

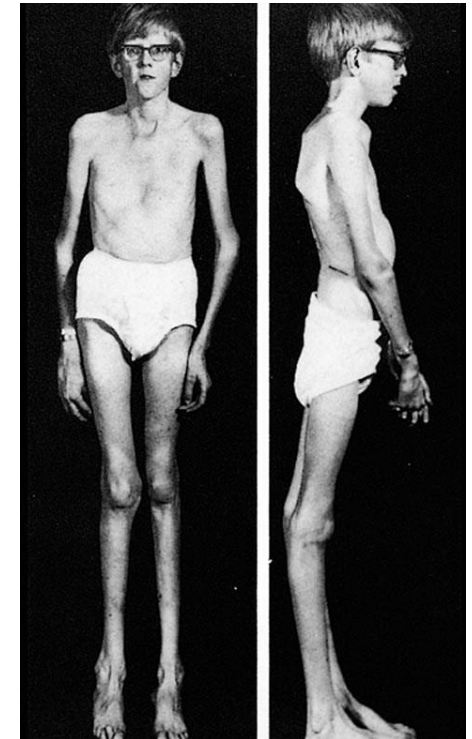
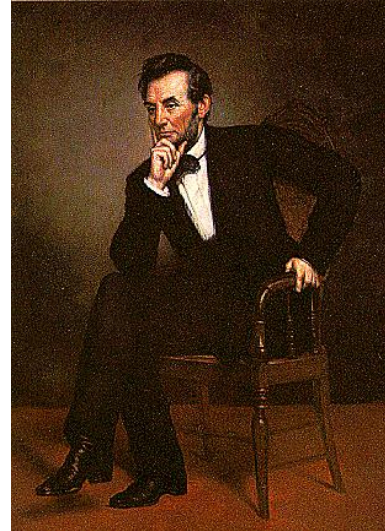
Boli autozomal dominante

Exemple de afecțiuni autozomal dominante

- **Sindromul Marfan**
- **Osteogeneza Imperfectă**
- **Acondroplazia**
- **Hipocondroplazia**
- **Hipercolesterolemia familială**
- **Neurofibromatoza tip I (boala Recklinghausen)**
- **Boala polichistică renală a adultului**
- **Boala Huntington**
- **Polipoza adenomatoasă familială**

Sindromul Marfan

- ❑ Sistemul scheletic
- ❑ Sistemul cardiovascular
- ❑ Sistemul ocular



Pectus excavatum



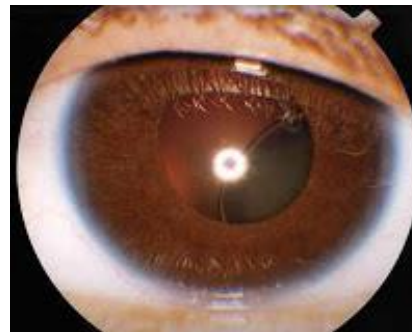
arachnodactyly



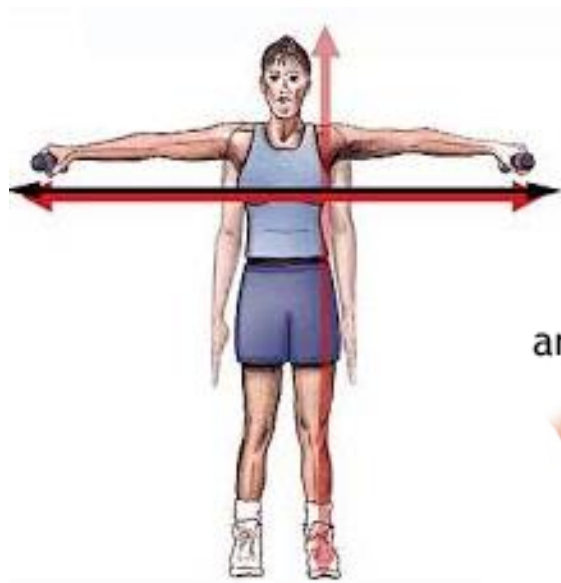
Dilation of aorta



© ADAM, Inc.



Sistemul scheletic



arachnoda

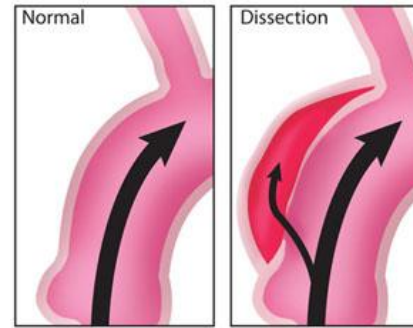
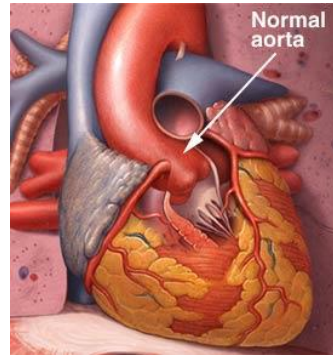


Pectus excavatum

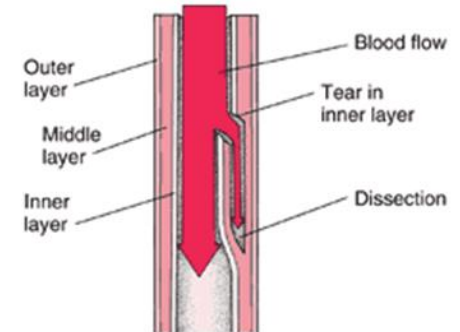


- talie înaltă disproporționată (pe seama membrelor)
- degete lungi, subțiri, poziționate în semiflexie (arahnodactilie)
- deformări ale sternului (pectus excavatum, mai rar pectus carinatum)
- deformări ale coloanei (scolioză)
- laxitate și hipermobilitate articulară

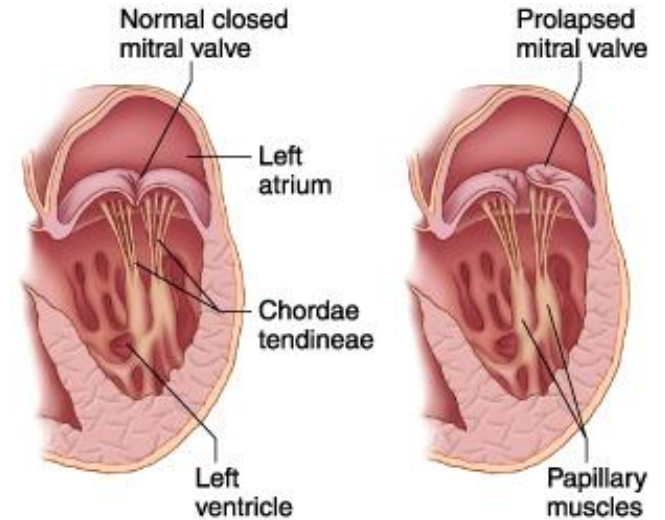
Sistemul cardio-vascular



Normal vs Dissection

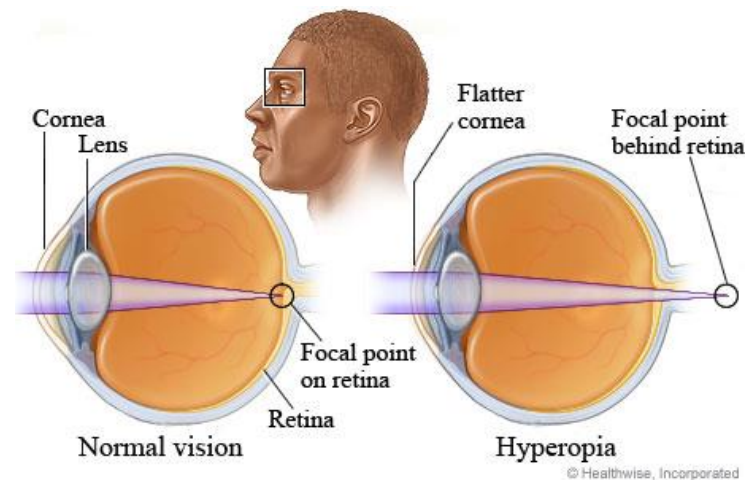
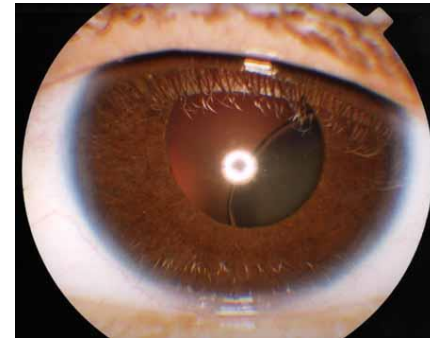


- dilatația aortei ascendente (cu risc de ruptură)
- prolaps de valvă mitrală



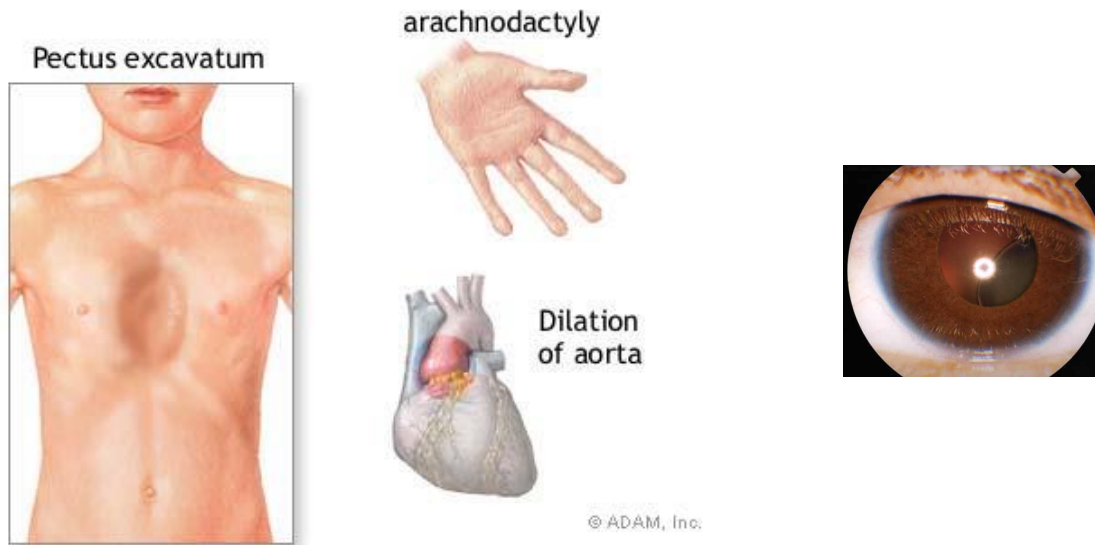
Sistemul ocular

- miopie
- hipermetropie
- subluxație/ectopie de cristalin
- corneea plată



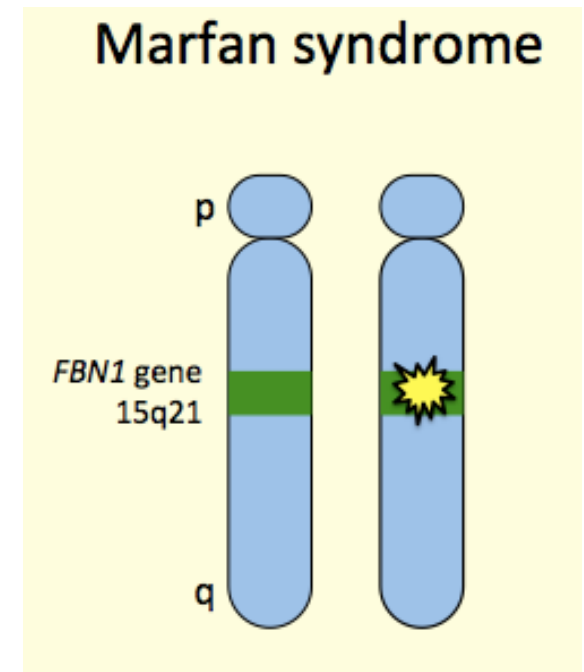
În sindromul Marfan sunt afectate, în principal, 3 sisteme diferite: scheletic, cardio-vascular, ocular.

- **Pleiotropia** = capacitatea unei gene de a produce efecte fenotipice multiple și diverse, în mai multe sisteme de organe și funcții.



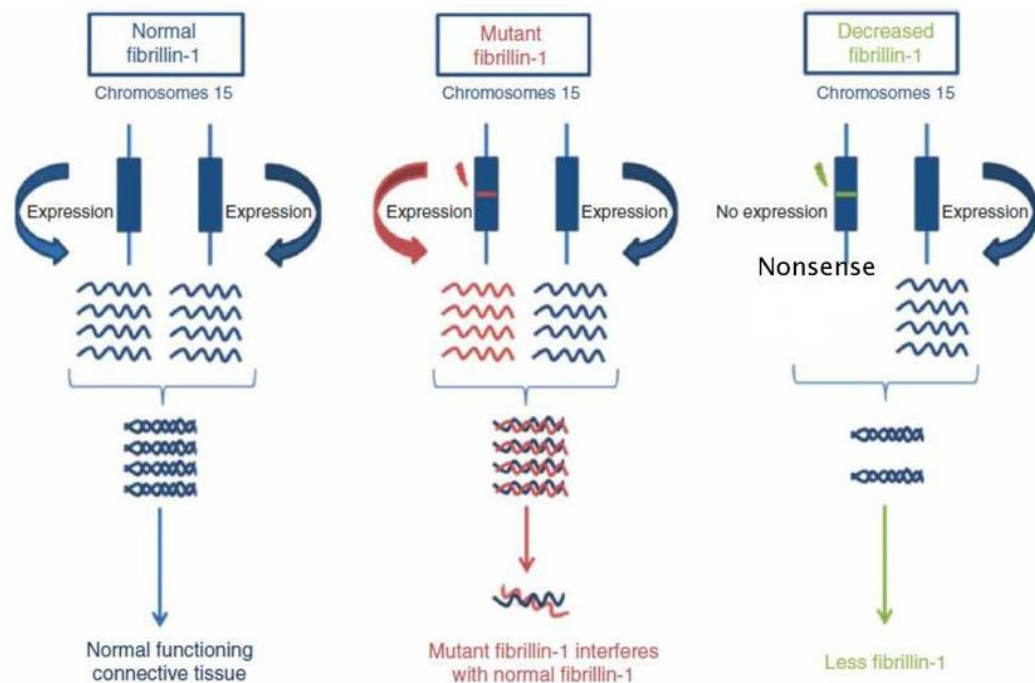
Patogeneza

- boala este cauzată de mutații ale genei **FBN1** (15q21)
- gena **FBN1** codifică glicoproteina fibrilina1, componentă a microfibrilelor din matricea extracelulară (țesutul conjunctiv)



Dominanță negativă

Haploinsuficiență



Mutațiile diferite pot produce boala prin:

- **dominanță negativă** = la heterozigoți, fibrilina modificată (anormală) produsă de alela mutantă, inhibă formarea de microfibrile, deși alela normală codifică o fibrilină normală
- **haploinsuficiență** = proporția de 50% de produs genic (fibrilină), codificată de alela normală, nu este suficientă pentru prevenirea simptomelor; alela mutantă nu produce proteină

Neurofibromatoza tip I

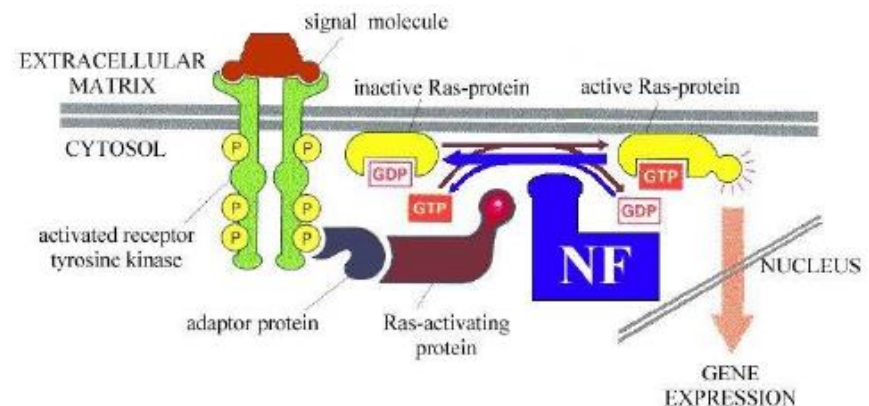
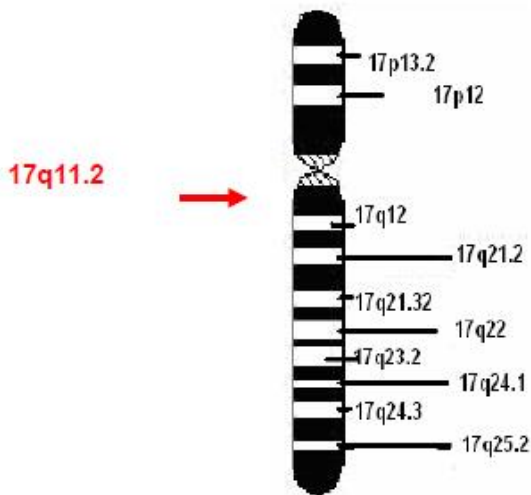
- multiple pete cafe au lait,
- efelide axilare și inghinale
- multiple neurofibroame
- noduli Lish (macule hiperpigmentate) la nivelul irisului
- leziuni osoase ca displazia sfenoidului
- glioame optice



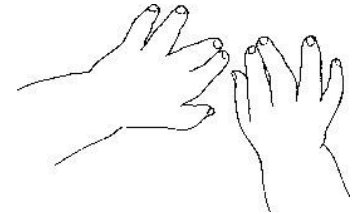
Boala are o expresivitate foarte variabilă, chiar și între membrii familiei, purtători ai aceleiași mutații.

Patogeneza

- boala este cauzată de mutații ale genei NF1 (17q11.2)
- gena NF1 codifică neurofibromina, implicată în creșterea și proliferarea celulară, ce intervine în calea de semnalizare RAS
- mutații în gena NF1 cauzează deficiența neurofibrominei care nu mai îndeplinește rolul de proteină supresoare



ACONDROPLAZIA

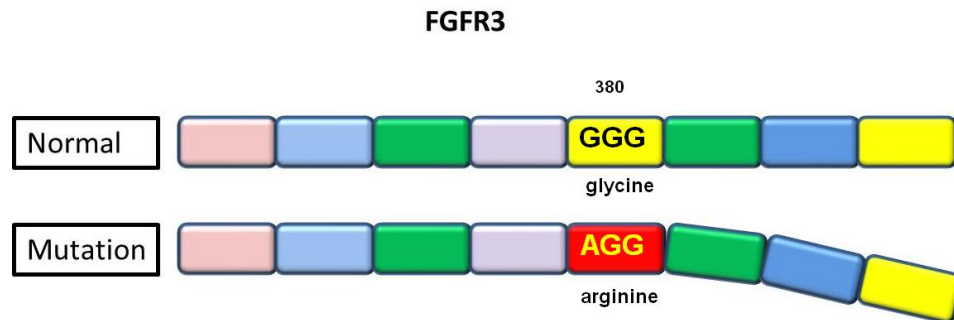


- Nanism dizarmonic (~ 130 cm)
- Membre scurte (mai ales humerus si femur)
- Torace normal
- Cap mare, proeminenta frunții
- Mâna în forma trident
- Hipotonie
- Deformari ale coloanei vertebrale
- Risc de compresiune la nivelul măduvei spinale

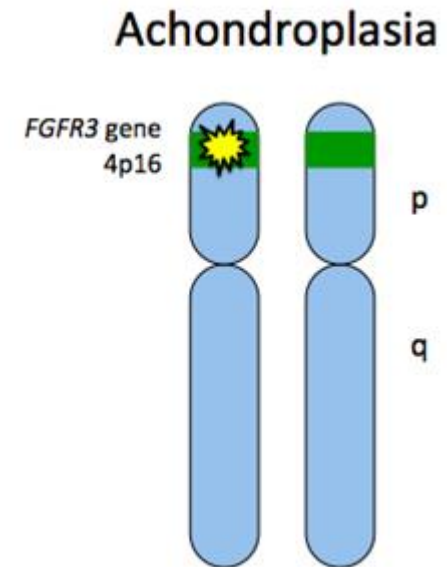


Patogeneză

- boala este cauzată de mutații ale genei FGFR3 (4p16.3) ce codifică receptorul 3 al factorului de creștere fibroblastic
- funcția normală a genei FGFR3 este de a încetini formarea oaselor prin inhibarea proliferării condrocitelor, celulele care produc cartilajul
- mutațiile determină câștig de funcție și cresc activitatea FGFR3, determinând limitarea creșterii osoase.
- în 80% din cazuri, mutațiile apar de novo și se asociază cu vârstă paternă avansată; în stare homozigotă boala este letală



© Morrys C. Kaisermann M.D.



Hipercolesterolemia familială

- creșterea LDL plasmatic

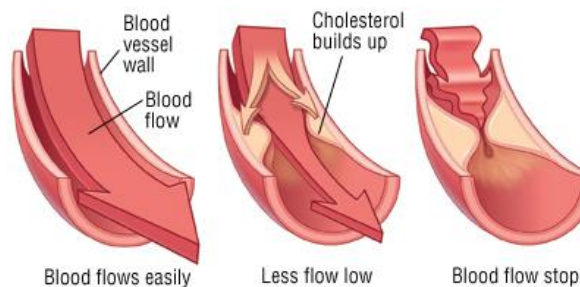
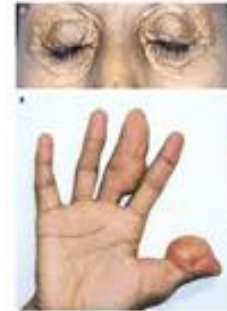
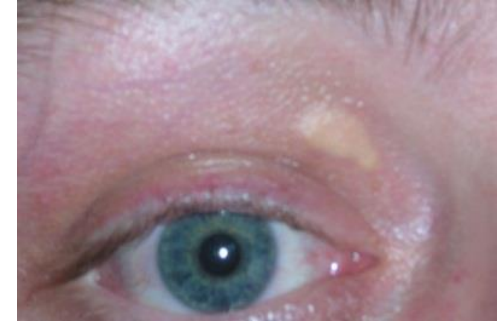
Colesterol plasmatic

Normal 150-200 mg/dl

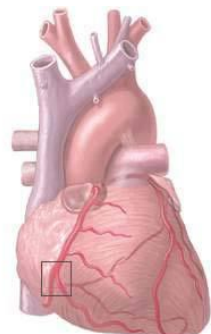
Heterozigot 250-500 mg/dl

Homozigot 600-1000 mg/dl

- xantoame (depozite de colesterol la nivelul tegumentelor și tendoanelor)
- arcuri corneene (depozite de colesterol la periferia corneei)



Blockage in right coronary artery

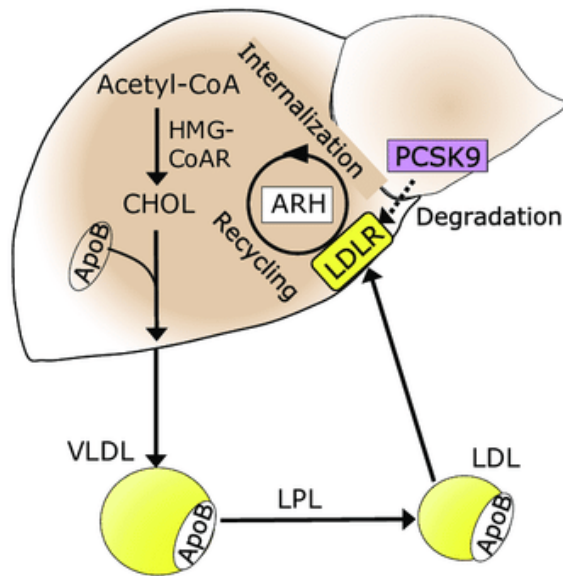


ADAM.

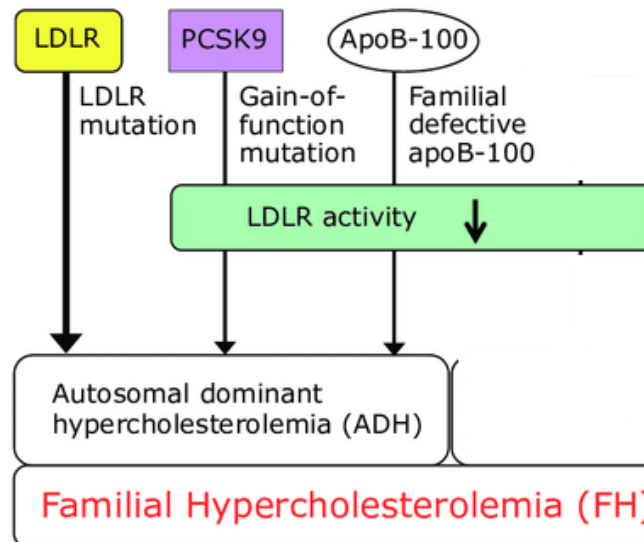
- dezvoltarea prematură a plăcilor de aterom la nivelul arterelor (care determină boală coronariană precoce)

Patogeneză

- boala este produsă de mutații ale genei LDLR în principal, dar și alte gene (APOB, PCSK9)
- gena LDLR(19p13) codifică receptorului membranar pentru LDL, principala proteină de transport a colesterolului plasmatic
- mutațiile genei LDLR conduc la creșterea nivelului LDL - colesterolului



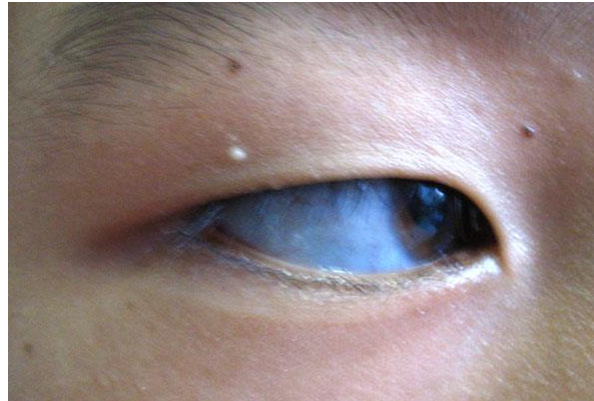
Genetic Pathogenesis of Familial Hypercholesterolemia



Osteogenesis imperfecta

- Fragilitate osoasă
- Deformari scheletice
- Fracturi osoase
- Sclere albastre
- Hipostatura
- Tulburări de dentiție
- Surditate

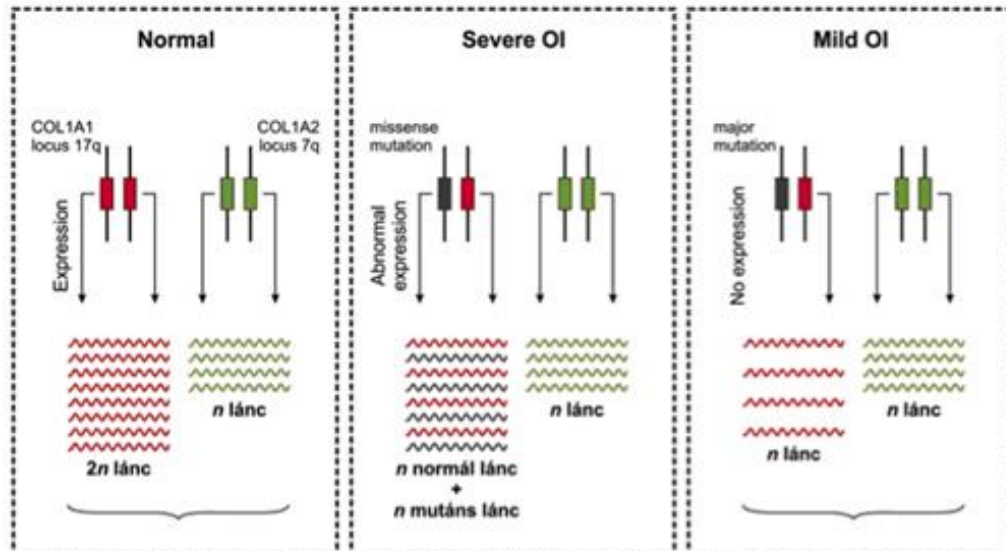
Tipul II este o formă severă cu debut prenatal și de obicei letală în perioada neonatală



Patogeneză

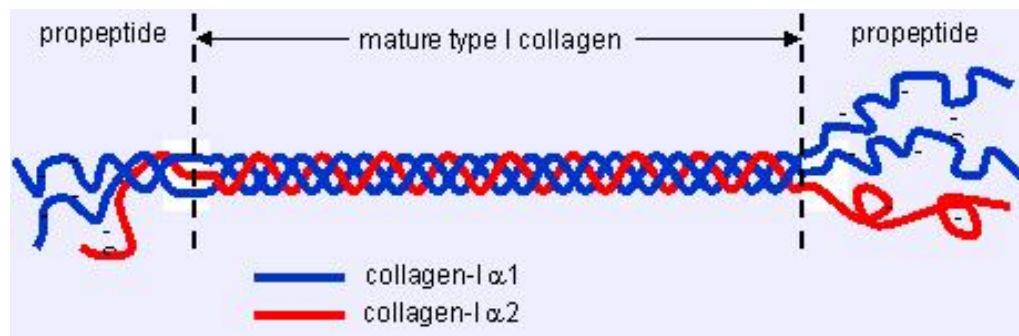
- boala este produsă mutații ale genelor COL1A1 (17q21) și COL1A2 (7q21)
- moleculele de procollagen tip I sunt alcătuite din:
 - două lanțuri pro-alfa1 (I), codificate de gena COL1A1
 - un lanț pro-alfa2 (I) codificat de gena COL1A2

Dominant negative effect in the case of collagen
Osteogenesis imperfecta, OI I., II., III., IV., Ehler Danlos



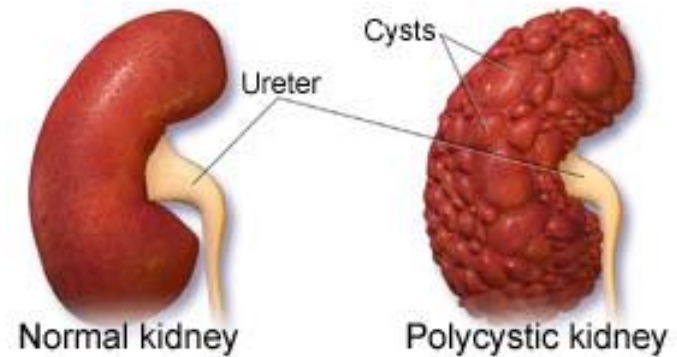
Colagenul tip I este principala proteină structurală la nivelul osului și al altor țesuturi fibroase.

Formele severe sunt produse prin dominanță negativă.



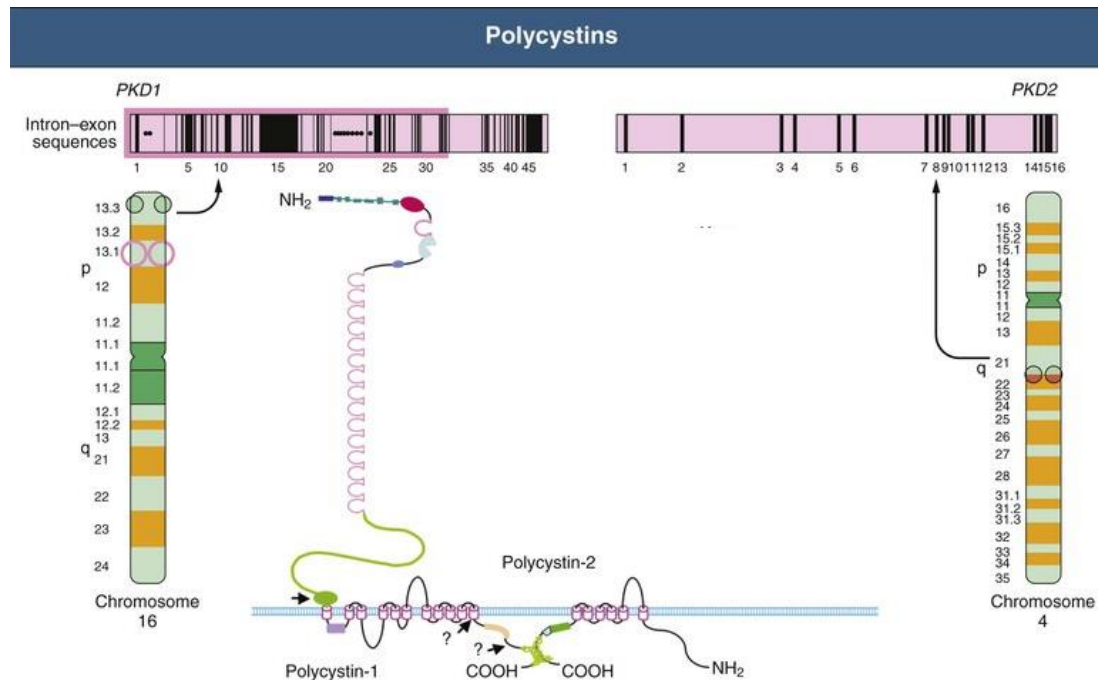
BOALA POLICHISTICĂ RENALĂ AUTOZOMAL DOMINANTĂ A ADULTULUI

- multiple chisturi renale bilateral
- 50% evoluează spre insuficiență renală cronică terminală și necesită dializă sau transplant renal
- chisturi hepatice
- anomalii cardio-vasculare (hipertensiune arterială, prolaps de valvă mitrală)
- anevrisme intracraniene



Patogeneză

- boala este produsă de mutații ale genelor PKD 1 și PKD2
- PKD1 (16p13) codifică policistina1
- PKD2 (4q21) codifică policistina2
- policistinele 1 și 2 sunt proteine transmembranare, ce sunt localizate în cilul primar al celulelor epiteliale de la nivelul tubilor renali.



Malformații ale degetelor/mâinilor

Polidactilie



Sindactilie



Brahidactilie



**Despicătura mâinii
(Ectrodactilie)**



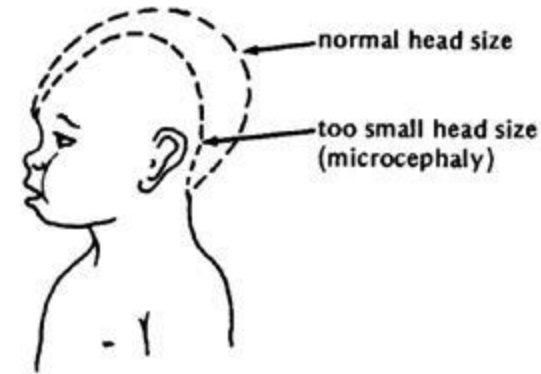
Boli autozomal recesive

Exemple de boli cu transmitere autozomal recesivă:

- Fibroza chistică (mucoviscidoza)**
- Fenilcetonuria**
- Albinismul**
- Talasemia**
- Siclemia**
- Galactozemia**
- Atrofia musculară spinală**
- Boli lizozomale (de exemplu, boala Gaucher, Niemann-Pick, Tay-Sachs) .**

Fenilcetonuria

- nou-născutul este indemn din punct de vedere clinic, cu excepția pigmentației cutanate reduse asociată cu păr blond și ochi albaștri (toate aceste semne fiind determinate de deficitul de tirozină, un precursor al melaninei).



Boala se manifestă prin:

- retard somatic
- retard mental
- miros particular al urinei, sudorii, pielii și părului (de șoarece sau de hambar)
- dermatită cronică descuamativă

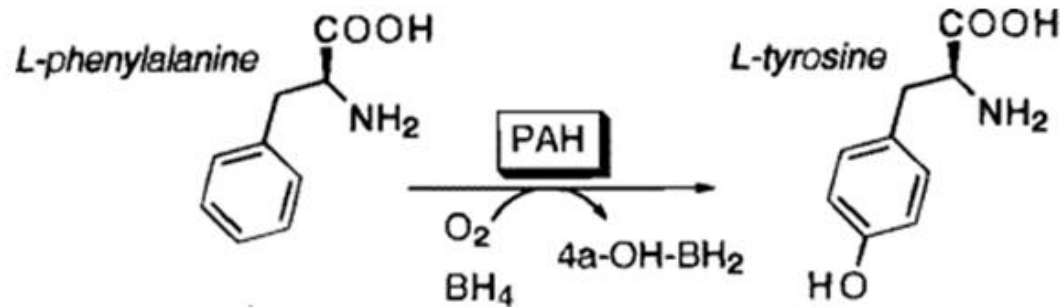


Patogeneză



PAH gene

Chromosome 12

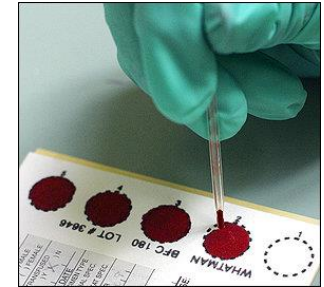


- boala este cauzată de mutații ale genei PAH (12q22-q24) care codifică enzima fenilalanin-hidroxilaza (PAH), enzimă responsabilă de transformarea fenilalaninei în tirozină, având co-factor tetrahidrobiopterina (BH₄)
- enzima PAH este implicată în calea de sinteză a unor hormoni neurotransmițători și a melaninei, pigmentul care determină culoare pielii, părului și ochilor
- mutațiile genei PAH reduc activitatea enzimei, inhibând transformarea fenilalaninei, având drept consecințe:
 - acumularea de fenilalanina și metaboliți toxici (fenilcetone) ce determină leziuni ale SNC
 - scăderea tirozinei, precursor al catecolaminelor, melaninei

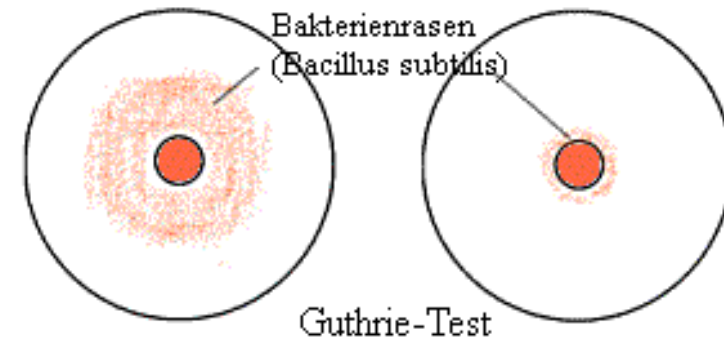
Testul Guthrie

Deficitul de fenilalanin-hidroxilază determină incapacitatea de transformare a fenilalaninei în tirozină, ce duce la acumularea în organism a fenilalaninei și ai unor metaboliți ai acesteia (acizii fenilpiruvic, fenilactic și fenilacetic), care determină leziuni ale sistemului nervos central în primii ani de copilărie.

Excluderea fenilalaninei din alimentație previne apariția acestor manifestări.



Există programe de screening al bolii, care se derulează în maternități, după primele 3 zile de viață (interval în care copilul a primit fenilalanina, prin alimentația lactată), folosind testul Guthrie (bazat pe inhibiția creșterii coloniilor de *Bacillus subtilis* de către fenilalanina din sânge).



Albinismul oculo-cutanat tip I

Tipuri:

- **Tip 1: mutații ale genei TYR**
- **Tip 2: mutații ale genei OCA2**
- **Tip 3: mutații ale genei TYRP1**
- **Tip 4: mutații ale genei SLC45A2**

Toate aceste gene sunt implicate în producerea de melanină

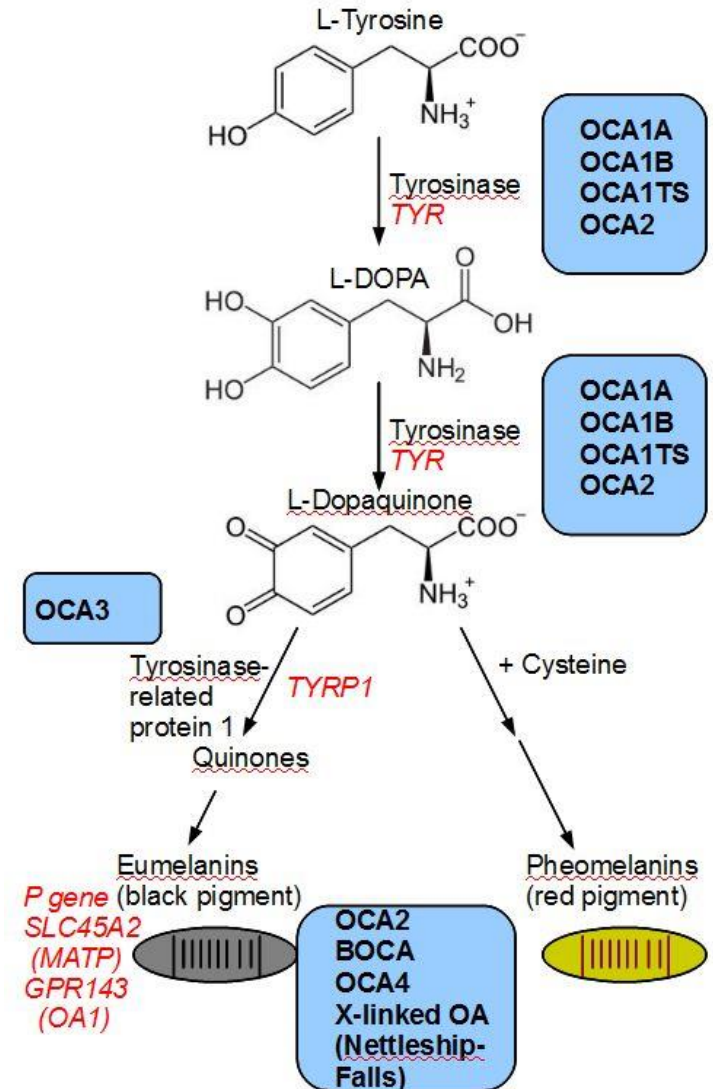
Albinismul oculo-cutanat tip I

- colorare anormală (depigmentare) a tegumentelor, părului și ochilor
- expunerea îndelungată la soare crește semnificativ riscul apariției afecțiunilor cutanate și cancerelor de piele, inclusiv a melanomului
- pigmentarea irisului și retinei este redusă; sunt prezente anomalii ale vederii ca: nistagmus, fotofobie și scăderea acuității vizuale



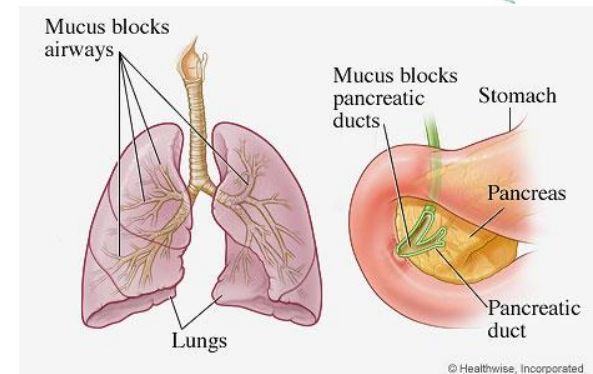
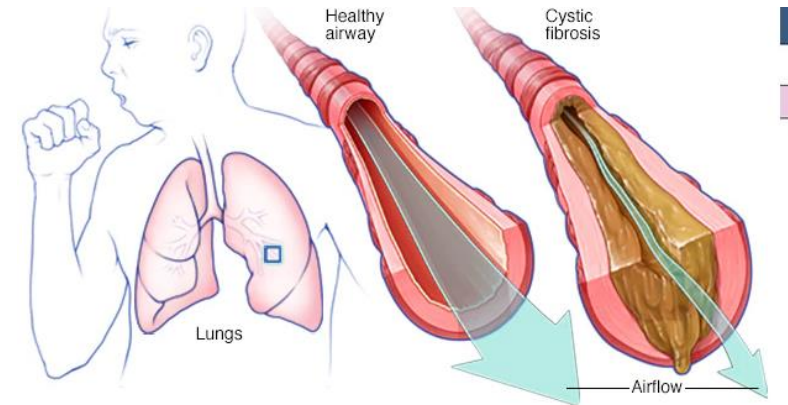
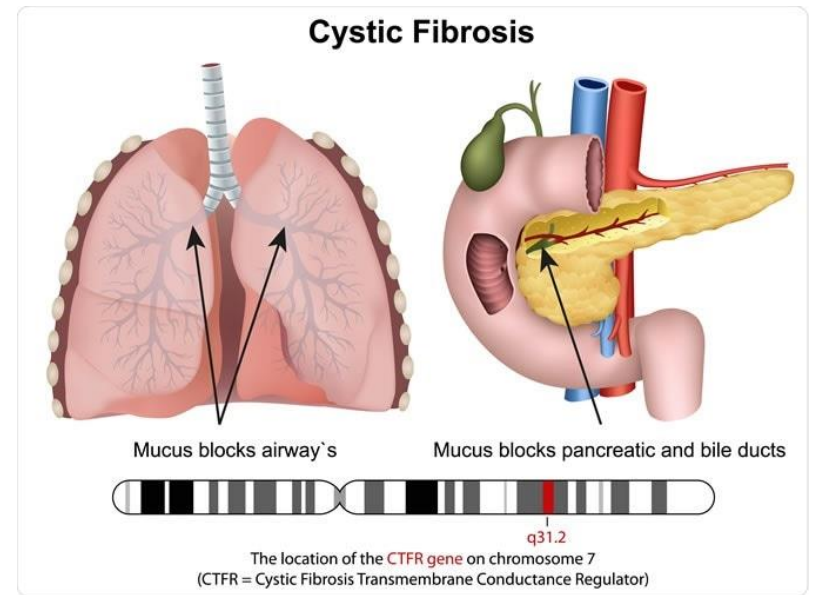
Patogeneză

- boala este determinată de mutații ale genei TYR (11q14-q21)
- gena TYR codifică enzima tirozinaza, enzimă localizată în melanocite
- tirozinaza este responsabilă de convertirea tirozinei în melanină



FIBROZA CHISTICĂ (MUCOVISCIDOZA)

- afectează plămânii și pancreasul exocrin
- secrețiile vâscoase ale glandelor exocrine determină obstrucția structurilor canaliculare
- la nivel pulmonar, secrețiile vâscoase determină infecții recurente cu evoluție spre insuficiență pulmonară
- la nivel pancreatic, obstrucția canalelor pancreatice determină deficiența enzimelor pancreatice, cu afectarea digestiei
- concentrație crescută de sodiu și clor în secrețiile sudorale
- la băieți, absența congenitală bilaterală a vaselor deferente

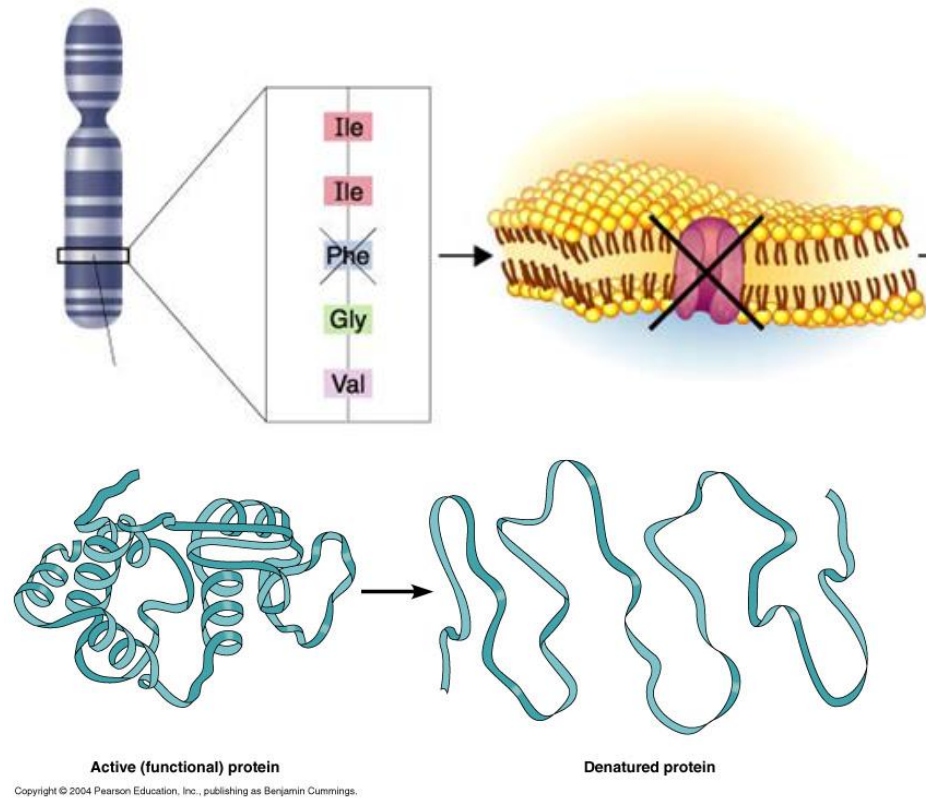


Patogeneză

CFTR Sequence:					
Nucleotide	ATC	AT	C T T	GGT	GTT
Amino Acid	Ile	Ile	Phe	Gly	Val
	506		508		510
Deleted in $\Delta F508$					
$\Delta F508$ CFTR Sequence:					
Nucleotide	ATC	ATT	GGT	GTT	
Amino Acid	Ile	Ile	Gly	Val	
	506				

- boala este produsă de mutații ale genei CFTR localizată pe cromozomul 7q31, ce codifică o proteina CFTR - proteină canal transmembranar de clor la nivelul polului apical al celulelor epiteliale afectate în cadrul acestei boli.

- cea mai frecventă mutație întâlnită în populația caucaziană este $\Delta F508$ (deleția în poziția 508 a absenței aminoacidului fenilalanină din poziția 508 a proteinei (508delF) (circa 70% dintre toate mutațiile).

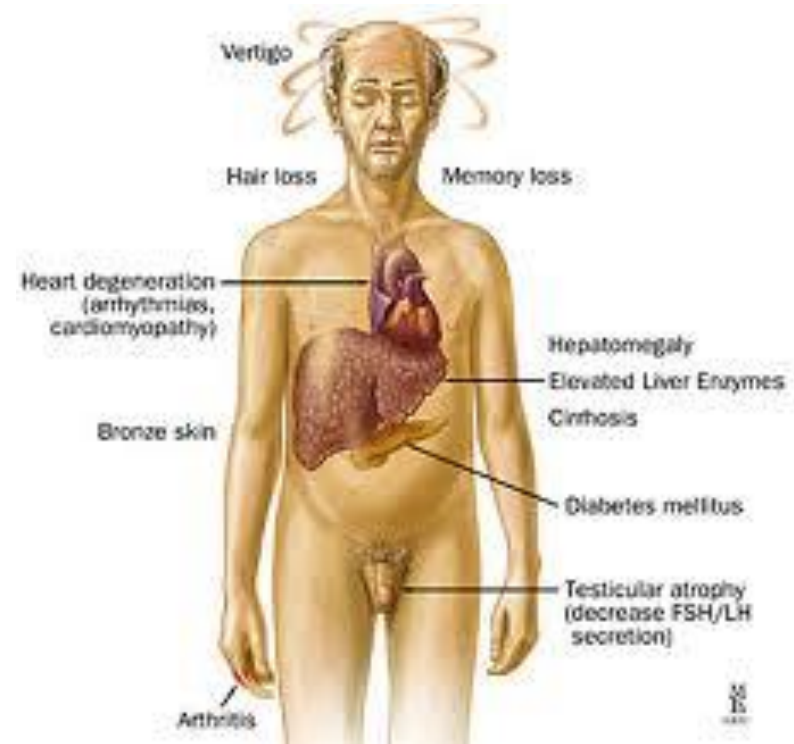


Proteina CFTR are rolul de a menține hidratarea secrețiilor în tractul respirator, excreția clorului și inhibarea absorbției sodiului.

La bolnavii cu fibroză chistică, canalele de clor nu funcționează sau sunt absente, fapt ce duce la blocarea pasajului ionilor de clor din canalele de clor, de la nivelul celulelor epiteliale.

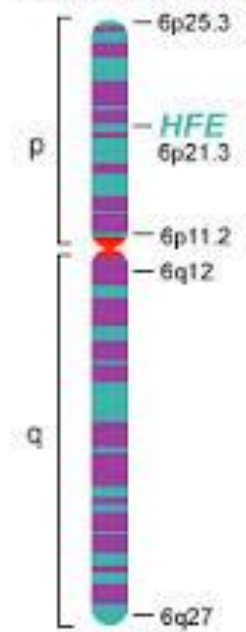
HEMOCROMATOZA EREDITARA

- boală a metabolismului fierului, caracterizată prin absorbția crescută a fierului prin mucoasa gastrointestinală ce determină acumularea excesivă a acestui element în diferite organe ale adulților
- depozitarea excesivă a fierului în ficat, inimă, pancreas, piele și sistem endocrin determină o serie de simptome incluzând ciroză, insuficiență cardiacă congestivă sau aritmii, pigmentare cutanată, diabet zaharat, artrită și hipogonadism.
- debutează cu oboseală, dureri abdominale și articulare, letargie, pierdere ponderală, scăderea libidoului.

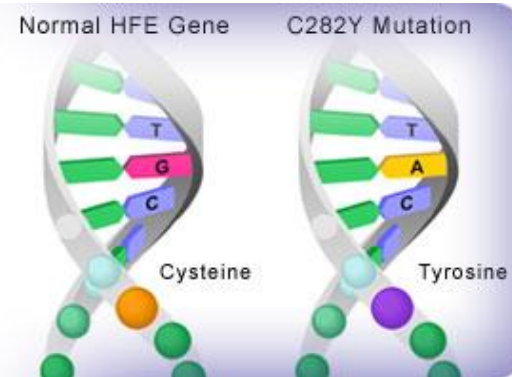
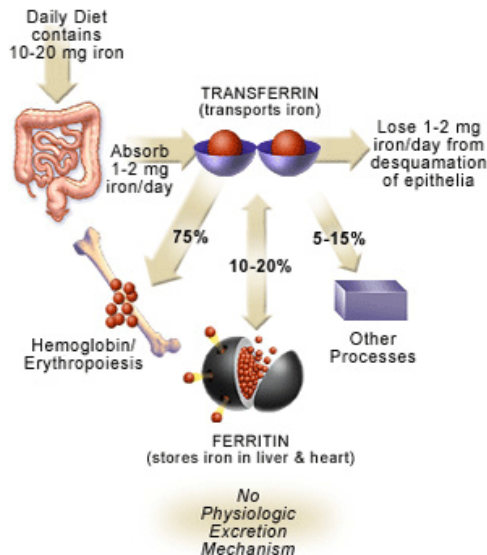


Patogeneză

Chromosome 6



- boala este produsă de mutații ale genei HFE, localizată lângă locusul HLA, pe cromozomul 6p21.3
- proteina HFE este implicată în homeostazia fierului
- dereglare a cascadei de sinteză a hepcidinei care reglează homeostazia fierului prin fixare la feroportină, o proteină transmembranară cu funcție de exportator extracelular de fier.



La peste 80% dintre bolnavii originari din țările nord-europene s-a identificat o mutație unică C282Y (care produce substituția cisteinei cu tirozină, în poziția 282 a proteinei).

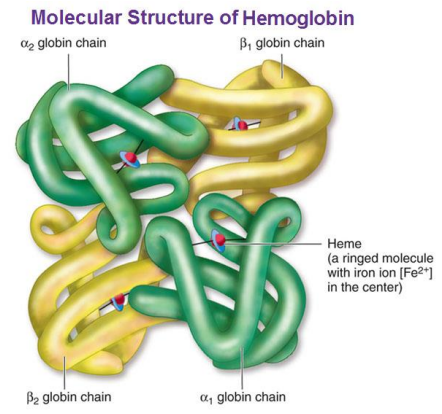
Sindromul Ellis-Van Creveld (displazia condro-ectodermală)

- boala este frecventă în comunitatea Amish
- nanism disproporționat, cu scurtarea progresivă a oaselor membrelor (afectarea este însă bilaterală și simetrică), coaste scurte
- polidactilie bilaterală și postaxială
- unghii aplastice, distrofice și friabile, sau chiar absența completă a unghiilor
- anodontie parțială, erupții dentare tardive și dinți de dimensiuni foarte mici
- anomalii cardiace: defect de sept ventricular, defect de sept atrial



- ❑ Boala este cauzată de mutații ale genelor EVC și EVC2 (4p16). Funcția acestor gene nu este încă deplin clarificată

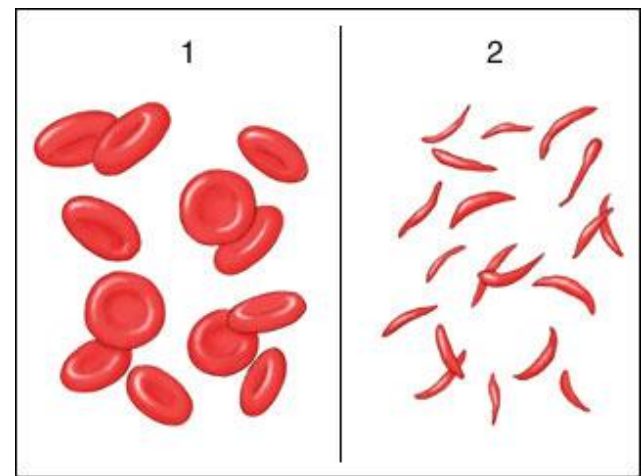
- Hemoglobina este un tetramer alcătuit din 2 lanțuri α și 2 lanțuri β
- Genele care codifică aceste lanțuri sunt localizate pe cromozomi diferiți
- Lanțul β (146 AA) este codificat de gena HBB (cromozomul 11)
- Lanțul α (141 AA) este codificat de gena HBA (cromozomul 16)



SICKLEMIA

Hemoglobina S, prezentă în sicklemie, rezultă printr-o substituție în gena HBB, ce determină înlocuirea acidului glutamic cu valina în catenele de beta-globină; acest fapt nu modifică capacitatea de fixare a oxigenului, dar scade drastic solubilitatea Hb (în sângele dezoxigenat), care se polimerizează .

Se produce fenomenul de sicklizare (hematii în formă de seceră); acesta generează hemoliza eritrocitelor și microtrombozele capilare, dureri, parestezii.



TALASEMIILE (ALPHA /BETA TALASEMIA)

Mutațiile genelor HBA sau HBB alterează sinteza sau stabilitatea lanțurilor de alpha-globină sau de beta-globină, producând alfa-talasemii sau beta-talasemii.

Catenele ce se sintetizează normal vor fi în exces, pot precipita alterând membrana hematiilor și genera distrugerea lor.

Boli lizozomale

BOALA GAUCHER

- semne clinice: creștere întârziată, hepatosplenomegalie, deformări osoase, pancitopenie
- mutații ale genei GBA (1q21) - gena codifică enzima beta glucocerebrozidaza ce clivează glucocerebrozidozele în glucoză și un ceramid. Deficiența enzimei determină acumularea substratului în lizozomi.

BOALA TAY-SACHS

- semne clinice: înapoiere mentală, spot roșu în retină, orbire, hipotonie musculară
- mutații ale genei HEXA 15q23-q24 ce codifică enzima hexozaminidaza. Deficiența HEX A determină acumularea ganglioizidelor GM2 în SNC și cauzează moartea neuronilor

BOALA NIEMANN PICK

- semne clinice: hepatosplenomegalie, spot roșu în retină, înapoiere mentală. 11p15
- boala este produsă de mutații ale genei ASM (11p15) ce codifică enzima sfingomielinaza, enzima ce clivează legătura dintre fosforilcolină și un ceramid. Deficiența enzimatică cauzată de mutații conduce la acumularea sfingomielinei în lizozomi.