labială).

DL(P) este heterogenă și include forme în care despicătura este singura trăsătură a unui sindrom care include și alte anomalii, numit DL(P) **sindromică**, precum și alte forme care nu sunt asociate cu alte malformații congenitale, care sunt cunoscute ca DL(P) **non-sindromice**. DL(P) sindromică poate fi moștenită ca tulburare mendeliană a unei singure gene sau poate fi cauzată de afecțiuni cromozomiale (în special trisomia 13 și sindromul de deleție 4p) sau expunerea la teratogeni (embriopatia rubeolică, talidomida sau anticonvulsivantele, expunere la vitamina A, alcool, fumat, nitrati).



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

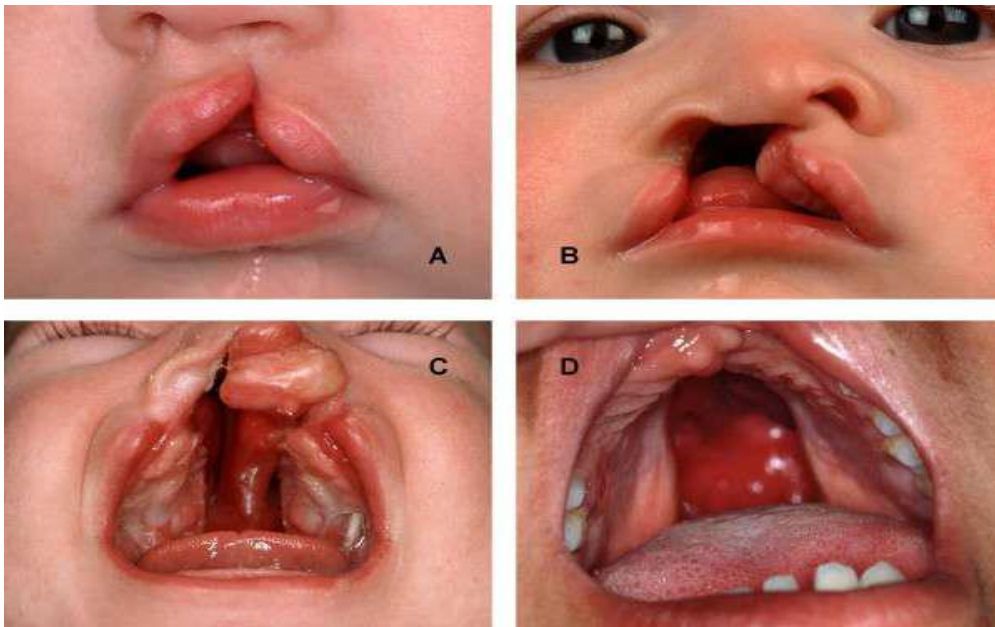
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

DL(P) non-sindromică poate fi de asemenea moștenită ca boală a unei singure gene, dar este mai frecvent sporadică și demonstrează un anumit grad de agregare familială fără a urma un model evident de transmitere mendeliană. Riscul de DL(P) a unui copil crește în funcție de numărul de rude cu DL(P) pe care copilul le are și cu cât au gradul de rudenie mai apropiat față de copil. Cea mai simplă explicație pentru aceasta este că pe măsură ce o persoană are un grad de rudenie mai apropiat de proband, și cu cât sunt mai mulți probanzi într-o familie, cu atât cresc șansele să aibă alele comune cu probanzii, alele care sunt susceptibile pentru boala; prin urmare riscul de boală crește.

Componenta genetica - mutatii in diferite gene ca TGF alfa, MSX1, BMP4, IRF6



BOLI GENETICE RARE



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical  
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623  
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

**INSTITUTUL CLINIC FUNDENI**

O boala genetica rara este o afectiune care are o incidenta de  $<1/200000$  de indivizi (definitie acceptata in SUA, propusa printr-un document al Congresului American - Orpah Drug Act in 1983).

Denumirea de boli orfane a fost data bolilor rare deoarece companiile de Farma nu erau interesate de cercetari in vederea gasirii unor solutii terapeutice. Documentul a reprezentat o motivatie in scopul incurajarii companiilor farmaceutice in a dezvolta medicamente noi pentru tratarea bolilor rare. In Europa – definitia unei boli rare a fost stabilita la o incidenta de  $<1/2000$ .

Exista cauze multiple si variate de boli rare, cele mai multe fiind genetice (cauzate sau determinate de modificari genice sau la nivelul cromozomilor). In unele cazuri modificarile genetice cauzatoare sunt ereditare, in altele aparand intamplator la cazul index.

Sunt descrise pana in prezent aproximativ 7000 de boli genetice rare listate in baze de date specializate (Genetics Home Reference, Online Mendelian Inheritance in Men – OMIM, GeneReviews, MedScape Reference).

Bolile rare pot fi clasificate ca fiind letale, severe dar nu letale si putin severe dar cu optiuni terapeutice eficiente existente.

Diagnosticul genetic (mult mai facil si mai ieftin in prezent prin dezvoltarea tehnologiilor genomice) poate contribui la determinarea prognosticului si la stabilirea personalizata a tratamentului.

Avand in vedere faptul ca sunt rare, exista putini medici cu expertiza in tratarea acestora, desi au fost infiintate centre de excelenta.

O alta provocare a ingrijirii pacientilor cu boli rare este reprezentata de heterogenicitatea genetica si fenotipica a acestora (**Tay-Sachs, Silver-Russell, Rubinstein-Taybi**).

Dezvoltarea medicamentelor specifice pentru bolile rare este un proces complicat, temporofag si costisitor, cu rate modeste de succes in tratarea acestor afectiuni.

Tehnicile de secventiere ADN au condus la o crestere marcata a identificarii genelor si mutatiilor implicate in etiologia bolilor rare. OrphaNet lista in mai 2017 un numar de 3573 de gene asociate cu boli rare.



**INSTITUTUL CLINIC FUNDENI**  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO







UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical  
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623  
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017  
**INSTITUTUL CLINIC FUNDENI**

Exista multiple paneluri de gene asociate cu diferite tipuri de boli rare si de asemenea se poate utiliza pentru o analiza comprehensiva secventierea intregului exom (WES – Whole Exome Sequencing), limitat strict la genele codificatoare de protein (180.000 exoni – 2% din intregul genom si cauza a peste 85% din toate patologiile ereditare cu transmitere mendeliana).

Nu trebuie uitat insa faptul ca variantele ce afecteaza secventele genomice reglatorii si non-codante ar putea fi de asemenea cauza manifestarilor fenotipice in anumite cazuri de boli rare.

Identificarea precisa a variantei cauzative monogenice confirma diagnosticul definitiv si reprezinta un pas esential pentru pacient si pentru medicul genetician in acordarea cu acuratete a sfatului genetic in vederea stabilirii riscului de recurenta a bolii si conduitei de diagnostic prenatal, precum si pentru evaluarea unor optiuni de tratament.

Comunitatile medicale si de pacienti sunt informate de disponibilitatea testelor genetice moderne, crescand astfel asteptarile pentru o terapie genetice tintita (personalizata). Totusi, desi diagnosticul cert poate determina imbunatatirea managementului pacientului, adesea nu exista tratamente eficiente pentru a corecta manifestarile specifice bolii.

Pentru afectiunile metabolice, un plan de ingrijire de succes reprezinta imbunatatirea semnificativa a calitatii vietii, deoarece majoritatea acestui tip de afectiuni este responsiva la terapia tintita prin substitutie enzimatica sau dieta specifica.

In anul 2016, Tarailo–Graovac & colab. au demonstrat ca cel puțin pentru afectiunile metabolice, WES combinata cu fenotiparea clinica de acuratete implica in 44% dintre cazuri modificari in tratament si in consilierea genetica pentru pacientii cu diferite forme de intarziere in dezvoltarea neuro-cognitiva si fenotip metabolic neexplicat.

Cu alte cuvinte, combinarea informatiilor clinice cu cele obtinute in urma testelor genetice determina customizarea managementului pacientilor, cu cresterea consecutiva a calitatii vietii acestora.

In plus, terapii genice si celulare sunt dezvoltate si in curs de dezvoltare (**exp. SCID, CRISPR**)

Incepand cu



**INSTITUTUL CLINIC FUNDENI**  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO







UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical  
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623  
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017  
**INSTITUTUL CLINIC FUNDENI**

## SINDROM SILVER -RUSSELL

Este un sindrom genetic caracterizat printr-o tulburare de crestere - retard de crestere cu debut prenatal.

Incidenta: 1:100000

Copiii afectati au greutate mica la nastere si falimentul cresterii in evolutia ulterioara.

Alte manifestari : apetit modificat, hipoglicemie, dificultati de alimentatie, statura mica

Adultii cu sindrom Silver - Russell au inaltime mica (barbatii ~ 150 cm si femeile ~140 cm).

Dismorfism facial caracteristic : facies mic, triunghiular, frunte proeminenta, comisurile bucale orientate in jos si in afara.

Alte semne : clinodactilie, asimetrie corporala, anomalii ale sistemului digestiv.

### Genetica

Cauzele genetice ale sindromului Silver - Russell sunt complexe, cele mai multe fiind modificari ale genelor care controleaza cresterea. Gene implicate in aparitia fenotipului Silver - Russell au fost gasite pe cromozomul 7 si 11, gene care sunt cu imprinting genetic prin metilare in timpul gametogenezei, in 1/3 dintre cazurile de SSR.

Genele H19 si IGF2 - pe cromozomul 11 si disomie uniparentala a cromozomului 7 in 7-10% dintre cazurile de Silver - Russell.

In 40 % cauza este necunoscuta. Cele mai multe cazuri sunt sporadice, insa in unele familiii este recurent, avand pattern de transmitere A.D si A.R.

## SINDROM RUBINSTEIN - TAYBI

Este un sindrom genetic caracterizat prin statura mica, intarziere intelectuala moderata/ severa, dismorfism facial caracteristic, police si haluce latite.

Incidenta 1:100000



**INSTITUTUL CLINIC FUNDENI**  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Manifestari clinice aditionale - anomalii oculare, defecte cardiace si renale, anomalii ale dentitiei, obezitate.

Pacientii au risc de a dezvolta tumori maligne sau benigne (in special tumori cerebrale) si leucemii.

Mai rar, prezinta retard de crestere si infectii severe.



## Genetica

Manifestarile fenotipice sunt determinate de mutatii in gena CREBBP care este implicata in controlul transcripției altor gene si care este esentiala in timpul dezvoltării embrionare si fetale. Un procent mai mic de cazuri este dat de mutatii in gena EP300 iar unele forme severe pot fi rezultatul unei deletii de pe bratul scurt al cromozomului 16.

Un procent de ~ 50% dintre cazuri ramane cu etiologie neprecizata.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical  
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623  
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017  
**INSTITUTUL CLINIC FUNDENI**



**INSTITUTUL CLINIC FUNDENI**  
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI  
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44  
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO

