

Transmiterea caracterelor

14.000 de caractere mendeliene, normale sau patologice



Legile lui Mendel



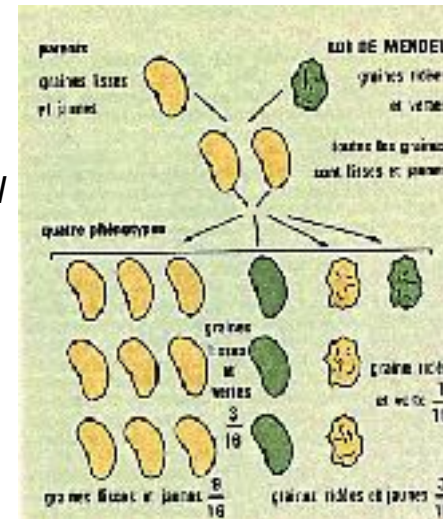
Gregor Mendel postuleaza la sfarsitul secolului IX cele doua legi ale ereditatii: *Legea segregarii gametilor si Legea asortării independente a gametilor*, dar de abia in 1900

Hugo de Vries, Carl Correns si Erich von Tschermak recunosc rezultatul muncii acestuia si il reabiliteaza. Genetica se naste, deci, dupa 50 de ani de la celebra descoperire a lui Mendel.

Sutton – relatie intre comportamentul cromozomilor in meioza si principiile lui Mendel” teoria cromozomiala a ereditatii”

Legea segregării gametilor

- orice individ primește, în mod egal, material genetic (gene) de la ambii părinți;
- genele parentale se separă (segregă) atunci când acel individ produce la rândul său gameți;
- gameții vor fi “puri” genetic (au o singură genă din perechea de alele);
- prin combinarea întâmplătoare a gameților, în generația 2 se produce o separare, o disjuncție, a caracterelor parentale, în proporția de 3 dominanți la 1 recesiv.

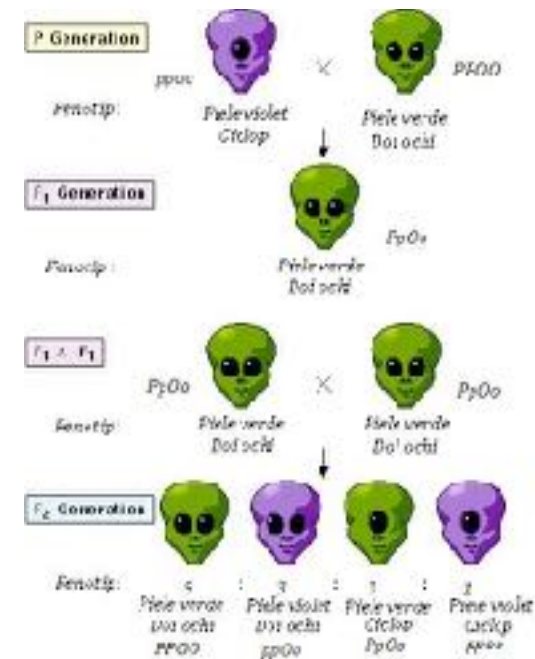


Prima lege a lui Mendel poate fi demonstrata prin urmarirea rezultatelor incrucisarilor intre indivizi care difera printr-un singur caracter.

Mendel încrucișează două tipuri de mazăre: cu boabe netede și cu boabe zbârcite. Rezultatul arată că în generația F1 toți hibridii au boabe netede. Sezonul următor, Mendel cultivă generația hibridă și obține prin autofecundare o generație F2 cu boabe de ambe feluri 3:1. Concluzia: caracterul reaparut înseamnă că acesta nu dispăruse ci că rămăsese în stare latentă. Caracterul manifest prima dată a fost considerat dominant (A) și cel reaparut, recesiv (a).

Legea asortării independente

- genele ce determină un caracter segregă independent de genele ce determină alt caracter;
- genele ce alcătuiesc diferite perechi de alele (A/a; B/b; ș.a.m.d.) se asortează (se combină) independent una de alta, atunci când se formează gameți;
- în cazul a două perechi de caractere, raportul de segregare fenotipică în generația 2 este 9 : 3 : 3 : 1



Ulterior, Mendel studiaza transmiterea mai multor caractere simultan. El dovedește că fiecare trăsătură se transmite independent de celelalte

Tipuri de transmitere a caracterelor

Autozomala

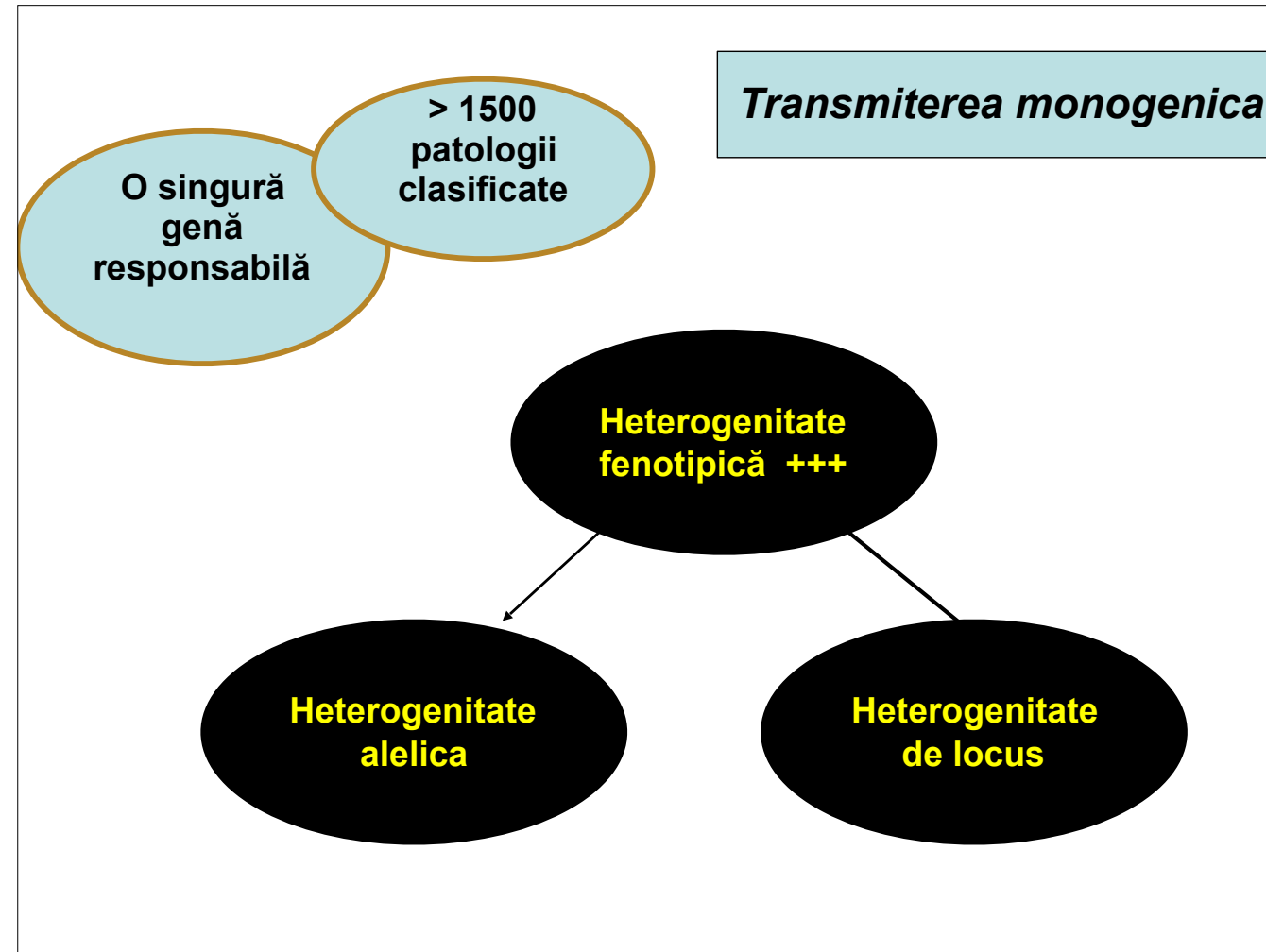
Cromozomi 1- 22

- Dominanta = A (AA, Aa)
- Recesiva = a (aa)

Sex-linkata

Cromozomi X, Y

- X-linkata
- Y-linkata



Există însă unele mutații genice, relativ puține la număr, pentru care o reducere cu 50% a nivelului de activitate determină apariția unui fenotip anormal. Asemenea situații, desemnate prin termenul de *haploinsuficiență*, sunt întâlnite în special atunci când proteina codificată este necesară în cantități mari (celulele funcționează în mod normal la nivelul maxim de transcripție).

Mutațiile asociate cu un fenomen de haploinsuficiență tind să se transmită dominant și asociază un grad crescut de expresivitate variabilă.

În cazul proteinelor care funcționează ca dimeri (homo- sau heterodimeri) sau în cadrul unor complexe multimerice, mutațiile cu pierderea funcției pot avea drept consecință nu numai alterarea activității polipeptidului respectiv dar și a celui produs de alela normală sau chiar de gene nealelice.

În aceste cazuri se consideră că mutațiile au *efecte dominant negative*: se păstrează capacitatea de sinteză a unei proteine funcționale dar cu activitate anormală..

Mutațiile pot altera fenotipul clinic nu numai prin reducerea sau pierderea funcției, dar și prin accentuarea funcției unor proteine. Acest efect se poate produce fie prin creșterea nivelului de sinteză a proteinei, fie prin intensificarea funcției proteinei normale.

Poligenica si multifactoriala

- Mai multe gene $\longrightarrow$ un caracter
- Gene + mediu $\longrightarrow$ un caracter

Pleiotropica

gena

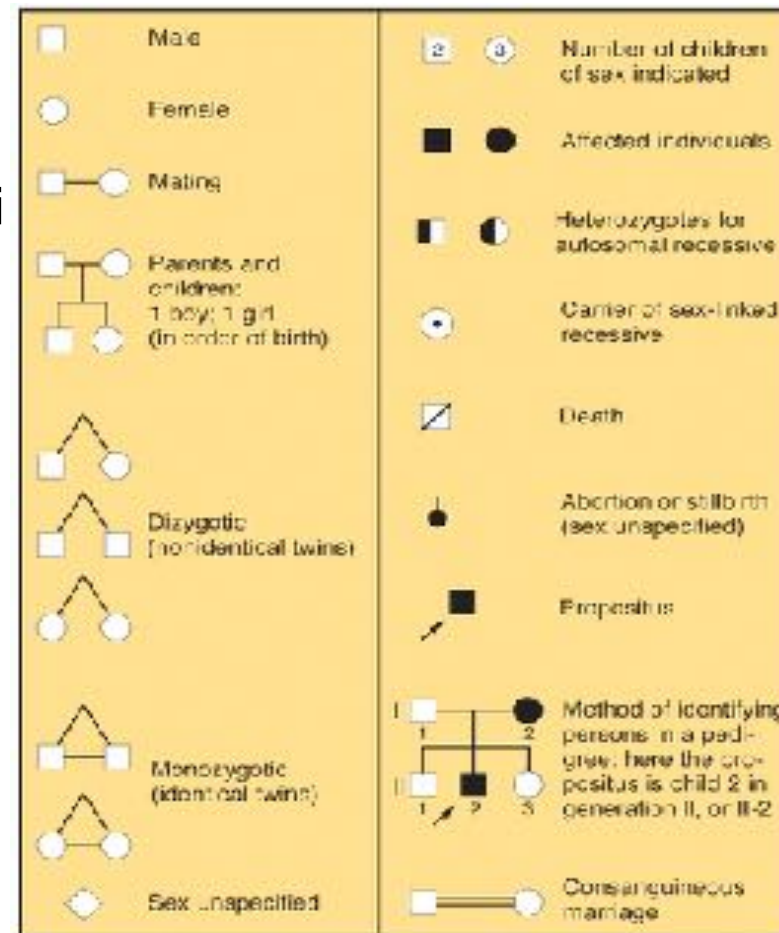
gena

caracter

caracter



Semne si simboluri in analiza arborelui genealogic

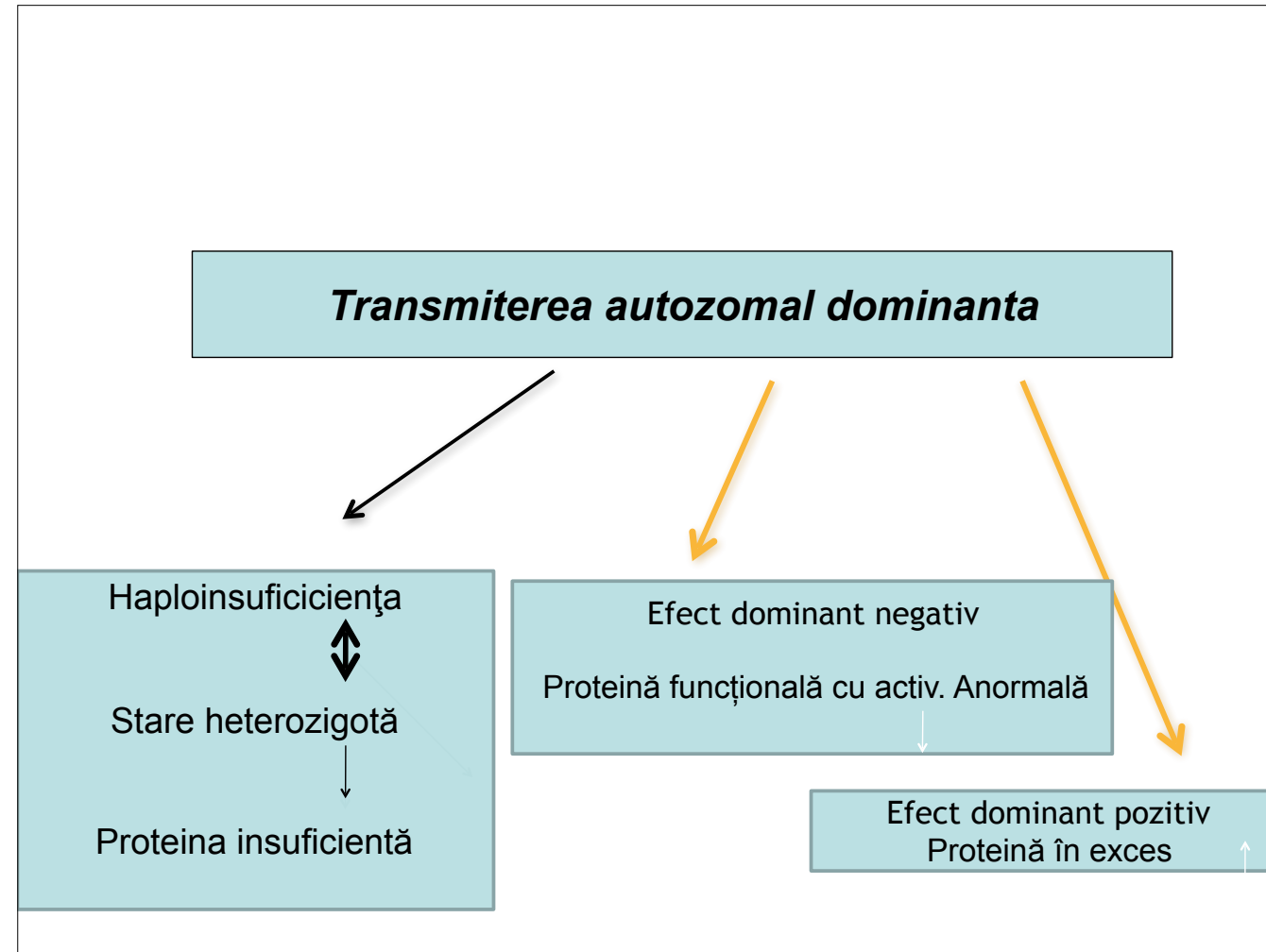


Transmiterea autozomal dominanta (AD)

- bolile AD afectează, la diverse vârste, circa 20 din 1000 de nou născuți
- cu o frecvență și o severitate relativ egală atât la bărbați cât și la femei
- transmitere verticală

*boala este prezentă în
fiecare generație*





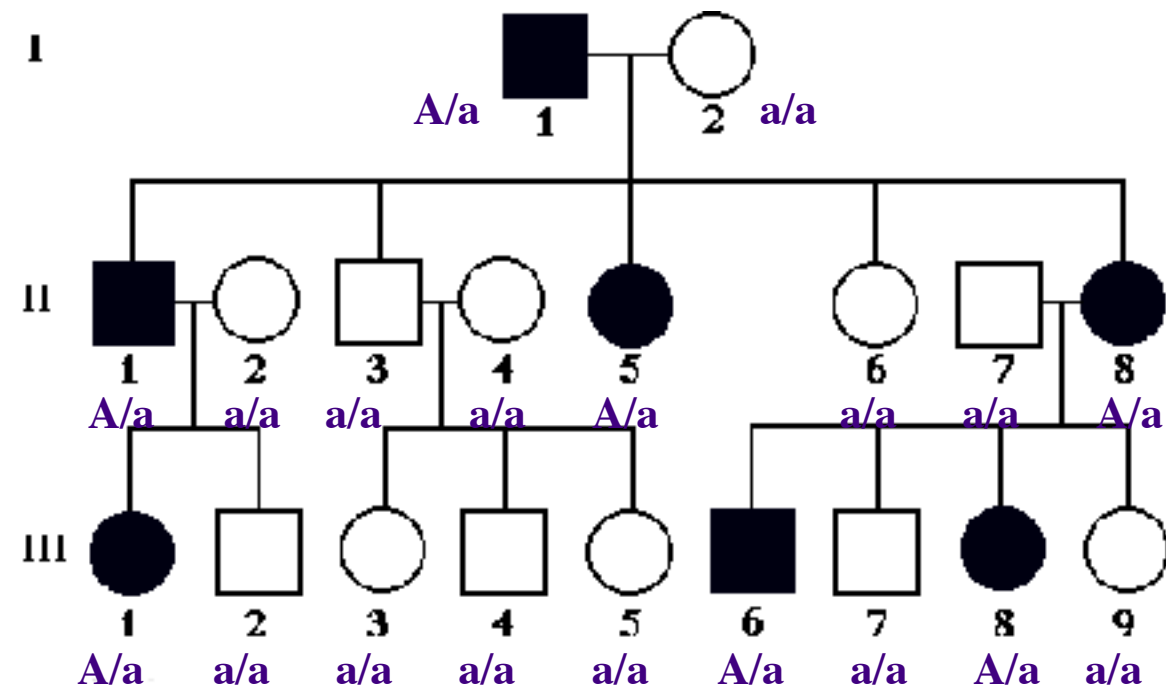
Există însă unele mutații genice, relativ puține la număr, pentru care o reducere cu 50% a nivelului de activitate determină apariția unui fenotip anormal. Asemenea situații, desemnate prin termenul de *haploinsuficiență*, sunt întâlnite în special atunci când proteina codificată este necesară în cantități mari (celulele funcționează în mod normal la nivelul maxim de transcripție).

Mutațiile asociate cu un fenomen de haploinsuficiență tind să se transmită dominant și asociază un grad crescut de expresivitate variabilă.

În cazul proteinelor care funcționează ca dimeri (homo- sau heterodimeri) sau în cadrul unor complexe multimerice, mutațiile cu pierderea funcției pot avea drept consecință nu numai alterarea activității polipeptidului respectiv dar și a celui produs de alela normală sau chiar de gene nealelice.

În aceste cazuri se consideră că mutațiile au *efecte dominant negative*: se păstrează capacitatea de sinteză a unei proteine funcționale dar cu activitate anormală..

Mutațiile pot altera fenotipul clinic nu numai prin reducerea sau pierderea funcției, dar și prin accentuarea funcției unor proteine. Acest efect se poate produce fie prin creșterea nivelului de sinteză a proteinei, fie prin intensificarea funcției proteinei normale.



Criterii privind transmiterea AD:

- fiecare bolnav are de obicei un părinte afectat
- orice bolnav transmite boala la jumătate din copiii săi; riscul de 50% este valabil la fiecare sarcină;
- fenotipul anormal apare în fiecare generație (continuitate în succesiunea generațiilor) iar în arborele genealogic se observă o transmitere verticală;
- indivizii sănătoși nu transmit boala;
- boala se manifestă (cu o frecvență și o severitate relativ egală) atât la bărbați cât și la femei iar gena mutantă poate fi moștenită și transmisă cu o probabilitate egală de către ambele sexe (deci independentă de sex; excepția o constituie bolile care predomină sau sunt limitate la un sex).
- transmiterea tată → fiu este posibilă și caracteristică eredității AD.
- doi bolnavi (cu o afecțiune compatibilă cu supraviețuirea și reproducerea) pot avea descendenți sănătoși, fete și băieți, iar dintre copii afectați o parte pot fi homozigoți, cu o formă mai gravă de boală.

Bolile autozomal dominante se manifesta atit in stare homozigota cit si heterozigota.

O singura copie a genei e suficienta pentru dezvoltarea fenotipului anormal = *haplo-insuficienta*

(NB: de fapt, unele dintre bolile AD, in stare homozigota sunt incompatibile cu supravietuirea)

TRANSMITEREA AUTOZOMAL DOMINANTĂ

Mutații “de novo”

- 80% acondroplazie
- 50% neurofibromatoza
- 50% sindromul Marfan

Penetrața

↑
↓
Falsa recesivitate

Mozaic germinal

Anticipație

Pleiotropie

Expresivitate

HETEROZIGOT
heterozigot

HOMOZIGOT
homozigot

Transmiterea autozomal dominanta: exceptii

- **Penetranta = frecventa de exprimare fenotipica a genei**
 - Incompleta (< 100%): exista, dar nu se vede
 - Completa (100%): genotip modificat → fenotip patologic
- ***Factori implicati***
 - Metode de diagnostic (unelte de explorare: ecografie)
 - Virsta de debut (Coreea Huntington)
 - Sexul persoanei (Cancer de san asociat cu BRCA2)
 - Mutatii germinale noi (in special in spermatogeneza)
 - Mozaicismul germinal (parinti santosi, dar gonocite cu mozacism pt mutatie)

Metoda de dg e decisiva pt a stabili daca o gena se manifesta sau nu. De ex in boala polichistica renala a adultului pers poate sa nu prezinte chisti vizibili echo dar vizibil in CT sau RMN

Varsta de deb Coree Huntington: 0 la nastere, 25% la 30 ani, 100% la peste 50

Sexul pers: canc de san are o penetranta redusa la barbatii care prez mut in BRCA2 pt ca au un tesut glandular redus si nedependent de stimularea hormonală

Mutatii spontane mai ales in spermatogeneza. Se iau in considerare dupa ce se exclud penetranta redusa, expresiv variabila sau non paternitatea

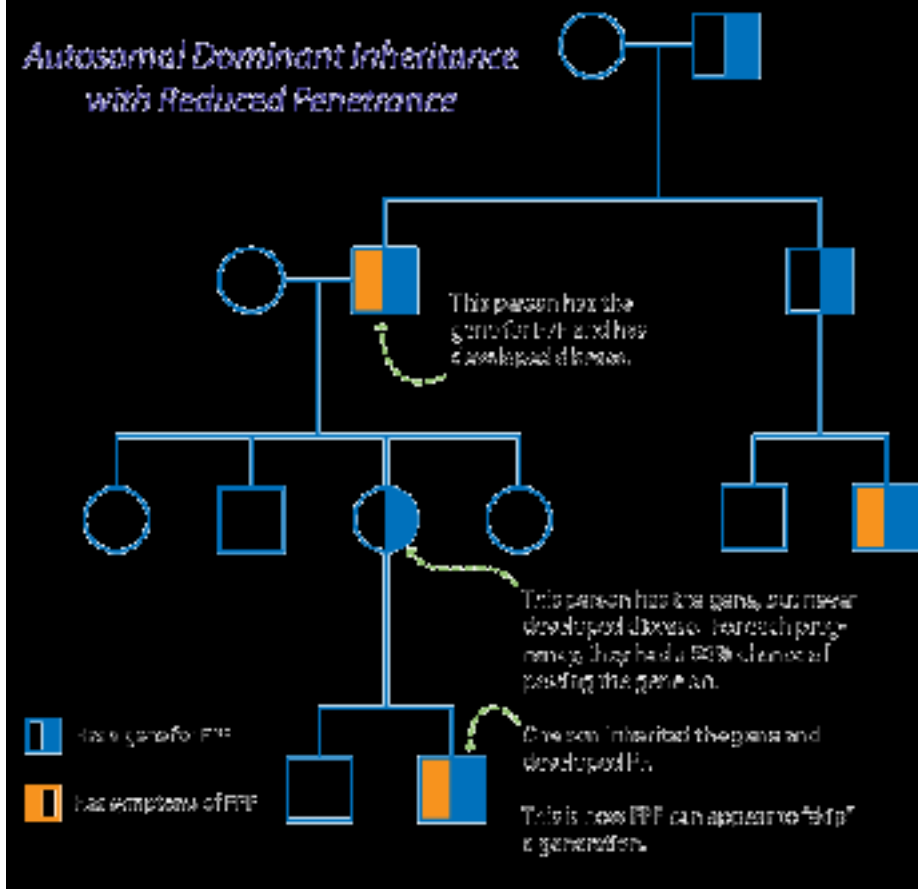
Mozaicism germinal: parinti sanatosi dar cu subpopulatie de gonocite ce poarta mutatia.

Penetranța

$$\text{Penetranța} = \frac{\text{Nr persoanelor afectate fenotipic}}{\text{Nr persoanelor afectate genotipic}}$$

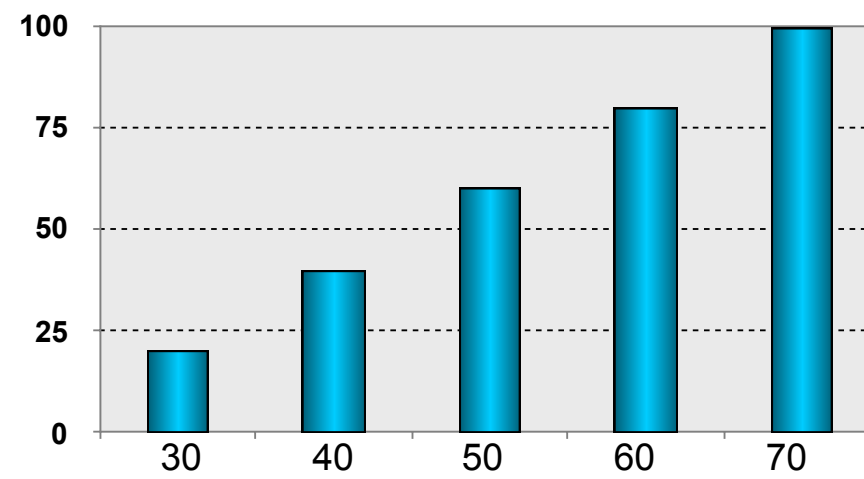
- **Completă** (100%): genotip modificat $\longrightarrow$ fenotip patologic
 - Sindrom Marfan
- **Incompletă** (< 100%): exista, dar nu se vede: $\Rightarrow$ Salt peste generații
 - Neurofibromatoză de tip 1,
- **Dependentă de vârstă**: boala Huntington

Autosomal Dominant Inheritance with Reduced Penetrance

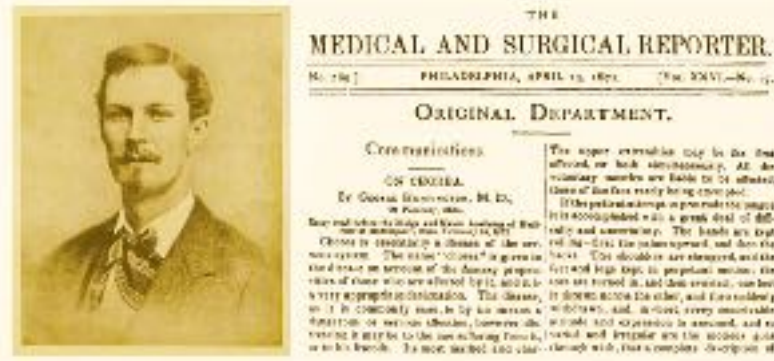


Variație în funcție de vârstă

Penetranță (%)



Coreea Huntington



Genetica:

➤ **Gena HTT (1993)**

➤ **CAG**

- 9-36 = normal

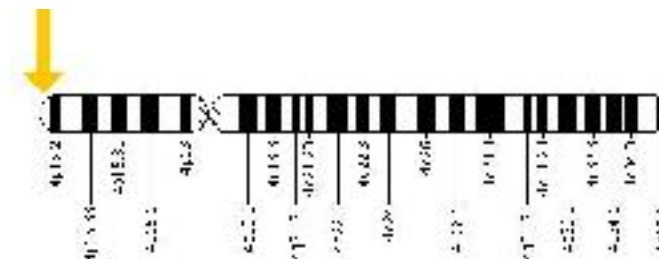
- 36-40 = “poate”

- 27-35 = risc de transmitere

- > 40 = fenotip patologic

➤ **Huntigntina toxica**

- cortex cerebral



Boala Huntington este o boala neurodegenerativa a sistemului nervos central, cu transmitere autozomal dominanta si penetranta ce creste cu inaintarea in varsta. Astfel penetranta devine de 100 %, in general, dupa 50-55de ani. Mutatia responsabila de producerea bolii este reprezentata de repetitia trinucleotidului CAG.

NEUROFIBROMATOZA TIP 1

- ✓ Tiselius 1793
- ✓ Von Recklinghausen 1882
- ✓ 1/2500-3000 nn

17q11.2

NF 1 → **neurofibromina**
(proteină supresoare de
tumori)
Mutatii spontane 100xN

Tesuturi moi

Piele

↑
neurofibromina

↓
Țesut
osos

↓
Sistem
nervos

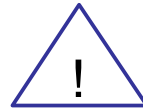
Neurofibromatozele sunt boli genetice care asociază o predispoziție pentru dezvoltarea unor tumori benigne și maligne cu originea în celule ale sistemului nervos. Neurofibromatoza tip 1 și neurofibromatoza tip 2 sunt boli distincte clinic și genetic.

Neurofibromatoza tip 1 – OMIM 162200 (denumită anterior boala von Recklinghausen) este o boală transmisă autosomal dominant cu o incidență de 1 la 3000 indivizi în populația generală.

Genetică. Boala este determinată de mutații ale genei NF1 localizată pe cromosomul 17q11.2. NF1 este o genă mare (circa 300 kb), alcătuită din 59 de exoni, care codifică o proteină cu activitate GTP-azică numită *neurofibromina*. Această proteină reglează negativ semnalele transduse pe calea proteinelor RAS, acționând ca o proteină supresoare de tumori.

Criterii de diagnostic clinic

- 1) minimum 6 pete *café-au-lait* de cel puțin 0,5 cm înainte de pubertate și 1,5 cm. după pubertate;
- 2) pistrui axilari sau inghinali;
- 3) cel puțin 2 neurofibroame cutanate sau unul plexiform;
- 4) cel puțin 2 noduli Lisch;
- 5) o leziune scheletică specifică
- 6) un gliom optic;
- 7) un părinte sau un frate afectat



Retard mental

Potențial evolutiv

- Implicare multisitemica de-a lungul vietii
- Transformare maligna a tumorilor
- Potential de dezvoltare de noi patologii maligne 3-15 xN

Diagnosticul clinic al bolii necesită prezența a două sau mai multe dintre următoarele criterii: pete *café-au-lait*; două neurofibroame sau un neurofibrom plexiform; pistrui axilari sau inghinali multipli; displazia aripilor sfenoidului sau încurbarea ori subțierea congenitală a cortexului oaselor lungi; glioame bilaterale ale nervului optic; două sau mai multe hamartoame iriene (noduli Lisch); o rudă de gradul întâi cu neurofibromatoză 1 (diagnosticată și ea conform acestor criterii). Pe lângă leziunile amintite mai sus, purtătorii mutațiilor NF1 au un risc moderat pentru dezvoltarea unor tumori precum neurofibrosarcoame, feocromocitoame, tumori carcinoide duodenale, neuroblastoame, ependimoame, rabdomiosarcoame și tumori Wilms. Copiii cu neurofibromatoză tip 1 au risc crescut pentru leucemia mielomonocitară tipul juvenil și pentru mielodisplazie.

Expresivitate variabilă

1. Cantitativă

Ex : variație de severitate a Neurofibromatozei Recklinghausen



Expresivitate variabilă

2. Calitativă

• Pete "cafe au lait"	> 90%
• Pistrui axilari	> 90%
• Neurofibroame	> 90%
• Noduli Leish	> 90%
• Neoplazii	frecvente
• Retard mental	40%
• Macrocranie	27%
• Hipostatură	16%
• Tumori ale SNC	<10%

Expresivitate variabilă

3. În funcție de sex

Ex : calviție

- Dominant la bărbat
- Recesiv la femeie



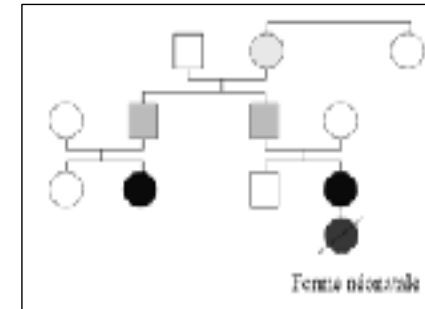
Sex	Calvitie	Normal
Bărbat	BB, Bb	bb
Femeie	BB	Bb, bb

Expresivitate variabilă

4. În funcție de sexul părintelui (amprentă parentală)

- Distrofie miotonică Steinert

⇒ Transmitere maternă



- Boala Huntington

⇒ Transmitere paternă

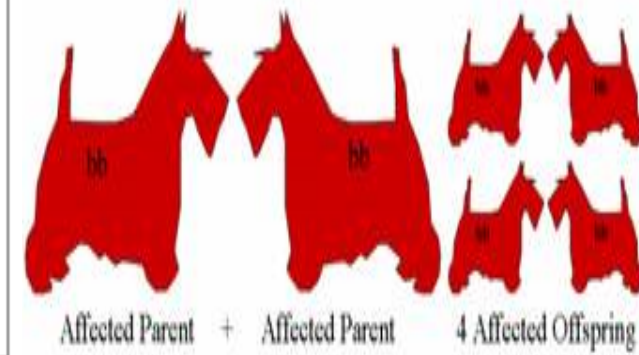
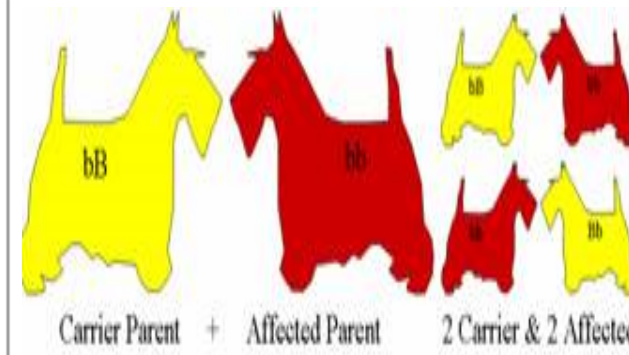
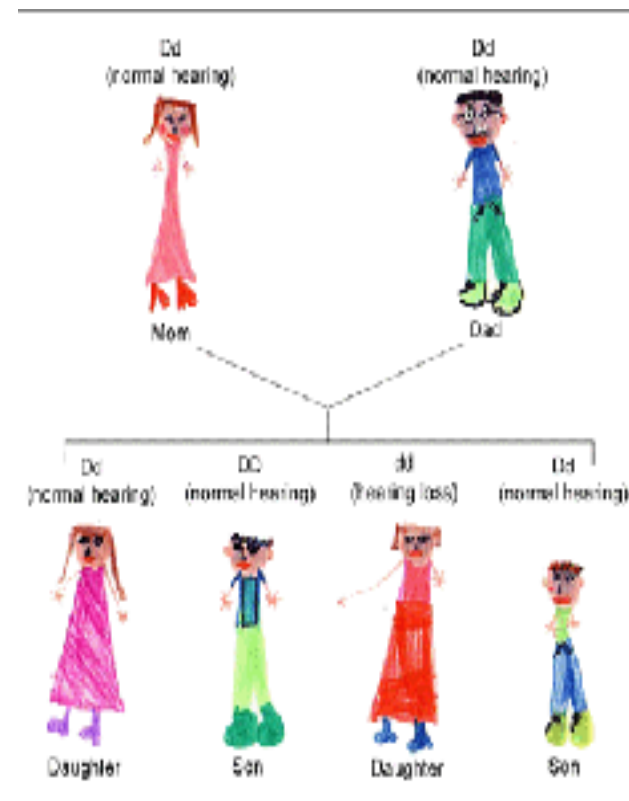
Transmiterea autozomal recesiva (AR)

- 1/3 din caracterele monogenice
- o discontinuitate a bolii în succesiunea generațiilor
- numai în stare homozigotă (a/a)
- în stare heterozigotă (N/a) boala nu apare deoarece efectul alelei normale (N) este suficient pentru realizarea funcției, cu toate că alela mutantă (a) produce o reducere a funcției controlată de locusul respectiv

Consanguinitate !!!

Criteriile majore pentru diagnosticul eredității recesive autozomale la om :

- marea majoritate a persoanelor afectate sunt urmași ai părinților aparent sănătoși dar heterozigoți; riscul lor de a avea un copil bolnav este $1/4$, indiferent de sex;
- dacă bolnavii se căsătoresc cu persoane normale și homozigote toți copiii vor fi sănătoși; se înregistrează astfel aspectul de discontinuitate a bolii în succesiunea generațiilor sau de cazuri izolate;
- dacă un bolnav se căsătorește cu o persoană sănătoasă și heterozigotă, riscul de a avea descendenți bolnavi, fete și băieți, este de 50% (pseudo-dominanță); în acest caz, transmiterea mamă-fiică este posibilă.
- doi părinți bolnavi (homozigoți pentru aceleași gene) nu vor avea copii sănătoși.
- părinții copilului afectat sunt mai frecvent rude, comparativ cu părinții copiilor sănătoși (deci frecvența crescută a consanguinității).

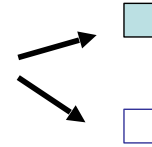


Transmiterea sex linkata

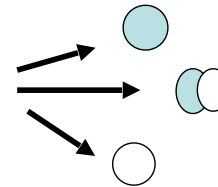
Transmitere legata de cromozomul X (X-linkata)

- Dominanta
- Recesiva

Barbatii XY = hemizigoti



Femeile XX = hetero/homozigote



Transmitere legata de cromozomul Y (Y-linkata)

Transmiterea dominanta X-linkata

- Mutatia e localizata pe cromozomul X
- O singura alela mutanta → manifestarea patologiei

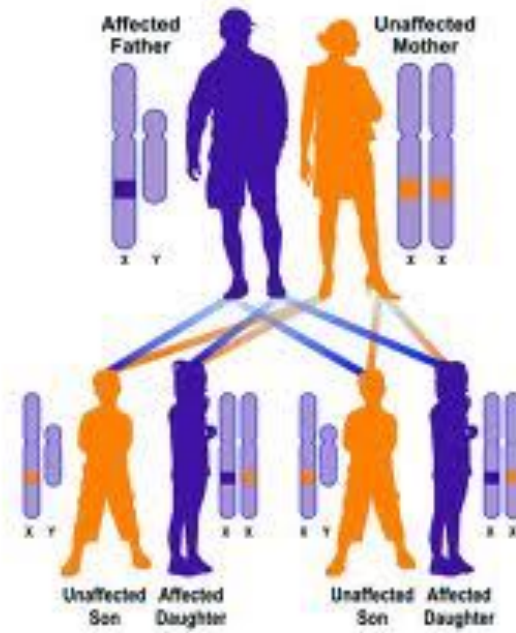
barbat hemizigot	→	afectat
femeie heterozigota	→	afectata

Caracteristici

- ✓ Ambele sexe pot fi afectate
- ✓ Femeile heterozigote sunt mai puțin afectate decât cele homozigote
- ✓ Femeile afectate transmit boala descendentă și în mod egal băieților și fetelor, cu o incidență de $\frac{1}{2}$
- ✓ Nu există transmitere tată → fii
- ✓ Barbatii afectați → fiice heterozigote
- ✓ Penetranță incompletă și expresivitate variabilă

Barbat hemizigot

X-linked Dominant, Affected Father



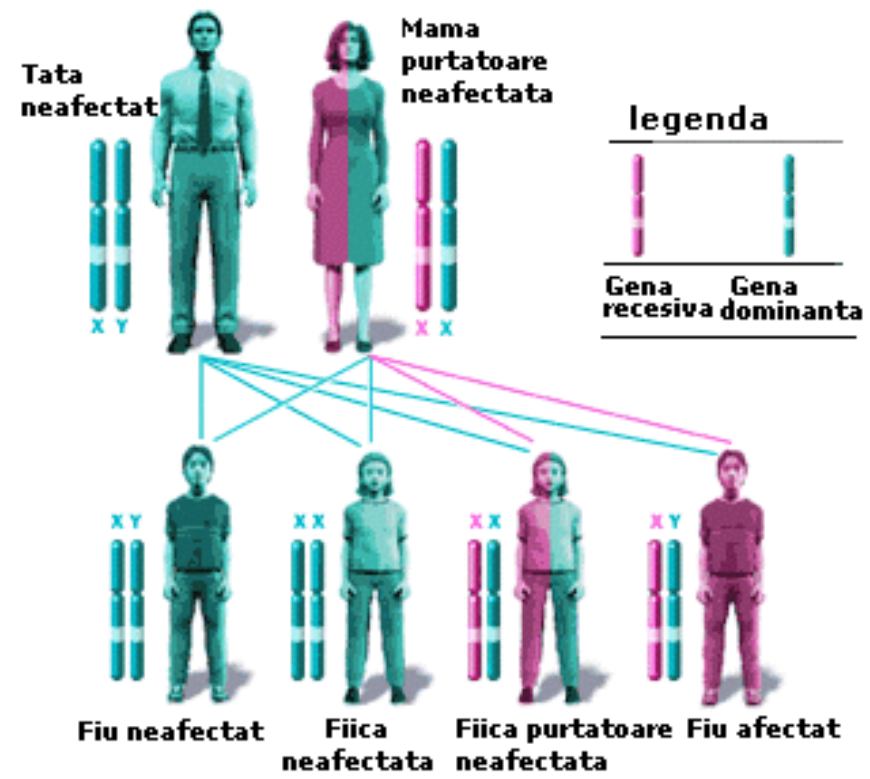
Transmiterea recesiv X-linkata

- ❖ Mai frecventa la sexul masculin
- ❖ Barbatul hemizigot NU transmite caracterul fiilor
- ❖ O femeie heterozigota transmite caracterul atat fiilor cit si fiicelor
- ❖ Femeile heterozigote, in principiu nu dezvoltă boala

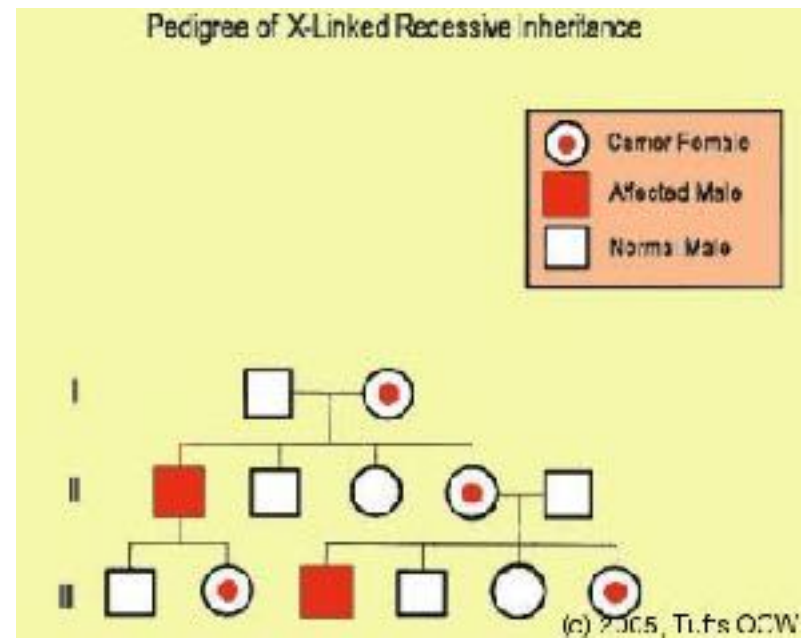
Regulile transmiterii RX-linkate

- 1. O femeie heterozigota (purtoare):**
 - risc de 50% de a avea un baiat afectat
 - risc de 50% de a avea o fata purtoare
- 2. Un barbat sanatos, nu va transmite boala**
- 3. In descendenta unui barbat afectat**
 - toate fetele vor fi purtoare
 - toti baietii vor fi sanatosi

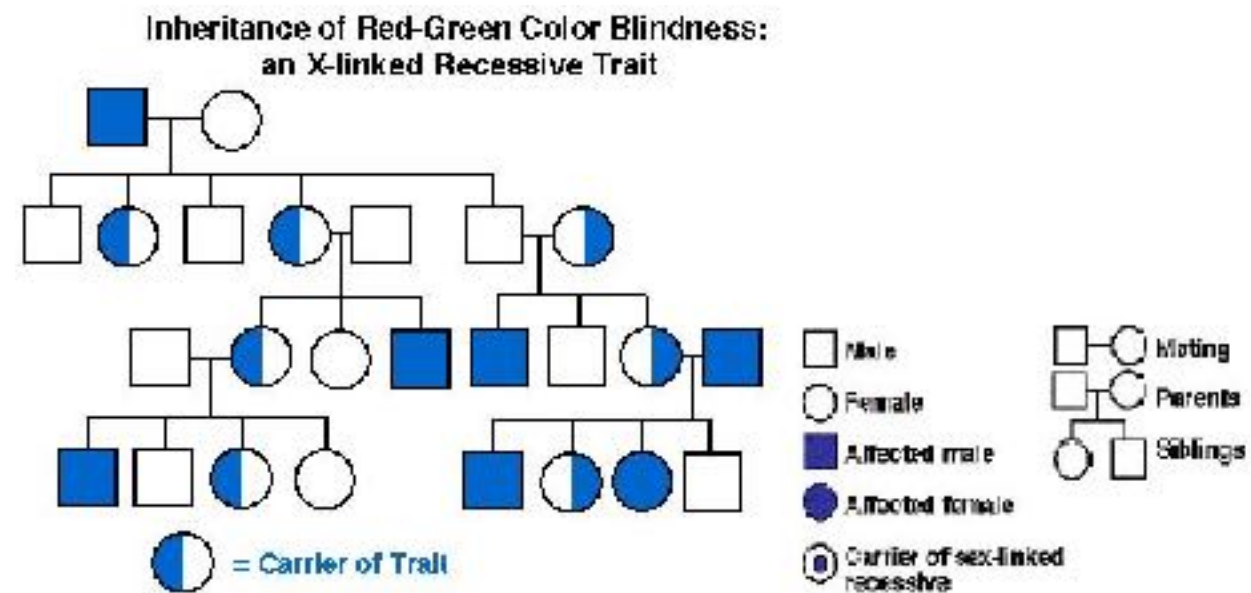
Femeie heterozigota



Femeie purtatoare



Barbat afectat



Particularitati – mutatii noi

I) Mutatii “de novo”

- in bolile genetice letale: 1/3 din cazuri sunt consecinta unor mutatii spontane

II) Mozaic germinal

- mai multi gameti purtatori ai mutatiei, care nu este regasita in celulele somatice ale mamei

Particularitati – femei afectate

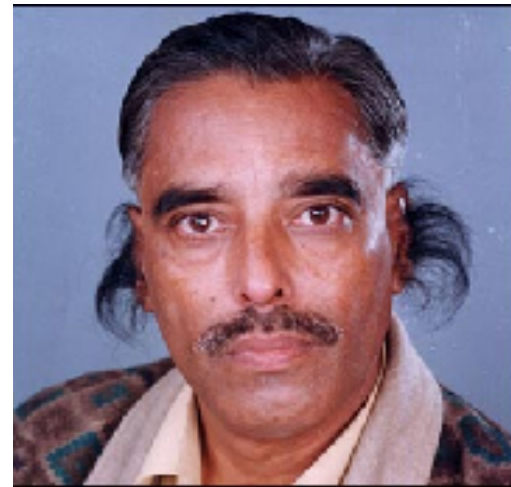
- Stare heterozigota: inactivare X = selectie “paguboasa”
- Stare homozigota : rar, letalitate crescuta
- Anomalii citogenetice:
 - sindrom Turner
 - translocatii X/autozomi

Transmiterea Y-linkata

Caracter dominant

NU sunt afectate fetele

Hypertrichosis pinnae



Y-Linked Inheritance

Father has the Condition

