

EREDITATEA MONOGENICĂ NON-MENDELIANĂ

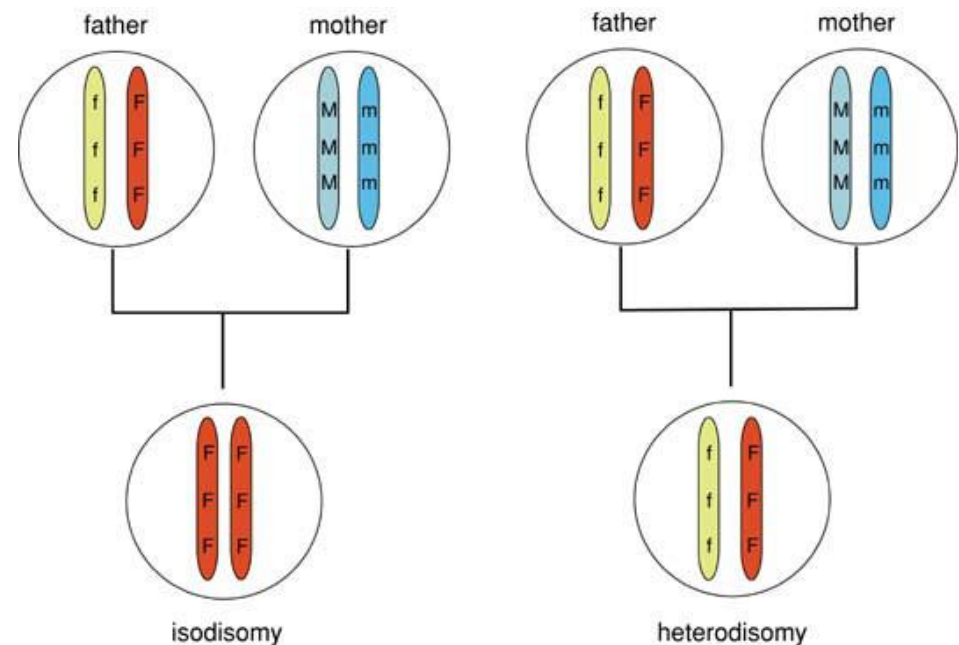
DISOMIA UNIPARENTALĂ. AMPRENTAREA GENOMICĂ

Disomia uniparentală

Disomiile uniparentale sunt anomalii cromozomiale funcționale caracterizate prin prezența într-o pereche de cromozomi moșteniți de la același părinte.

Poate fi de două tipuri:

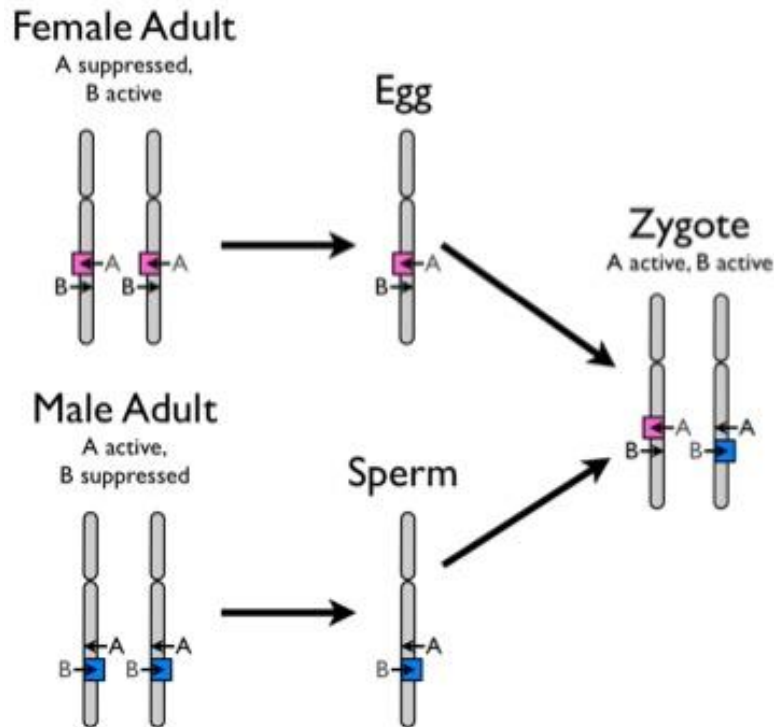
- **izodisomie** – dacă cromozomul provenit de la un singur părinte este prezent în duplicat (cei doi cromozomi sunt identici)
- **heterodisomie** - dacă ambii cromozomi omologi ai unui părinte sunt prezenți (cei doi cromozomi sunt diferiți)



Disomia uniparentală poate avea efecte patologice atunci când realizează o stare de homozigoție a unei gene recesive sau când cromozomul implicat conține gene amprentate.

Amprintarea genomică

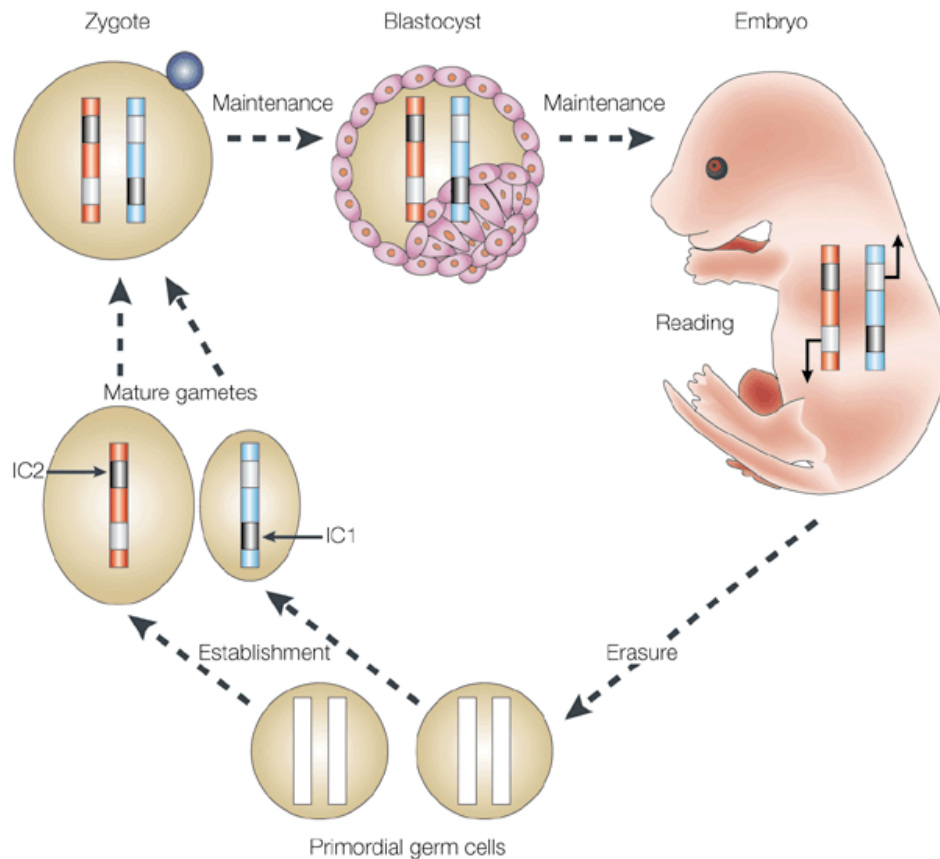
Amprintarea genomică = proces epigenetic ce constă în exprimarea unei singure alele într-o manieră dependentă de originea parentală.



În majoritatea situațiilor există o exprimare bialelică la nivel molecular (funcționează și alela maternă și alela paternă).

Pentru o serie de gene (peste 150) funcționează doar una dintre alele, realizându-se o excluzie alelică / expresie monoalelică – hemizigoție funcțională.

Amprintarea este o formă de inactivare a genei ce produce o expresie monoalelică, dar nu este o mutație, deoarece este reversibilă.



Amprintarea se produce în gametogeneză, înainte defecundare, marcând originea maternă sau paternă a anumitor gene.

După concepție, expresia genei amprintate este suprimată în anumite țesuturi și se menține ca atare toată viața, exceptând celulele germinale în care se produce o conversie a amprintării în funcție de sex: la bărbat, alelele moștenite de la mamă, cu amprintare maternă, vor fi convertite în gametogeneză și vor fi trecute descendenților cu amprintare paternă.

Defecte de amprentare conduc la:

- 1) exprimare bialelică anormală**
- 2) represie completa a ambelor alele**

Mecanisme prin care se realizează amprentarea:

- **1) remodelarea cromatinei** prin – histonacetilaze – HAT
 - histondezacetilaze – HDAC
- **2) metilare** - ADN metil transferaze

Genele supuse amprentarii sunt grupate in diferite regiuni cromozomiale controlate de un centru de amprentare.

Exemple de boli produse prin disomie uniparentală/anomalii de amprentare:

- **Sindromul Prader-Willi (PWS)** 15q11-13 - disomie uniparentală maternală
- **Sindromul Angelman (AS)** 15q11-13 - disomie uniparentală paternală
- **Sindromul Beckwith-Wiedemann (BWS)** - expresia bialelică a genei IGF2, disomie uniparentală paternă a cromozomului 11p15
- **Sindromul Silver-Russel** - disomie uniparentală maternală a cromozomului 7p12-14.

Sindromul Prader- Willi

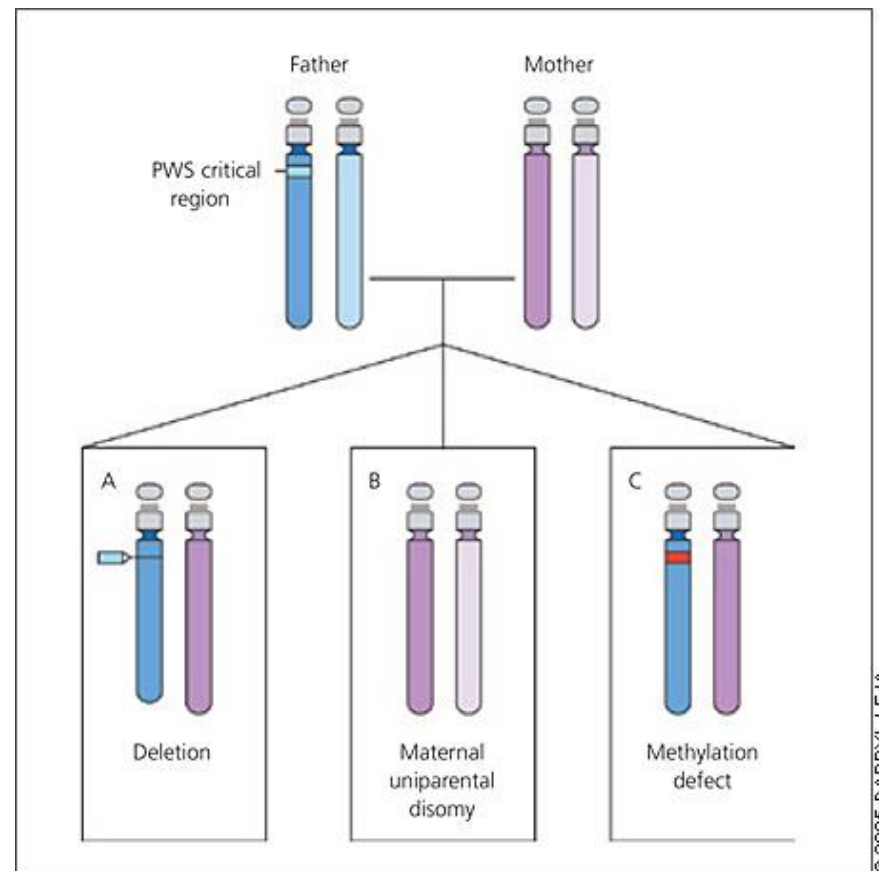
- hipotonie neonatală
- mâini și picioare mici, talie mică
- obezitate - creștere rapidă și excesivă a greutateii între 1-6 ani
- dismorfism facial: îngustarea diametrului bifrontal, ochi migdalați, gură mică cu buză superioară subțire, comisuri bucale coborâte
- hipogonadism - hipoplazie genitală și deficit de sexualizare secundară
- retard mental moderat tulburări de comportament
- hiperfagie



PATOGENEZĂ

Sindromul Prader-Willi poate fi cauzat de:

- **microdeleție 15q11-13 pe cromozomul patern (~ 70% din cazuri)**
- **disomie uniparentală maternă (~30% cazuri)**
- **mutații în centrul de amprentare/defecte de metilare (1-2% cazuri)**



Regiunea amprentată conține un număr mare de gene printre care gena SNRPN ce este exprimată numai pe cromozomul patern.

Sindromul Angelman

- dismorfie facială
- talie mică
- microcefalie,
- ataxie
- spasticitate și convulsii
- retard mental sever
- lipsa vorbirii
- hiperactivitate
- crize de râs

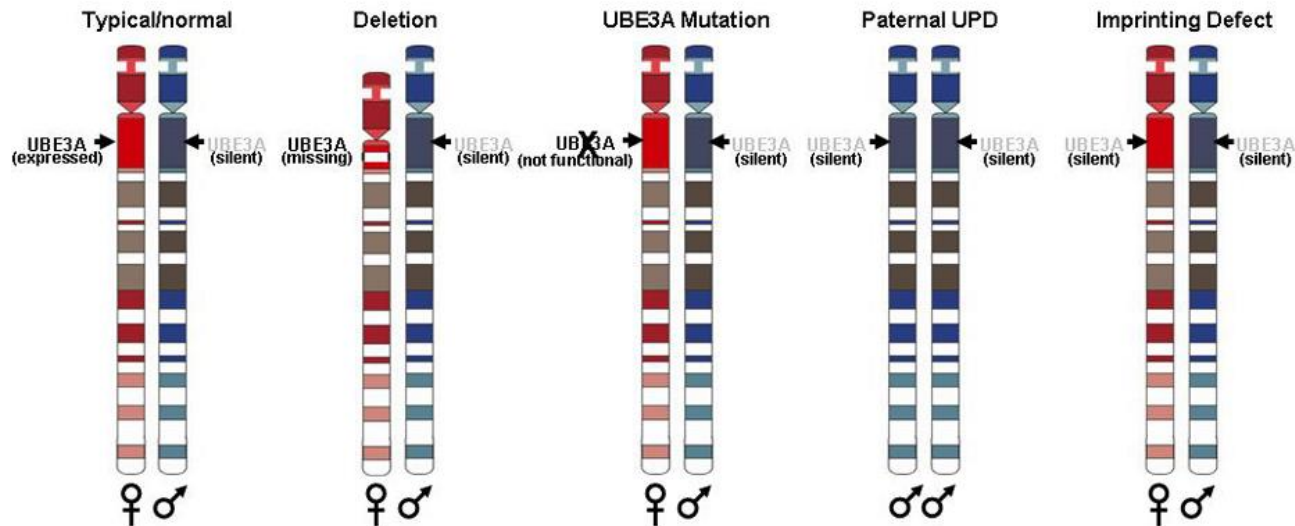


Angelman Syndrome

PATOGENEZĂ

Sindromul Angelman poate fi cauzat de:

- microdeleție 15q11-13 pe cromozomul matern (~ 70% din cazuri)
- disomie uniparentală paternă (~5 % cazuri)
- mutații în centrul de amprentare/defecte de metilare (5-10% cazuri)
- mutații ale genei UBE3A, care este exprimată exclusiv matern, la nivel cerebral (5-10% cazuri)



Sindromul Beckwith-Wiedemann

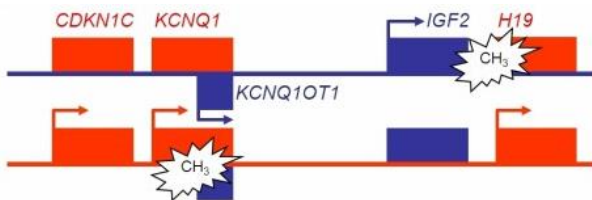


- Gigantism
- Macroglosie
- Omfalocel, hernie omblicala
- Predispozitie pentru tumori – tumori hepatice, tumori renale (tumora Wilms)

PATOGENEZĂ

Boala poate fi produsă de anomalii ce implică regiunea 11p15:

- anomalii cromozomiale structurale – duplicație
- disomie uniparentală paternă (ambele copii ale acestei regiuni sunt de origine paternă)
- metilare ADN anormală asociată cu expresia bialelică a genei pentru factorul de creștere similar insulinei tip 2 (IGF2), genă exprimată în mod normal numai de pe cromozomul patern.



BOLI CAUZATE EXPANSIUNI ALE UNOR REPETIȚII TRINUCLEOTIDICE

BOLI CAUZATE DE EXPANSIUNI ALE UNOR REPETITII TRINUCLEOTIDICE – MUTATII DINAMICE-

- mutațiile dinamice (înstabile) interesează microsateliții, caracterizați prin repetiții în tandem ale unui număr mic de nucleotide (între 1 și 6), cel mai frecvent repetiții dinucleotidice sau trinucleotidice
- numărul de repetitii crește progresiv de la o generație la alta = boli cauzate de expansiuni trinucleotidice
- se transmit modificate în succesiunea generațiilor (crește nr de repetitii), spre deosebire de mutațiile genice permanente și stabile care, o dată produse, se transmit nemodificate în succesiunea generațiilor și sunt prezente la toți bolnavii dintr-o familie

CAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAG

$n = 11$

CAG

$n = 18$

CARACTERISTICI ALE MUTAȚIILOR DINAMICE

➤ **instabilitatea** - exprimată cel mai adesea prin creșterea numărului de repetiții nucleotidice - **se transmit modificate în succesiunea generațiilor (crește nr de repetitii).**

Instabilitatea poate fi: a) **meiotică** - în timpul transmiterii de la părinți la descendenți; b) **mitotică** - produce variații de mărime ale expansiunii în țesuturile unui individ afectat (mozaicism somatic).

➤ **premutație** = o creștere moderată , fără efecte fenotipice, pâna nr de repetiții atinge un anumit prag = **mutație completă.**

Se produce inițial o creștere moderată formându-se o alelă nepatogenă (premutație), cu un număr intermediar de repetiții, care atunci când este transmisă de la părinți (prin meioză și gameți) la copil se expansionează rapid producând o alelă cu mutație completă, care determină boala.

CAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAG

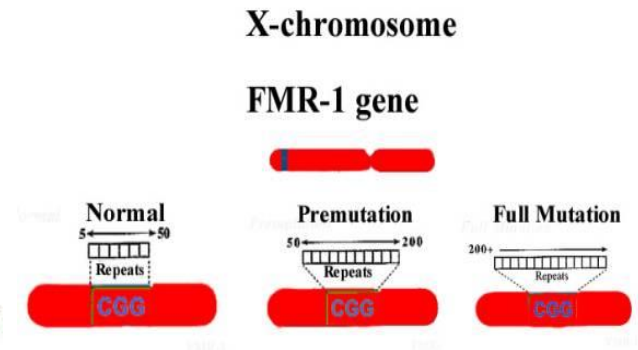
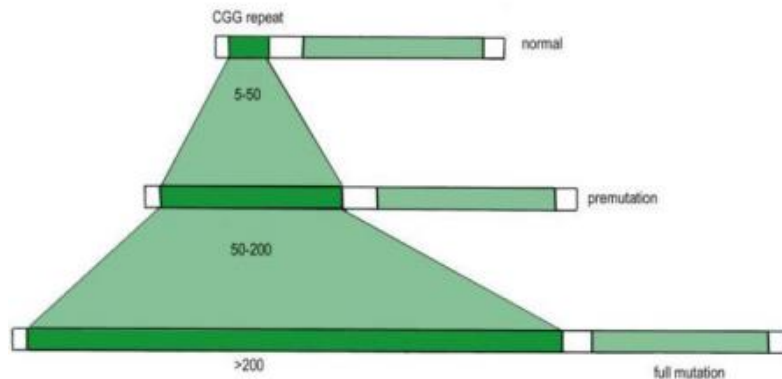
$n = 11$

CAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAG¹⁵

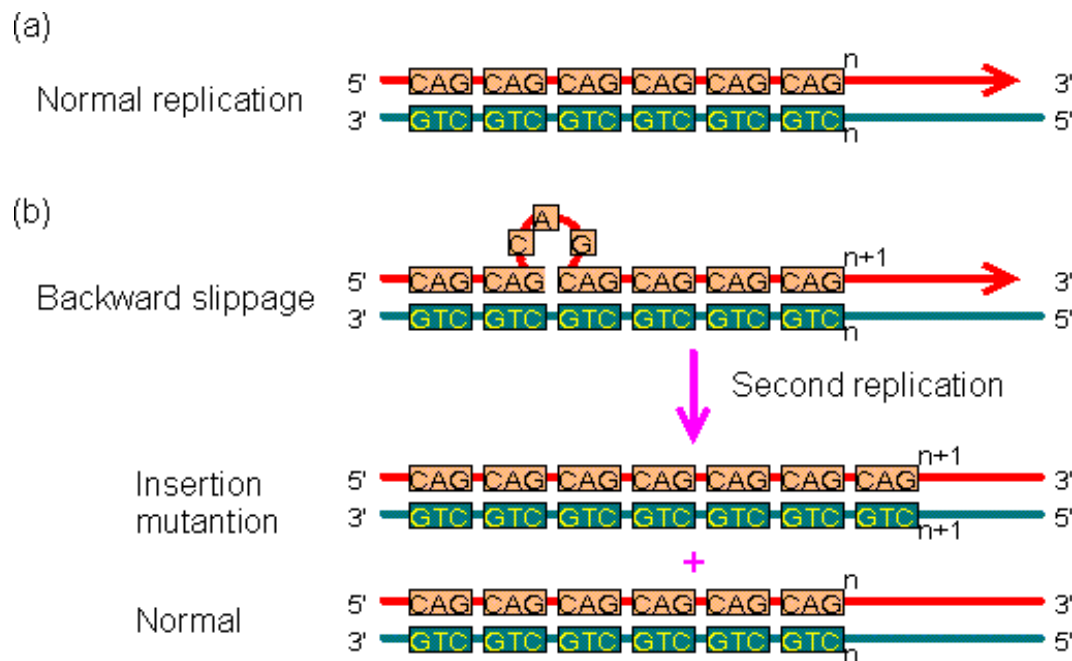
$n = 18$

CARACTERISTICI ALE MUTAȚIILOR DINAMICE

- **anticipația:** în succesiunea generațiilor vârsta de debut este mai mică și/sau severitatea bolii mai mare datorită expansiunii succesive a RTN. Intensitatea de manifestare a bolii la descendenți este proporțională cu dimensiunile secvenței amplificate și depinde uneori de sexul părintelui prin care se face transmiterea.
- **efect parental** - formele mai severe sunt transmise de către unul dintre părinți: în sindromul X fragil și distrofia miotonică boala este mai gravă dacă transmiterea se face de către mamă, în timp ce în boala Huntington gravitatea formei clinice este mai mare când boala este transmisă de către tată.



Mecanism de producere DERAPAJUL REPLICATIV/GLISAREA – alinierea decalanta a secventelor trinucleotidice



Mecanismul de producere = glisarea sau deraparea replicativă determinată de împerecherea greșită, decalată, a secvențelor repetate.

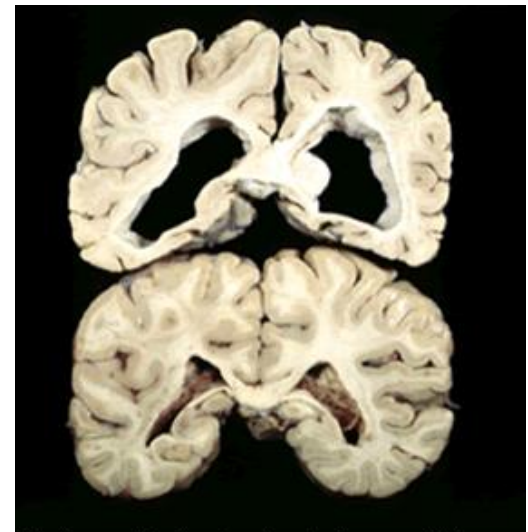
Prin glisarea înapoi rezultă inserții ale repetițiilor și creșterea numărului (expansiunea) lor. Prin glisarea înainte se produc deleții ale repetițiilor și reducerea numărului (contractia) lor.

Exemple de boli produse prin expansiuni trinucleotidice (mutații dinamice)

- **sindromul X fragil**, produs de repetiția (CGG)_n, cea mai frecventă formă de retard mental ereditar
- **boala Huntington**, produsă de repetiția (CAG)_n, boală cu debut tardiv
- **distrofia miotonică**, produsă de repetiția (CTG)_n, o formă frecventă de distrofie musculară
- **ataxia Friederich**, produsă de repetiția (GAA)_n, cea mai frecventă ataxie ereditară în populația caucaziană

Boala Huntington

- boală neurologică degenerativă, progresivă caracterizată prin sindrom extrapiramidal, însoțit de tulburări psihice care evoluează spre demență
- **simptomatologia apare, de obicei, în a doua jumătate a vieții**, cu tulburări neurologice motorii (coree, distonie), tulburări cognitive și de personalitate care evoluează progresiv
- în stadiile avansate de boală, pacienții dezvoltă tulburări motorii severe, pierdere ponderală, tulburări de somn, incontinență și mutism, iar evoluția este inexorabilă către decesul prematur (vârsta medie la deces fiind 55 de ani)



The human brain, showing the impact of HD on brain structure in the basal ganglia region of a person with HD (top) and a normal brain (bottom).

<http://kobiljak.msu.edu>

PATOGENEZĂ

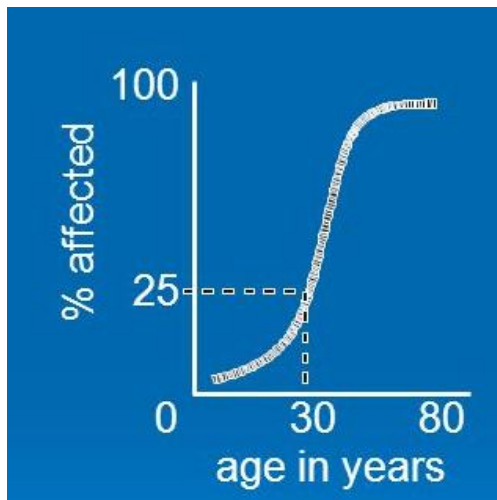
- **transmitere autozomal dominantă, penetranță dependentă de vârstă** – penetranța alelei mutante este zero la naștere, 25% la 30 de ani, 50% la 40 de ani și 100% la 70 -80 de ani.
- **cauzată de mutații ale genei HTT pentru huntingtină = expansiuni ale unei repetiții CAG, localizată la nivelul exonului 1 al genei HTT (4p16).**

NUMĂR DE REPETIȚII CAG

Normal = 10-26 CAG

Risc crescut expansiune - peste 27-35 CAG

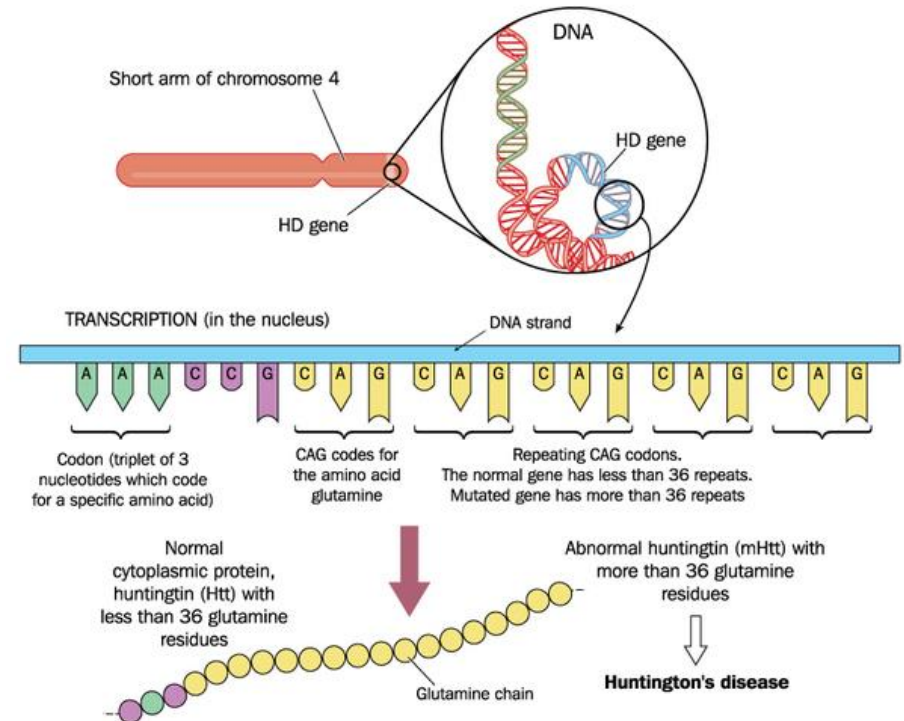
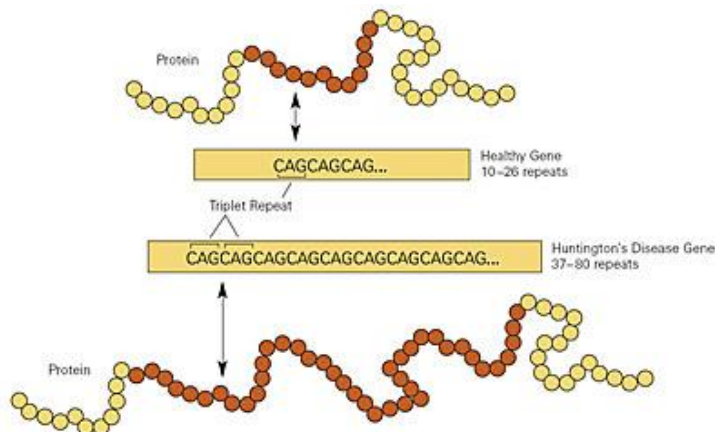
Boala apare peste 35 repetiții (penetranța unor alele cu 36-41 repetiții este însă redusă, formele cu debut la adult se asociază cu un număr de 40-55 de repetiții, în timp ce debutul juvenil al bolii este asociat unui număr de peste 60)



HD Status	Predictive Test Result	CAG Repeat Length
Unaffected	Normal	10-26
	Intermediate	27-35
Affected	Reduced Penetrance	36-39
	Full Penetrance	40-Above

PATOGENEZĂ

- indivizii care moștenesc o alelă mutantă de la tată au un risc mai mare de a dezvolta forme severe - **efect parental patern**, fenomenul de amplificare este mult mai frecvent în gametogeneza masculină.
- amplificarea secvenței repetiției CAG conduce la expansiunea tractului poliglutaminic din structura huntingtinei (mutații cu câștig de funcție), ce determină acumularea unor agregate în citoplasma și nucleii neuronilor de la nivelul neostriatului, cu modificări consecutive ale nivelului receptorilor exprimați la acest nivel care, în final, conduc la moartea neuronală.



Distrofia miotonică Steinert

- miotonie = întârzierea capacității de relaxare a mâinii după încleștarea pumnului
- hipotonie și hipotrofie musculară progresive
- tulburări de conducere cardiacă, afectarea musculaturii netede, tulburări mentale, hipersomnia, cataractă și diabet
- atrofie testiculară și calviție frontală precoce la bărbați



Formele congenitale: hipotonie musculară severă, retard mental major, diplegie facială, dificultăți de nutriție și tulburări respiratorii, mortalitate neonatală ridicată.

PATOGENEZĂ

- boala este transmisă autozomal dominant și este produsă de mutații ale genei **DMPK (19q13)**, ce codifică o protein-kinază
- mutațiile determină expansiunea tripletului CTG în regiunea 3' netranslată a genei (3' UTR)

Număr de repetiții CTG

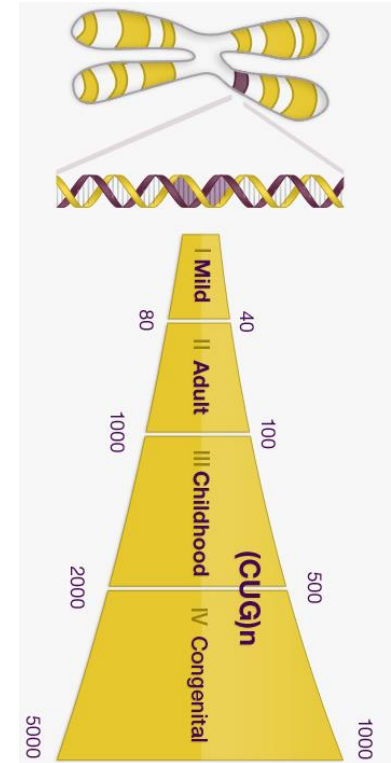
Normal – 5 - 30 repetitii CTG

Boala apare peste 50 CTG

- forme moderate - 50-80
- forme severe peste 2000

Expansiunile masive, de ordinul a mii de repetiții, apar numai în gametogeneza feminină – efect parental matern.

Ca urmare, formele congenitale de boală sunt aproape întotdeauna transmise pe cale maternă.



Normal
5 - 30 repeats



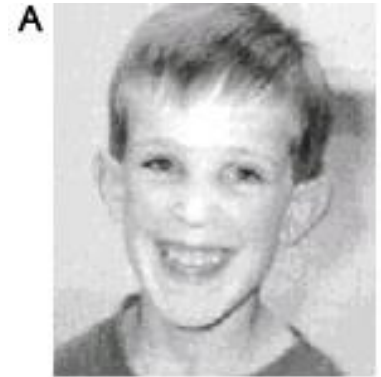
Altered
50 - 2000 repeats



Sindromul X fragil

- 1: 2.000 de bărbați și 1:4.000-6.000 femei
- cea mai frecventă de retard mental ereditar și principala formă genetică de autism.
- întârziere marcată în dezvoltarea limbajului, hiperactivitate cu deficit de atenție
- elemente de autism (evitarea contactului privirii, stereotipii motorii și verbale)
- dismorfism facial: față alungită cu frunte înaltă, urechi mari/proeminente și bărbie proeminentă
- macroorhidismul (volum testicular mai mare de 40 ml)

Femeile cu mutație completă sunt mult mai puțin afectate decât bărbații, în special în ceea ce privește funcționarea cognitivă: au un intelect normal sau liminar și un risc crescut pentru tulburări de învățare și/sau de personalitate.



PATOGENEZĂ

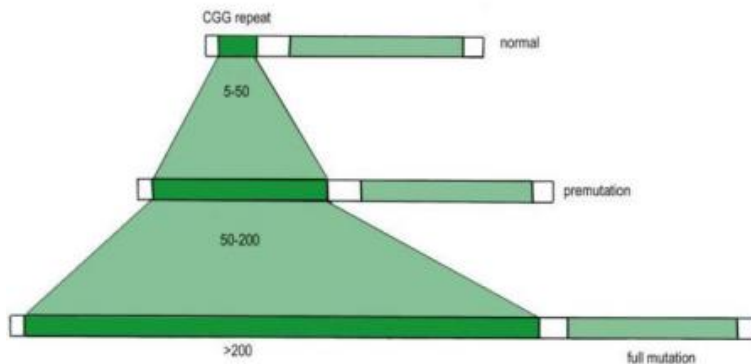
- transmitere X-linkat dominantă
- boala este produsă de mutații ale genei FMR1 (Xq27.3), ce determină expansiunea tripletului CGG din porțiunea 5' UTR

Număr repetiții CGG

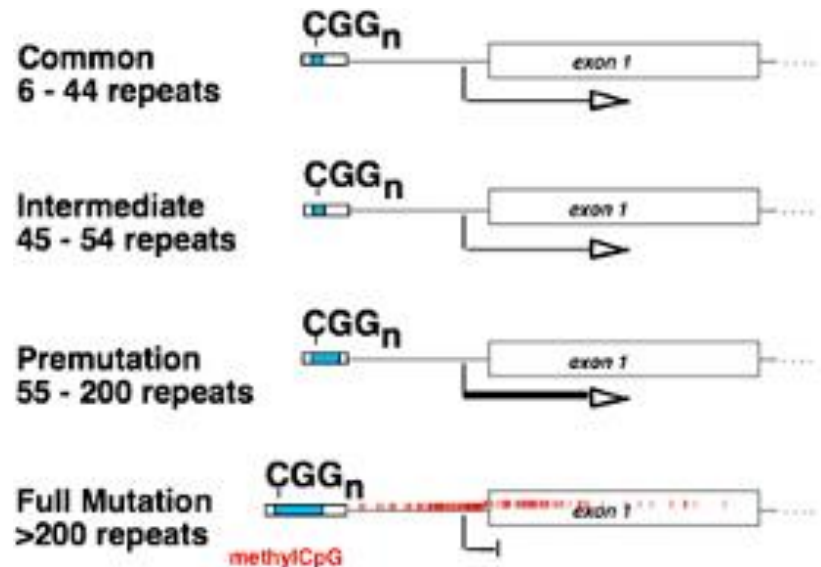
Normal - 6 – 54 repetitii

Premutație – 55 – 200 repetitii

Boala (mutația completa) – peste 200



Expansiunea determină o metilare a ADN, asociată cu blocarea expresiei proteinei FMRP, care are un rol important în dezvoltarea axonilor, formarea sinapselor și circuitelor neuronale, în învățare și memorie.



Metilarea locusului FMR1 în banda Xq27.3 produce o constricție a cromatidelor sale ce apare ca un situs fragil la microscop (fenomen care a dat numele sindromului).

Trecerea de la premutații la mutații complete nu survine decât pe cale maternă, fiind un eveniment probabil prezigotic limitat la ovogeneză – **efect parental matern**.

