

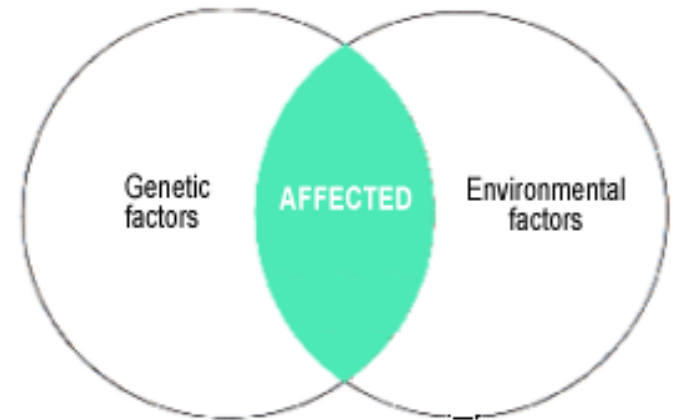
EREDITATEA MULTIFACTORIALĂ

EREDITATEA MULTIFACTORIALĂ

Factori genetici + Factori de mediu

(mai multe perechi de gene nealele)

MULTIFACTORIAL INHERITANCE - THRESHOLD MODEL



Majoritatea caracterelor familiale non-mendeliene sunt determinate de acțiunea combinată a unor **factori genetici, reprezentați de mai multe gene nealele (poligenie) cu localizări diferite**, și a unor **factori de mediu** = ereditate complexă, multifactorială.

Exemple de caractere multifactoriale: culoarea pielii, înălțimea, inteligența, personalitatea, tensiunea arterială, greutatea

Studiul caracterelor multifactoriale

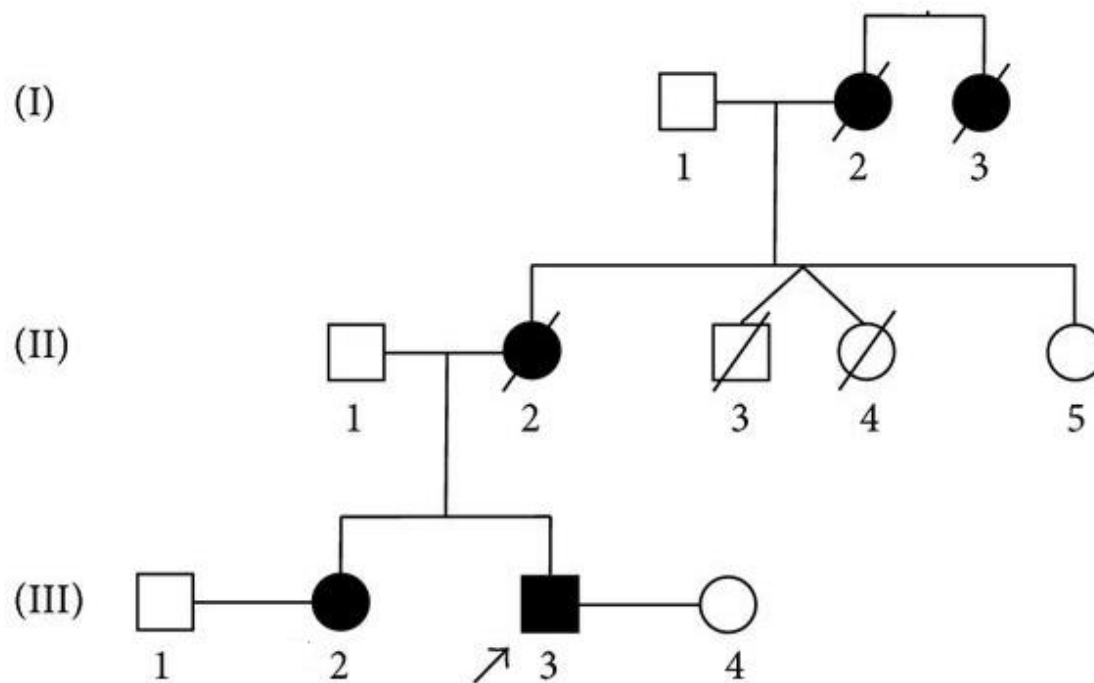
Stabilirea naturii genetice a unui caracter familial non-mendelian, se realizează prin trei metode:

- **Determinarea și măsurarea agregării familiale.**
- **Studiul gemenilor**
- **Studiile de adopție**

Studiul caracterelor multifactoriale

- Determinarea și măsurarea agregării familiale.

Agregare familială = un caracter complex/multifactorial (afecțiune multifactorială) se manifestă la mai mulți membri din familie



Concordanța = prezența caracterului (bolii) la două persoane înrudite

Discordanța = absența caracterului (bolii) la două persoane înrudite

Studiul caracterelor multifactoriale

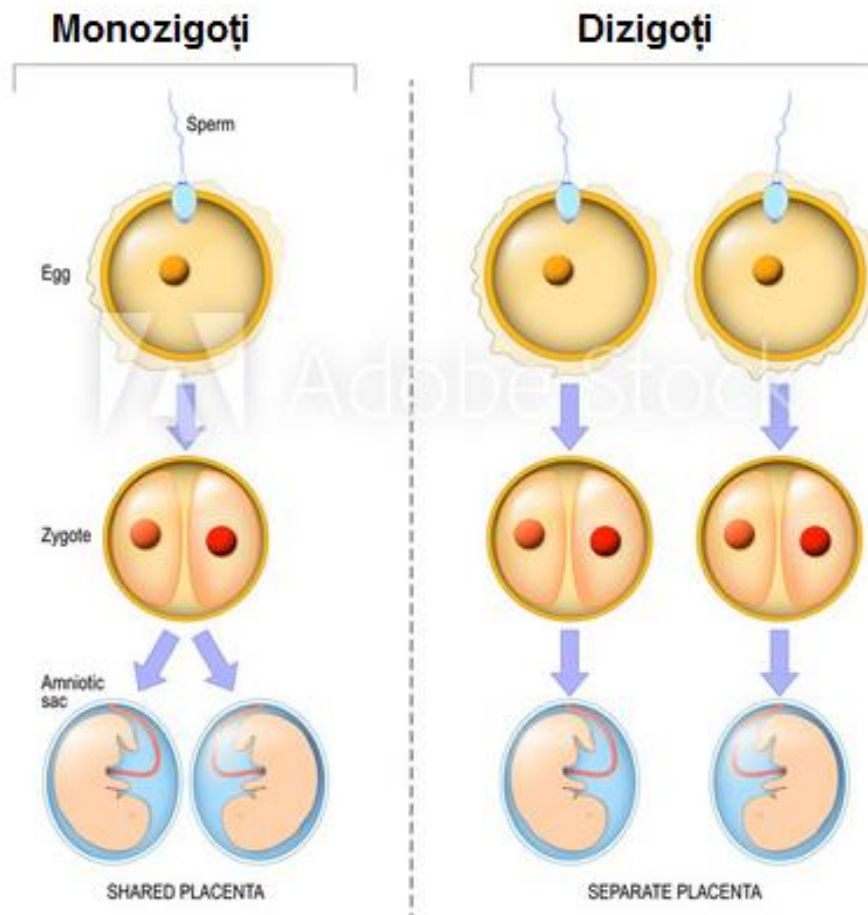
- Studiul gemenilor

Gemenii monoziгоți, cu genotipuri identice, vor fi 100% concordanți pentru transmiterea bolilor monogenice.

Gemenii dizigoți vor avea o concordanță de 50% pentru trăsăturile dominante monogenice și de 25% pentru cele recesive.

O concordanță sub 100% la gemenii monoziгоți este o dovadă clară că factorii negenetici au un rol în producerea bolii și că avem de-a face mai degrabă cu un caracter multifactorial.

Cu cât procentul de concordanță la monoziгоți este mai mare decât la dizigoți, cu atât bolile multifactoriale au o componentă genetică mai pronunțată.



Studiul caracterelor multifactoriale

- Studiile de adopție

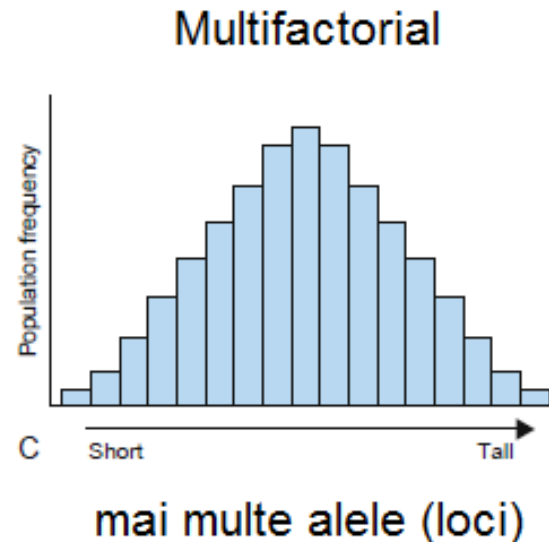
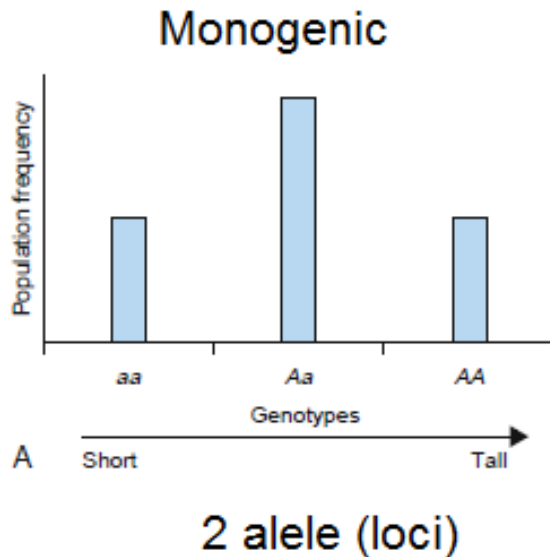
Compararea ratei unor îmbolnăviri la copiii adoptați ai unor părinți afectați cu rata de îmbolnăvire a unor copii adoptați ai unor părinți neafectați.

De exemplu, copiii adoptați ai unor părinți schizofrenici fac și ei boala în proporție de 8-10%, în timp ce copiii adoptați ai unor părinți neafectați dezvoltă boala numai în proporție de 1%, la fel ca și în populația generală.

CARACTERISTICILE EREDITĂȚII MULTIFACTORIALE

(CARACTERE CANTITATIVE- talie, greutate, înălțime etc.)

- un caracter cantitativ este determinat de acțiunea simultană a mai multor gene nealele localizate în loci diferiți;
- genele au efecte cantitative, mici și aditive/cumulative
- expresia fenotipică a caracterelor poligenice poate fi influențată de factorii de mediu

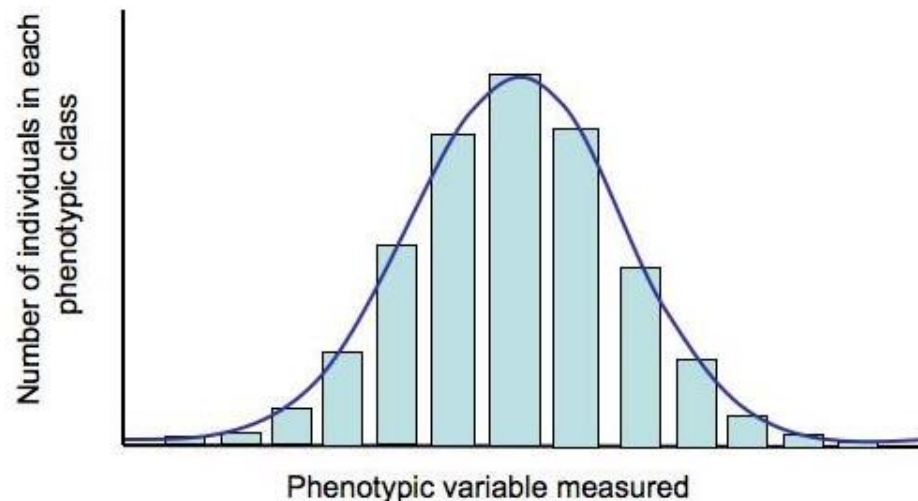


CARACTERISTICILE EREDITĂȚII MULTIFACTORIALE

(CARACTERE CANTITATIVE- talie, greutate, înălțime etc.)

- genele acționează independent unele de altele, între ele nu există relații de dominanță și recesivitate
- caracterele cantitative poligenice prezintă în populație o distribuție normală, continuă, de tip gaussian (în formă de clopot), spre deosebire de caracterele monogenice a căror distribuție în populație este totdeauna discontinuă;
- deoarece rudele au în comun alele ale acestor gene, mărimea corelației este dependentă de gradul de rudenie

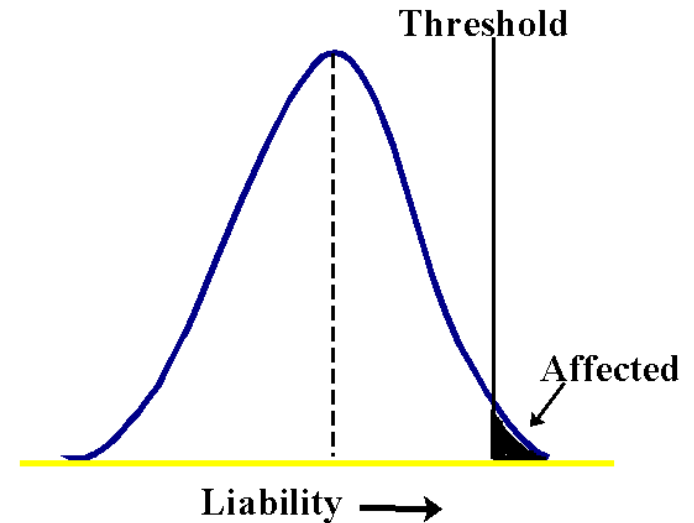
Normal distributions have a bell-shape curve



Boli MULTIFACTORIALE – mecanisme de producere (modele)

MODELUL SUSCEPTIBILITĂȚII CU PRAG

- factorii genetici și de mediu, care influențează dezvoltarea unei afecțiuni multifactoriale, formează o singură entitate, numită **SUSCEPTIBILITATE (PREDISPOZIȚIA)**
- susceptibilitatea poligenică reprezentată de un set de multiple variante ADN, care au o distribuție continuă și care sunt asociate cu o anumită boală
- susceptibilitatea genetică este variabilă de la o persoană la alta și are o distribuție normală (gaussiană)
- **curba de distribuție prezintă un prag** dincolo de care indivizii au mai multe alele de risc și deci o predispoziție mai mare de boală
- **boala apare atunci când o persoană cu un număr important de alele de risc, depășește deci pragul de risc, se expune unor condiții defavorabile de mediu, care transformă predispoziția genetică în boală.** Sub acest prag, individul este aparent normal; peste prag el poate fi afectat.

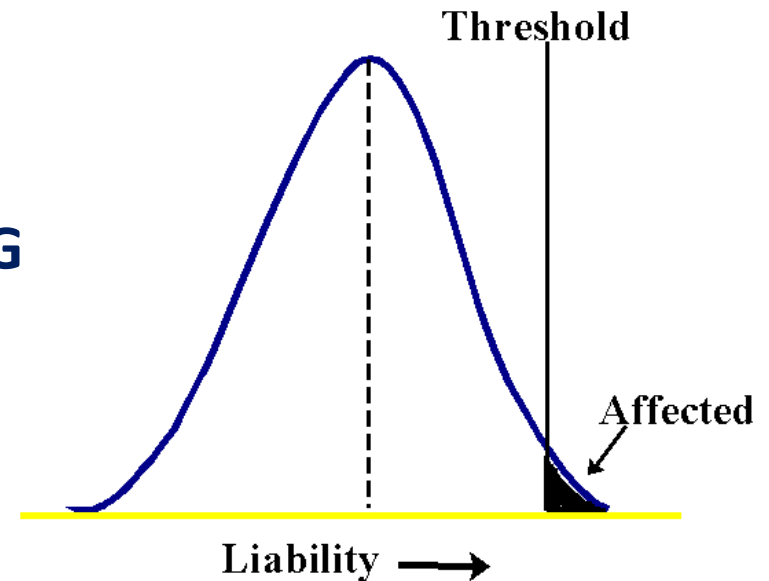


CARACTERISTICILE EREDITĂȚII MULTIFACTORIALE **(CARACTERE CALITATIVE - afecțiuni multifactoriale)**

Caracterele multifactoriale calitative prezintă o distribuție discontinuă (fiind prezente sau absente la o persoană dată, întocmai ca și caracterele monogenice).

MODELUL SUSCEPTIBILITĂȚII CU PRAG

Atingerea și depășirea pragului de risc depinde de numărul de alele de risc pe care o persoană le moștenește de la ambii părinți.



MODELUL MIXT/OLIGOGENIC

- presupune implicarea unei gena majora de susceptibilitate (comp.monogenică) și a mai multor gene adiționale cu efecte mici (comp. poligenică) împreună cu factori de mediu

BOLILE MULTIFACTORIALE - caracteristici

Bolile multifactoriale sunt determinate de interacțiunea dintre factorii genetici și diferiți factori din mediu care declanșează, accelerează sau exacerbează boala.

- **Boala are frecvent un caracter familial; cu cât afecțiunea este mai rară în populația generală, cu atât boala este mai frecventă printre rude. Consangvinizarea crește riscul de manifestare a unor boli multifactoriale pentru că există o probabilitate crescută să primească aceleași alele predispuse la boală de la un strămoș comun.**
- **Rudele de gradul I ale bolnavului (frați, copii) au un risc mai mare de boală, comparativ cu populația generală; riscul scade însă o dată cu scăderea gradului de rudenie**
- **Părinții unui individ bolnav pot fi sănătoși sau unul dintre ei poate fi bolnav. Bolile multifactoriale prezintă o largă variație fenotipică în cadrul aceleiași familii și de la o familie la alta**

BOLILE MULTIFACTORIALE – caracteristici

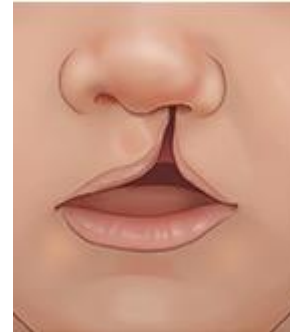
- **Un bolnav are un risc mai mare de a avea copii bolnavi comparativ cu populația generală.**
- **Riscul de îmbolnăvire diferă de la o familie la alta, în funcție de numărul de alele de risc (spre deosebire de transmiterea monogenică în care riscul este constant)**
- **Riscul poate fi diferit în populații diferite datorită faptului că frecvențele alelelor implicate, ca și ale factorilor de mediu, sunt diferite**
- **Indivizii afectați se găsesc dincolo de pragul susceptibilității, poziția exactă nu poate fi stabilită – riscul este stabilit empiric pe baza analizei unui număr mare de familii în care apare un bolnav. Riscul empiric de recurență este specific fiecărei boli în parte, fiind dependent de frecvența bolii.**

EXEMPLE DE BOLI MULTIFACTORIALE

- boala coronariană
- hipertensiunea arterială esențială
- diabetul zaharat
- astmul bronșic
- artrita reumatoidă
- boli neurodegenerative (b. Alzheimer, b. Parkinson)
- schizofrenia, psihoze
- cancerul
- obezitatea
- malformații congenitale izolate (defectele de tub neural, despicăturile labiale și/sau palatine – cheilo/palatoschizis), malformațiile congenitale de cord, stenoza pilorică, piciorul strâmb congenital, luxația congenitală de șold)

Exemple de malformații congenitale izolate

- **Cheiloschizis** = despicătura buzei superioare



- **Palatoschizis** = despicătura palatului



- **Cheilopalatoschizis** = despicătura buzei și a palatului



Exemple de malformații congenitale izolate

➤ Defecte de tub neural : anencefalia și spina bifidă

- **Anencefalia** = defect de închidere al polului anterior al tubului neural, iar encefalul, meningele, calota craniană și pielea capului sunt absente.



- **Spina bifida** = defect de fuziune a arcurilor vertebrale, cel mai frecvent în regiunea lombară, poate determina hernierea măduvei spinării acoperită de meninge.



- **Hidrocefalia** = acumularea excesivă de lichid cefalorahidian în spațiile intracraniene

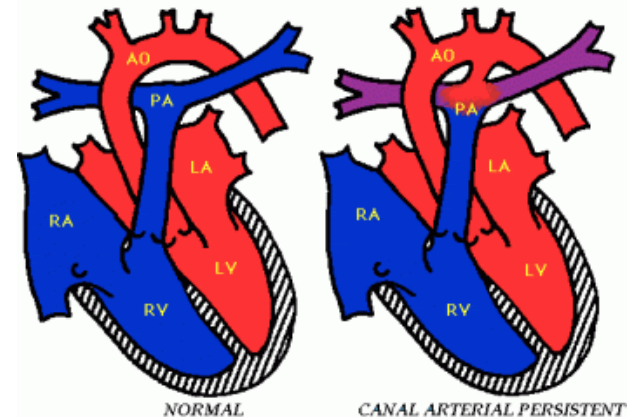
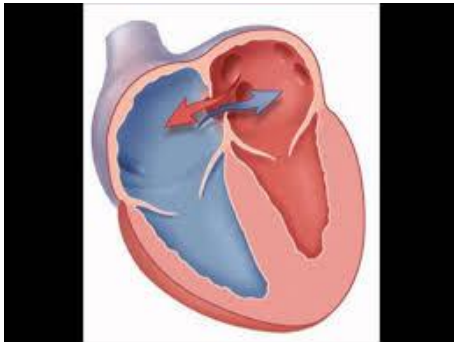
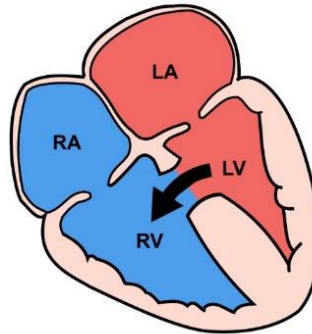


Exemple de malformații congenitale izolate

➤ Malformații congenitale de cord:

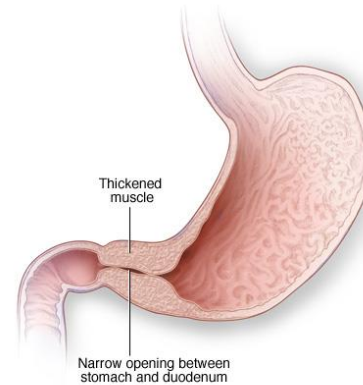
- Defectul septal ventricular
- Persistența canalului arterial
- Defectul septal atrial
- Stenoza aortică

Ventricular Septal Defect



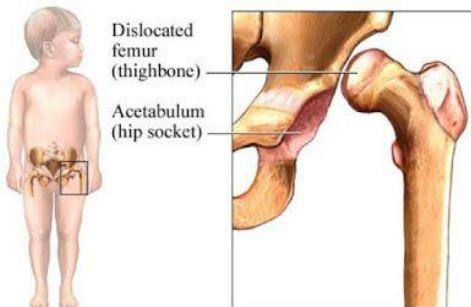
Exemple de malformații congenitale izolate

- **Stenoza pilorică** = îngustare la nivelul sfincterului piloric – hipertrofia musculară la nivelul orificiului piloric



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

- **Luxația congenitală de șold**



- **Piciorul strâmb congenital**



Riscul de recurență în malformațiile congenitale

- Crește (peste 5%) dacă în familie sunt mai multe persoane afectate (în bolile monogenice riscul este constant)
- Crește dacă bolnavul prezintă o formă mai gravă de boală; cu cât defectul este mai sever, cu atât susceptibilitatea genetică este mai mare
- Dacă unul din sexe este mai frecvent afectat, riscul de recurență este mai mare după nașterea unui copil care aparține sexului mai rar afectat (ex. în luxația congenitală de șold sexul feminin este mai frecvent afectat și de aceea bărbații bolnavi au un risc mai mare de a transmite boala la descendenți)
- Crește dacă au loc căsătorii consangvine; persoanele înrudite au un număr mai mare de alele în comun.