

Mircea Covic,
Ionel Sandovici, Eusebiu Vlad Gorduza,
Dragoș Ștefănescu

GENETICĂ ȘI GENOMICĂ MEDICALĂ

Ediția a IV-a revăzută integral și actualizată

Cuvânt înainte de acad. Gheorghe Benga



POLIROM
2024

CUPRINS

<i>Cuvânt înainte la ediția a IV-a</i> (academician Gheorghe Benga)	V
<i>Prefață la ediția a IV-a</i>	VII
<i>Mulțumiri</i>	VIII
<i>Lista autorilor</i>	IX

CAPITOLUL 1. GENETICA MEDICALĂ ȘI IMPORTANȚA EI ÎN MEDICINA MODERNĂ

Mircea Covic, Eusebiu Vlad Gorduza, Dragoș Ștefănescu

A. Conținutul geneticii medicale	1
1. Genetica – știința eredității și variabilității	1
1.1. Ereditatea	1
1.2. Variabilitatea	3
2. Genetica umană, genetica medicală și medicina genomică	3
B. Omul, ereditatea și mediul	3
1. Individualitatea genetică și biologică	3
2. Determinismul caracterelor fenotipice	4
3. Relația genotip → fenotip ← mediu	6
C. Istoria geneticii umane și medicale	7
1. Etapa preștiințifică (înainte de 1865)	7
2. Etapa fundamentării geneticii ca știință și a introducerii sale în medicină (1865 → 1960)	7
3. Dezvoltarea geneticii medicale (1960 → 1980)	8
4. Dezvoltarea geneticii și a medicinei moleculare (1980 → 2003)	8
5. Era genomicii și medicina genomică (2003 →)	9
D. Importanța geneticii în medicina modernă	10
1. Bolile genetice și impactul lor clinic și social	10
2. Implicațiile geneticii medicale în clinică	10
3. Perspectivele medicinei genomice	11
<i>Bibliografie specifică selectivă</i>	12

CAPITOLUL 2. STRUCTURA ȘI ORGANIZAREA CELULARĂ A ADN

Eusebiu Vlad Gorduza, Ionel Sandovici, Mircea Covic

A. ADN – substratul molecular al eredității	15
1. Evoluția concepțiilor despre natura genei	15
B. Structura ADN	16
1. Structura primară și secundară a ADN	16
1.1. Structura primară a ADN	16
1.2. Structura secundară a ADN	17
1.3. Relațiile dintre structura și funcțiile ADN	19
2. Structuri alternative ale ADN	19
C. Organizarea ADN în celulă	20
1. Aparatul genetic	20
2. Cromatina	21
2.1. Eucromatina și heterocromatina	21
2.2. Cromatina sexuală	22
2.3. Structura supramoleculară a cromatinei	23
3. Cromozomii umani	26
3.1. Morfologia cromozomilor umani	26
3.2. Analiza cromozomilor	29
3.3. Clasificarea și nomenclatura cromozomilor umani	36
<i>Bibliografie specifică selectivă</i>	39

CAPITOLUL 3. STRUCTURA GENELOR ȘI A GENOMULUI UMAN

Ionel Sandovici, Dragoș Ștefănescu, Mircea Covic

A. Concepția clasică despre structura genei	41
1. Gena – unitate de structură a materialului genetic	41
2. Fenomenele de înlănțuire genică (<i>linkage</i>) și încrucișare cromozomială (<i>crossing-over</i>)	43
2.1. Înlănțuirea genică	43
2.2. Încrucișarea cromozomială și recombinarea genică omoloagă	44
2.3. Dezechilibrul de înlănțuire și asocierile genetice	45
2.4. Importanța teoretică și practică a fenomenelor de înlănțuire și recombinare genică	46
B. Concepția actuală despre structura genei	47
1. Structura unei gene ce codifică o proteină	47
1.1. Regiunea centrală (cadrul deschis de lectură) a genei	48
1.2. Regiunile de reglare a genei	49
2. Gene comune și gene specifice	50
3. Gene unice și familii de gene	51
3.1. Gene unice sau cvasiunice. Pseudogene	51
3.2. Familii și superfamilii de gene	52
4. Elementele genetice mobile	52
C. Structura și organizarea genomului uman	54
1. Proiectul Genom Uman	54
1.1. Schița genomului uman (2001)	54
1.2. Versiunea finisată a genomului uman (IHGSC, 2004)	55
1.3. Etapele ulterioare în studiul genomului uman	56
2. Structura genomului uman	56
2.1. Date generale	56
2.2. Genele ce codifică proteine și secvențele înrudite	57
2.3. ADN extragenic/intergenic	59
3. Variabilitatea structurală a genomului uman	64
4. Actualizarea definiției genei	65
<i>Bibliografie specifică selectivă</i>	65

CAPITOLUL 4. EXPRESIA INFORMAȚIEI EREDITARE (FUNȚIA GENEI)

Ionel Sandovici, Eusebiu Vlad Gorduza, Elena Emanuela Braha, Mihai Ioana, Claudia Bănescu, Mircea Covic

A. Concepția clasică despre funcția genei	67
1. Gena – unitate de funcție și mutație	67
2. Poligenia	68
3. Pleiotropia	68
4. Interacțiunile genei	69
4.1. Interacțiunile alelice	69
4.2. Interacțiunile nealelice	69
4.3. Interacțiunile genelor cu mediul	71
4.4. Efecte stocastice	71
5. Eterogenitatea genetică	71
B. Concepția actuală despre funcția genei	72
1. Gene ce controlează sinteza proteinelor	72
2. Structura proteinelor	73
3. Genele structurale determină secvența aminoacizilor în proteină	74
4. Complexitatea relației „o genă → un polipeptid”	76
5. Interacțiunile genice în concepția actuală	76
C. Mecanismele moleculare ale expresiei genice	77
1. Transcripția	78
1.1. Date generale	78
1.2. Formarea ARNm precursor	79
1.3. Maturarea ARNm precursor	80
1.4. Controlul calității ARNm	81
2. Translația	82
2.1. Codul genetic	82
2.2. Aparatul de translație	83
2.3. Procesul de translație	84
3. Dirijarea proteinelor nou-sintetizate spre locul de destinație	84
4. Modificările proteinelor după sinteză (post-translaționale)	86

5. Expresia genelor ARN necodant	87
5.1. Biogeneza ARNmi	87
5.2. Biogeneza ARNpi	87
5.3. Biogeneza altor clase de ARNnc scurt	87
5.4. Biogeneza ARNnc lung (ARNlnc)	88
5.5. Biogeneza ARNnc circular (ARNcir)	88
D. Reglarea expresiei genelor	88
1. Reglarea pre-transcripțională a expresiei genice	89
1.1. Modificări în conformația ADN și a cromatinei	89
1.2. Mecanismele epigenetice	90
1.3. Implicații ale mecanismelor epigenetice în controlul expresiei genice	95
1.4. Interacțiunile epigenom – mediu și epigenom – genom	96
2. Reglarea transcripțională	98
2.1. Elementele cis-reglatoare	98
2.2. Factorii de transcripție trans-reglatori	98
2.3. Controlul la distanță al expresiei genice	98
2.4. Reglarea transcripției ca răspuns la semnale extracelulare	99
2.5. Selectarea promotorilor	100
3. Reglarea post-transcripțională	100
3.1. Matisarea alternativă sau diferențială	100
3.2. Poliadenilarea alternativă	102
3.3. Modificarea secvenței ARNm (editarea ARN)	102
3.4. Modificări chimice ale nucleotidelor ARNm	103
3.5. Modificarea stabilității (duratei de viață) și stocajului ARNm	103
4. Reglarea translațională	103
4.1. Reglarea translațională prin fenomenul de interferență a ARN (rolul ARNmi)	103
4.2. Reglarea translațională prin sechestrarea ARNmi de către molecule de ARN endogen competitive	104
4.3. Reglarea translațională prin degradarea moleculelor de ARNm fără codon stop sau cu mutații nonsens	104
4.4. Reglarea translațională ca răspuns la acțiunea unor factori externi	104
4.5. Localizarea intracelulară a ARNm	105
<i>Bibliografie specifică selectivă</i>	105

CAPITOLUL 5. ANALIZA STRUCTURII ȘI FUNCȚIEI GENELOR

Ionel Sandovici, Eusebiu Vlad Gorduza, Cecilia Pop-Bica, Mircea Covic

A. Clonarea ADN	107
1. Clonarea ADN în celule	107
1.1. Obținerea unor gene/fragmente de ADN	108
1.2. Construcția moleculelor de ADN recombinant	109
1.3. Transformarea	109
1.4. Amplificarea	109
1.5. Izolarea clonelor de ADN recombinant	109
2. Clonarea acelulară a ADN (tehnica PCR)	110
B. Detectia și analiza acizilor nucleici	112
1. Hibridizarea moleculară a acizilor nucleici	112
2. Metode de hibridizare cu țintă imobilizată	112
2.1. Hibridizarea <i>in situ</i> a cromozomilor	112
2.2. Identificarea ADN al organismelor exogene	112
3. Metode de hibridizare a acizilor nucleici pe microrețele (hibridizarea inversă)	113
3.1. Tipuri de microrețele și principii tehnice	113
3.2. Interpretarea și validarea datelor obținute prin tehnici de microrețele	113
3.3. Avantajele și dezavantajele analizei genotipice prin microrețele	114
3.4. Aplicații clinice ale microrețelelor	114
4. Secvențierea ADN	115
4.1. Metoda de secvențiere prin sinteză enzimatică (Sanger)	115
4.2. Secvențierea prin terminatori ddNTP marcați fluorescent	116
4.3. Pirosecvențierea iterativă	116
4.4. Secvențierea masivă paralelă (<i>next-generation sequencing</i>)	116
C. Analiza epigenomului	118
1. Analiza modificărilor ADN	118
2. Analiza variantelor histonice și ale modificărilor post-translaționale ale histonelor	119
3. Analiza structurii și dinamicii cromatinei	119

D. Analiza expresiei genelor	119
1. Analiza expresiei genelor la nivel de ARN	119
2. Analiza expresiei genelor la nivel de proteine	120
3. Analiza partenerilor moleculari ai produșilor codificați de gene	121
4. Analiza produșilor metabolici generați de proteine	121
5. Analiza multiomică	121
E. Studiarea funcției genelor prin manipulare genetică	122
1. Principalele metode de manipulare genetică	122
2. Manipularea genetică <i>in vivo</i>	122
3. Tehnologii bazate pe interferența ARN	123
4. Tehnologii bazate pe editarea ADN	123
<i>Bibliografie specifică selectivă</i>	125

CAPITOLUL 6. TRANSMITEREA INFORMAȚIEI EREDITARE

Mircea Covic, Marius Bembea, Elena Emanuela Braha, Florin Burada, Eusebiu Vlad Gorduza

A. Replicarea ADN	127
1. Mecanismul molecular al replicării ADN la eucariote	128
1.1. Aparatul de replicare	128
1.2. Inițierea replicării	129
1.3. Procesul de replicare	129
1.4. Boli asociate cu mutații ale replizomului	130
2. Replicarea telomerelor	130
3. Replicarea ADN și memoria epigenetică	132
4. Erorile de replicare a ADN și stresul replicativ	132
B. Transmiterea informației genetice de la o celulă la celulele „fiice”	133
1. Ciclul celular	133
1.1. Fazele ciclului celular mitotic	134
1.2. Evoluția celulelor rezultate prin diviziune	135
1.3. Controlul ciclului celular	136
1.4. Ciclul celular – tumorigeneza și terapia cancerului	138
2. Mitoza	139
2.1. Fazele mitozei	139
2.2. Erori de distribuție a materialului genetic în mitoză	141
C. Transmiterea informației genetice de la părinți la descendenți	141
1. Gametogeneza	141
1.1. Caracterele generale ale meiozei	141
1.2. Particularitățile gametogenezei la bărbat și la femeie	144
1.3. Erorile de recombinare și distribuție a materialului genetic în meioză și consecințele lor	145
2. Fecundarea	145
D. Ereditatea monogenică	147
1. Legile lui Mendel	147
1.1. Prima lege a lui Mendel: legea segregării	147
1.2. A doua lege a lui Mendel: legea asortării independente	148
2. Transmiterea caracterelor monogenice	148
2.1. Date generale	148
2.2. Transmiterea autozomal dominantă	149
2.3. Transmiterea autozomal recesivă	152
2.4. Transmiterea legată de sex	155
2.5. Transmiterea recesivă legată de cromozomul X	156
2.6. Transmiterea dominantă legată de cromozomul X	157
3. Ereditatea monogenică non-mendeliană	158
3.1. Mutațiile instabile sau dinamice	158
3.2. Disomia uniparentală	158
3.3. Amprentarea parentală (genomică)	159
3.4. Mozaicismul	159
3.5. Transmiterea pe linie maternă	160
3.6. Paramutația – ereditatea mediată de ARN	160
E. Ereditatea oligogenică	160
F. Ereditatea poligenică (multifactorială)	161
1. Stabilirea naturii genetice a unui caracter familial non-mendelian	161
1.1. Măsurarea agregării familiale	161
1.2. Studiul gemenilor	161

1.3. Studiile de adopție	162
1.4. Eritabilitatea	162
2. Teoriile care explică determinismul genetic al caracterelor multifactoriale	163
2.1. Distribuția continuă (normală sau gaussiană) a caracterelor poligenice cantitative	163
2.2. Distribuția continuă cu prag a caracterelor poligenice calitative	163
2.3. Modelul mixt, oligogenic, al bolilor multifactoriale	165
3. Identificarea genelor de susceptibilitate implicate în bolile multifactoriale	165
4. Noul model al eredității omnigenice a bolilor complexe, multifactoriale	166
<i>Bibliografie specifică selectivă</i>	166

CAPITOLUL 7. VARIABILITATEA GENETICĂ

Eusebiu Vlad Gorduza, Ionel Sandovici, Maria Puiu, Mircea Covic

A. Sursele de variabilitate	169
1. Recombinările genetice	169
1.1. Recombinarea cromozomială	169
1.2. Recombinarea genomică	170
1.3. Recombinarea intra-genică	170
2. Mutațiile și epimutațiile	170
2.1. Mutațiile	170
2.2. Epimutațiile	171
3. Migrațiile	172
B. Mutațiile genice	172
1. Tipuri și mecanisme de producere ale mutațiilor genice	172
1.1. Substituția unui nucleotid	173
1.2. Deleții și inserții mici	176
1.3. Remanieri genice aberante	177
1.4. Mutațiile dinamice și expansiunea repetițiilor oligonucleotidice	178
1.5. Mecanisme rare	180
2. Consecințele genotipice și fenotipice ale mutațiilor genice	180
2.1. Consecințele mutațiilor asupra informației și expresiei genice	180
2.2. Efectul fenotipic al mutațiilor patogene	180
2.3. Corelații între genotip și fenotip în mutațiile genice	181
3. Cauzele și frecvența mutațiilor genice	181
3.1. Mutațiile spontane	181
3.2. Mutațiile induse	182
3.3. Frecvența mutațiilor genice	182
4. Mecanismele reparării leziunilor ADN	182
4.1. Mecanismele de reparare ale ADN nuclear	183
4.2. Repararea leziunilor la nivelul ADN mitocondrial	184
4.3. Tolerarea leziunilor ADN	185
C. Anomaliile cromozomiale	186
1. Tipurile și mecanismele de producere ale anomaliilor cromozomiale	186
1.1. Clasificarea anomaliilor cromozomiale	186
1.2. Anomaliile cromozomiale numerice	187
1.3. Anomaliile cromozomiale structurale	187
1.4. Disomiile uniparentale	195
1.5. Anomaliile cromozomiale somatice (dobândite)	196
2. Consecințele fenotipice ale anomaliilor cromozomiale	196
2.1. Consecințele anomaliilor cromozomiale neechilibrate	196
2.2. Consecințele anomaliilor cromozomiale echilibrate	197
3. Frecvența și cauzele anomaliilor cromozomiale	197
3.1. Frecvența anomaliilor cromozomiale	197
3.2. Cauzele și mecanismele de producere ale aneuploidiilor	198
3.3. Cauzele anomaliilor cromozomiale de structură	199
D. Polimorfismele genetice	200
1. Polimorfismele proteice	200
1.1. Polimorfismul sistemului de grup sangvin AB0	201
1.2. Polimorfismul sistemului de grup sangvin Rh	201
1.3. Polimorfismul alfa 1-antitripsinei	201
2. Polimorfismele ADN	201
2.1. Polimorfismele unui singur nucleotid (SNP)	202
2.2. Polimorfismele fragmentelor mai mici de 1.000 de perechi de baze	203
2.3. Polimorfismele submicroscopice	203

2.4. Polimorfismele microscopice	204
2.5. Aplicațiile practice ale polimorfismelor ADN	205
<i>Bibliografie specifică selectivă</i>	205

CAPITOLUL 8. GENETICA ȘI GENOMICA POPULAȚIILOR UMANE

Emilia Severin, Dragoș Ștefănescu, Maria Puiu, Mircea Covic

A. Frecvența genelor și genotipurilor într-o populație	207
1. Definiția și obiectivele geneticii populațiilor	207
2. Echilibrul genetic. Legea Hardy-Weinberg și frecvența alelelor	208
3. Aplicațiile medicale ale Legii Hardy-Weinberg	210
3.1. Evaluarea rentabilității unor programe de depistare a unor boli genetice	210
3.2. Obținerea unor date despre frecvența genotipică a unor boli genetice, utile pentru realizarea sfatului genetic	211
3.3. Limitările Legii Hardy-Weinberg	212
B. Factorii care influențează frecvența genică și genotipică	212
1. Uniunile (împerecherile) neîntâmplătoare	212
2. Mutatiile (variante genice)	213
3. Selecția	214
4. Migrațiile și fluxul genic	215
5. Populațiile reduse	216
6. Efectele acțiunilor disgenice și eugenice asupra frecvențelor genice	217
C. Originea și evoluția populațiilor umane	218
1. Evoluția omului	218
1.1. Originea speciei umane	219
1.2. Primii oameni arhaici	219
1.3. Originea africană recentă a omului modern	221
2. Dovezile genetice ale evoluției	223
2.1. Studii comparative ale genomului primatelor și omului	223
2.2. Studiul genetic al fosilelor omului modern (paleogenomica)	224
2.3. Studiile variantelor ADN la populațiile umane actuale	225
2.4. Co-evoluția gene-cultură	226
2.5. Omul modern mai evoluează?	226
3. „Rasele” umane	227
<i>Bibliografie specifică selectivă</i>	228

CAPITOLUL 9. GENETICA, EPIGENETICA ȘI GENOMICA BOLILOR UMANE

**Mircea Covic, Ionel Sandovici, Roxana-Georgiana Taușer, Cristina Ghiciuc,
Adela Chiriță-Emandi, Eusebiu Vlad Gorduza**

A. Interacțiunile dintre ereditate și mediu în producerea bolilor	231
1. Stările de sănătate și boală	231
2. Concepțiile despre boală	232
3. Rolul factorilor genetici și ecologici în etiologia bolilor umane	232
B. Ecogenetica și ecogenomica	233
1. Ecogenetica și ecogenomica infecțiilor	233
2. Genomica nutrițională	235
2.1. Nutrigenetica	236
2.2. Nutrigenomica	236
2.3. Nutriepigenomica	237
3. Ecogenetica chimică	237
4. Ecogenetica fizică	238
5. Farmacogenetica și farmacogenomica	239
5.1. Farmacogenetica și variabilitatea farmacocinetică	239
5.2. Farmacogenetica și variabilitatea farmacodinamică	241
5.3. Farmacogenomica	242
C. Epigenetica bolilor umane	244
1. Epimutațiile primare și bolile comune ale adultului	244
2. Un nou model patogenic în bolile comune ale adultului (BCA)	246
3. Epimutațiile secundare și bolile epigenetice	247
4. Alte modificări epigenetice în diferite boli genetice	248
D. Bolile genetice și bolile genomice	249
1. Clasificarea bolilor genetice	249
1.1. Bolile cromozomiale	249
1.2. Bolile monogenice	250

1.3. Bolile mitocondriale	250
1.4. Bolile multifactoriale	250
1.5. Bolile genomului celulelor somatice	251
2. Bolile genomice	251
3. Caracterile generale ale bolilor genetice	253
4. Impactul și consecințele bolilor genetice asupra stării de sănătate	253
<i>Bibliografie specifică selectivă</i>	254

CAPITOLUL 10. MEDICINA GENOMICĂ ȘI MEDICINA DE PRECIZIE

Mircea Covic, Ionel Sandovici, Ioana Berindan-Neagoe, Eusebiu Vlad Gorduza

A. Medicina genomică: dezvoltare, caracteristici	257
1. Nașterea și dezvoltarea medicinei genomice – principalele etape	257
1.1. Medicina moleculară	257
1.2. Proiectul Genomul Uman a inaugurat era genomicii în medicină	258
1.3. Variațiile structurale ale genomului uman – baza medicinei personalizate	259
1.4. Genomica funcțională și lumea „omică”	259
2. Caracteristicile medicinei genomice	260
B. Medicina genomică în clinică	263
1. Traseul medicinei genomice, de la cercetare la patul bolnavului	263
1.1. Elucidarea completă a structurii genomului uman	263
1.2. Înțelegerea funcțiilor genomului uman	263
1.3. Înțelegerea patogeniei bolilor	264
1.4. Progresul științei medicale	265
1.5. Îmbunătățirea practicii medicinei și creșterea eficienței asistenței medicale	265
2. Medicina genomică – bilanț aplicații clinice după 20 de ani	266
2.1. Teste genomice de diagnostic	267
2.2. Bolile comune ale adultului	267
2.3. Tratamentul bolilor umane	268
2.4. Editarea genomică – aplicații medicale, realizări și perspective	269
2.5. Medicina genomică și profilaxia bolilor	271
<i>Bibliografie specifică selectivă</i>	272

CAPITOLUL 11. CONSULTUL, TESTAREA ȘI SFATUL GENETIC

Mircea Covic, Marius Bembea, Vasilica Plăiașu, Florin Burada, Eusebiu Vlad Gorduza, Cristina Rusu

A. Consultul genetic	275
1. Definiție. Obiective	275
2. Cadrul organizatoric	275
3. Indicațiile consultului genetic	276
4. Principiile de bază ale consultului genetic	276
5. Etapele consultului genetic	276
5.1. Contactul inițial cu bolnavul	277
5.2. Anamneza personală și familială	277
5.3. Examenul clinic	280
5.4. Alte examene clinice și explorări paraclinice	282
5.5. Analiza și interpretarea datelor	282
5.6. Explorări (teste) genetice	284
5.7. Finalizarea consultului genetic	285
5.8. Comunicarea concluziilor	285
5.9. Urmărirea evoluției pacienților	287
5.10. Contactarea rudelor cu risc genetic crescut	287
B. Testarea genetică și genomică	287
1. Diagnosticul cromozomial	287
1.1. Indicațiile tehnicilor de citogenetică convențională	288
1.2. Indicațiile tehnicilor de citogenetică moleculară	289
1.3. Indicațiile analizei cromozomiale cu microrețele de ADN (cariotipul molecular)	289
1.4. Indicațiile analizei cromozomiale în bolile dobândite prin mutații somatice	290
2. Diagnosticul molecular	291
2.1. Definiție. Obiective	291
2.2. Metode directe de diagnostic molecular	291
2.3. Metode indirecte de diagnostic molecular	292
2.4. Metode ce asociază microrețele de ADN și secvențierea	292

C. Sfatul genetic și genomic	294
1. Definiție. Obiective. Circumstanțe de acordare	294
2. Principii și metodologie	295
2.1. Principii generale de acordare a sfatului genetic	295
2.2. Probleme ce vor fi puse în discuție	296
3. Riscul genetic în bolile cromozomiale	296
3.1. Sfatul genetic în anomaliile cromozomiale numerice	297
3.2. Sfatul genetic în anomaliile cromozomiale structurale echilibrate	297
3.3. Sfatul genetic în sindroamele de microdeleție	297
4. Riscul genetic în bolile monogenice	298
4.1. Sfatul genetic în bolile autozomal dominante	298
4.2. Sfatul genetic în bolile autozomal recesive	299
4.3. Sfatul genetic în bolile recesive legate de cromozomul X	299
5. Riscul genetic în bolile multifactoriale	300
6. Sfatul genomic	301
D. Serviciile de genetică clinică	302
<i>Bibliografie specifică selectivă</i>	303

CAPITOLUL 12. BOLILE CROMOZOMIALE

Eusebiu Vlad Gorduza, Monica Pânzaru, Lăcrămioara Butnariu, Cristina Rusu, Mircea Covic

A. Boli cromozomiale autozomale	306
1. Sindroame produse de trisomii autozomale	306
1.1. Sindromul Down	306
1.2. Sindromul Edwards	310
1.3. Sindromul Patau	312
2. Sindroamele cu deleții autozomale	313
2.1. Sindromul <i>cri du chat</i>	313
2.2. Sindromul Wolf-Hirschhorn	314
3. Sindroamele cu microdeleții și microduplicații cromozomiale	315
3.1. Sindromul velo-cardio-facial/DiGeorge I	316
3.2. Sindromul Prader-Willi	319
3.3. Sindromul Williams-Beuren	321
3.4. Sindromul de microdeleție 1p36	323
B. Boli cromozomiale gonozomale	323
1. Sindromul Turner	323
2. Sindromul Klinefelter	326
3. Trisomia X și alte polisomii X	328
4. Sindromul 47,XYY	328
C. Tulburările de reproducere de cauză cromozomială	329
1. Sterilitatea feminină	329
2. Sterilitatea masculină	330
3. Avorturile spontane și nou-născuții morți	332
<i>Bibliografie specifică selectivă</i>	333

CAPITOLUL 13. BOLILE MONOGENICE

Mircea Covic, Marius Bembea, Roxana Popescu, Vasilica Plăiașu, Cristina Rusu, Maria Claudia Jurca, Amelia Dobrescu, Ionel Sandovici

A. Bazele moleculare și biochimice ale bolilor monogenice	335
1. Efectele mutațiilor asupra funcției genei	335
1.1. Mutații cu pierderea funcției proteinei	336
2. Mutații cu câștig de funcție a proteinei	337
3. Relația genotip-fenotip în bolile monogenice	337
4. Clasificarea moleculară a bolilor monogenice	338
B. Bolile metabolice ereditare	339
1. Date generale	339
1.1. Mecanisme fiziopatologice	339
1.2. Principii de diagnostic, tratament și profilaxie	340
2. Boli ale metabolismului proteinelor	340
2.1. Fenilcetonuria	340
2.2. Alte aminoacidopatii	342
3. Boli ale metabolismului glucidelor	343
3.1. Galactozemia clasică	343

3.2. Intoleranța ereditară la fructoză	343
3.3. Bolile de stocaj al glicogenului	343
4. Boli de stocaj lizozomal	344
5. Boli peroxizomale	345
6. Alte boli metabolice ereditare	346
C. Bolile prin anomalii ale proteinelor de transport	346
1. Canalopatiile	347
1.1. Canalopatii cardiace frecvente	347
1.2. Fibroza chistică	347
2. Hemoglobinopatiile	350
3. Hemocromatoza ereditară clasică (tip 1)	352
D. Bolile prin anomalii ale proteinelor de structură	353
1. Distrofiile musculare	353
1.1. Distrofiile musculare Duchenne și Becker	353
2. Osteogeneza imperfectă	355
3. Sferocitoza ereditară	357
4. Sindromul Ehlers-Danlos	358
5. Sindromul Marfan	359
E. Bolile prin anomalii ale proteinelor implicate în comunicarea intercelulară și controlul dezvoltării	360
1. Boli ciliare (ciliopatii)	360
1.1. Bolile renale polichistice	361
2. Hipercolesterolemia familială	363
3. Neurofibromatoza familială de tip 1	365
4. Alte boli produse prin anomalii ale proteinelor implicate în semnalizarea intercelulară	366
4.1. Hipoacuzia neurosenzorială	366
4.2. Retinita pigmentară	366
4.3. Acondroplazia	366
4.4. Craniosinostozele	367
F. Bolile prin anomalii ale proteinelor implicate în controlul homeostaziei extracelulare	367
1. Hemofilia	367
2. Deficiența în factorul V Leiden	368
G. Boli genetice produse prin expansiunea instabilă a repetițiilor nucleotidice (mutații dinamice)	369
1. Caractere generale. Clasificare	369
2. Boala Huntington	370
3. Distrofia miotonică	371
4. Ataxiile spinocerebeloase	372
<i>Bibliografie specifică selectivă</i>	373

CAPITOLUL 14. BOLILE MITOCONDRIALE

Mircea Covic, Ionel Sandovici, Dragoș Ștefănescu

A. Structura moleculară, biogeneza și funcțiile mitocondriale	375
1. Genomul mitocondrial	375
1.1. Particularitățile ADN mitocondrial	375
1.2. Particularitățile transcriptomului mitocondrial și biogeneza proteinelor mitocondriale	377
1.3. Homoplasmia, heteroplasmia și segregarea replicativă	378
2. Biogeneza și funcțiile mitocondriilor	378
3. Dinamica mitocondrială	379
4. Mutatiile ADNmt	380
5. Transmiterea la descendenți a mutațiilor ADNmt	381
B. Principalele tipuri de boli mitocondriale	382
1. Manifestările clinice ale afecțiunilor mitocondriale	383
C. Alte consecințe ale mutațiilor ADNmt	387
1. Etiologia mitocondrială a bolilor complexe	387
2. Mutațiile ADNmt în bolile neurodegenerative	387
3. Mutațiile ADNmt și senescența	388
4. Mutațiile ADNmt în diabetul zaharat	388
5. Mutațiile ADNmt și tumorigeneza	388
6. Leziunile mitocondriale induse de medicamente	388
D. Sfatul genetic și tratamentul bolilor mitocondriale	389
1. Sfatul genetic în bolile mitocondriale	389
2. Tratamentul bolilor mitocondriale	389
<i>Bibliografie specifică selectivă</i>	390

CAPITOLUL 15. BOLILE MULTIFACTORIALE

Adrian Covic, Marius Bembea, Monica Pânzaru, Maria Claudia Jurca, Bogdan-Mircea Mihai, Mircea Covic

A. Genele de susceptibilitate și modificările epigenetice implicate în bolile multifactoriale	391
1. Identificarea genelor de susceptibilitate în bolile multifactoriale	391
2. Modificări epigenetice în bolile multifactoriale	393
B. Bolile comune ale adultului	395
1. Boala coronariană	395
2. Hipertensiunea arterială esențială	398
3. Diabetul zaharat	400
4. Obezitatea	407
5. Bolile neurodegenerative: boala Alzheimer și boala Parkinson	411
6. Psihozele majore: schizofrenia și tulburarea bipolară	415
7. Alte boli comune ale adultului	419
C. Malformațiile congenitale izolate	419
1. Malformațiile congenitale de cord	420
2. Malformațiile congenitale reno-urinare	421
3. Defectele de tub neural	422
4. Hidrocefalia	423
5. Despicăturile labiale și despicăturile palatine	423
6. Alte anomalii congenitale izolate	424
<i>Bibliografie specifică selectivă</i>	<i>425</i>

CAPITOLUL 16. GENETICA DEZVOLTĂRII ȘI ANOMALIILE CONGENITALE

Mircea Covic, Ionel Sandovici, Vasilica Plăiașu, Lavinia Caba, Monica Pânzaru,
Elena Emanuela Braha, Cristina Rusu, Diana-Laura Miclea, Marius Bembea

A. Genetica dezvoltării	427
1. Categoriile de gene implicate în controlul dezvoltării	427
1.1. Gene care codifică molecule de semnalizare paracrină și receptorii acestora	428
1.2. Gene care codifică proteine ale matricei extracelulare	428
1.3. Gene care codifică factori de transcripție	428
2. Procese majore în cadrul dezvoltării embrionare	428
2.1. Etapa embrionară precoce – dezvoltarea planului organismului	428
2.2. Etapa embrionară tardivă – organogeneza	431
3. Celulele stem	435
3.1. Celulele stem pluripotente induse (iPSC)	436
3.2. Organoizii	436
3.3. Embrionii sintetici	436
4. Rolul morții celulare programate în dezvoltare	437
4.1. Controlul genetic și desfășurarea apoptozei	437
4.2. Moartea celulară programată și patologia umană	438
5. Îmbătrânirea	439
5.1. Caracteristicile esențiale ale procesului de îmbătrânire	439
5.2. Genele longevității	442
B. Anomaliile congenitale	442
1. Clasificarea anomaliilor congenitale	442
1.1. Clasificarea patogenică	443
1.2. Clasificarea clinică	444
1.3. Clasificarea anomaliilor congenitale după gravitate	445
2. Cauzele anomaliilor congenitale	445
2.1. Cauzele genetice	445
2.2. Cauzele negenetice	446
3. Conduita practică în diagnosticul anomaliilor congenitale	449
4. Profilaxia anomaliilor congenitale	450
C. Sexualizarea normală și patologică	450
1. Embriologia aparatului genital	451
1.1. Determinismul sexual: formarea gonadelor	451
1.2. Diferențierea sexuală	452
2. Controlul genetic și hormonal al sexualizării	454
2.1. Reglarea genetică a dezvoltării gonadelor	454
2.2. Controlul diferențierii sexuale	455
3. Tulburările de dezvoltare sexuală	456
3.1. Tulburări de dezvoltare sexuală asociate anomaliilor cromozomilor sexuali	457

3.2. Tulburări de dezvoltare sexuală la pacienții 46,XY	457
3.3. Tulburări de dezvoltare sexuală la pacienții 46,XX	460
4. Conduita practică în tulburările de sexualizare	462
D. Anomalii în mărimea (statura) și proporțiile corpului	463
1. Talia mică/hipostatura patologică	464
2. Talia înaltă/creșterea excesivă patologică	465
3. Evaluarea pacientului cu anomalii staturale	465
<i>Bibliografie specifică selectivă</i>	466

CAPITOLUL 17. TULBURĂRILE DE NEURODEZVOLTARE. AUTISMUL. TULBURĂRILE DE COMPORTAMENT

Cristina Rusu, Diana-Laura Miclea, Mircea Covic

A. Dizabilitatea intelectuală	469
1. Date generale: definiție, clasificare, prevalență	470
2. Etiopatogenia dizabilității intelectuale	470
2.1. Cauzele genetice de dizabilitate intelectuală	471
2.2. Patogenia dizabilității intelectuale	473
3. Dizabilitatea intelectuală legată de X (DILX)	473
3.1. DILX – prevalență, forme clinice, gene	473
3.2. Sindromul X fragil	476
4. Evaluarea diagnostică a dizabilității intelectuale	478
4.1. Evaluarea clinică	479
5. Sfatul genetic în dizabilitatea intelectuală	481
B. Tulburările spectrului autistic	481
1. Definiție și clasificare	481
2. Prevalență	482
3. Etiologie	482
4. Patogenie	483
5. Diagnosticul TSA	483
6. Soluții terapeutice posibile	484
7. Prognosticul pacienților cu TSA	484
C. Tulburările de comportament	484
1. Studiile clasice de analiză genetică a caracterelor comportamentale	485
2. Identificarea unor gene specifice în diferite tipuri de comportament	486
3. Factori epigenetici implicați în tulburările de comportament	488
4. Agresivitatea și comportamentul antisocial	488
5. Dependența de substanțe	489
<i>Bibliografie specifică selectivă</i>	491

CAPITOLUL 18. GENETICA SISTEMULUI IMUN

Petru Cianga, Corina Maria Cianga, Mircea Covic

A. Generalități despre sistemul imun	493
B. Mecanismele genetice care stau la baza generării diversității imunoglobulinelor	494
1. Formarea lanțurilor imunoglobulinelor	496
2. Factori care contribuie la generarea diversității imunoglobulinelor	499
3. Asocierea genei constante, comutarea de clasă și secreția de anticorpi	501
C. Mecanismele genetice care stau la baza generării diversității TCR	502
D. Complexul major de histocompatibilitate	505
1. Genele MHC	505
2. Proprietățile și funcțiile sistemului HLA	508
3. Sistemul HLA și asocierea cu diverse afecțiuni	509
4. Sistemul HLA și transplantul de organe	510
E. Imunodeficiențele ereditare	510
<i>Bibliografie specifică selectivă</i>	513

CAPITOLUL 19. GENETICA ȘI GENOMICA BOLII CANCEROASE

Ionel Sandovici, Mihai Vasile Marinca, Dragoș Ștefănescu, Mircea Covic

A. Aspecte generale despre boala cancerosă	516
1. Incidența și prevalența cancerului	516
2. Etiologia cancerului	516
3. Gene ale cancerului	517
4. Teorii ale originii cancerului	518

B. Gene implicate în dezvoltarea cancerului	519
1. Oncogenele	520
2. Genele supresor tumorale	521
3. Genele de stabilitate	522
4. Alte gene codante implicate în cancer	522
5. Genele ARN necodant	523
6. Mutații ale ADN mitocondrial în cancer	523
C. Dereglări epigenetice în cancer	524
1. Tulburări ale metilării ADN	524
1.1. Hipometilarea ADN în cancer	524
1.2. Hipermetilarea ADN în cancer	524
1.3. Mutații ale citozinelor metilate	524
2. Anomalii ale histonelor și organizării tridimensionale a cromatinei	524
2.1. Anomalii ale modificărilor post-tranlaționale ale histonelor	525
2.2. Anomalii ale organizării tridimensionale a cromatinei	525
3. Anomalii ale poziției nucleozomilor	525
4. Interacțiuni între epigenom și genom	525
D. Anomalii citogenetice în cancer	526
1. Anomalii cromozomiale numerice	526
2. Anomalii cromozomiale echilibrate	526
3. Anomalii cromozomiale structurale neechilibrate	527
E. Predispoziția genetică la cancer	528
1. Sindroamele de cancer ereditar	528
1.1. Cancerul de sân și de ovar ereditar	529
1.2. Sindroamele de cancer colo-rectal ereditare	530
1.3. Neoplaziile endocrine multiple	532
1.4. Neurofibromatoza familială	533
1.5. Retinoblastomul familial	535
1.6. Sindromul Li-Fraumeni	535
2. Cancerele familiale	536
3. Cancere cu predispoziție genetică fără istoric familial	536
F. Caracteristicile fenotipice distinctive și evoluția multistadială ale celulelor canceroase	536
1. Caracterele fenotipice distinctive ale celulelor canceroase	537
1.1. Semnalizarea proliferativă permanentă	537
1.2. Insensibilitatea la semnalele antiproliferative	538
1.3. Rezistența la mecanismele morții celulare programate	539
1.4. Imortalizarea celulelor tumorale (potențial replicativ nelimitat)	539
1.5. Inducția și stimularea angiogenezei tumorale	540
1.6. Invazia tisulară și metastazarea	540
1.7. Instabilitatea genomică și mutațiile	540
1.8. Inflamația tumorală	541
1.9. Reprogramarea metabolismului energetic	541
1.10. Evitarea distrugerii imune	541
1.11. Deblocarea plasticității fenotipice	541
1.12. Reprogramarea epigenetică non-mutațională	542
1.13. Polimorfismul microbiomului	542
1.14. Senescența celulară	542
2. Evoluția multistadială a cancerelor	543
3. Metastazarea	543
3.1. Mobilitatea și invazia	544
3.2. Modularea micromediului	544
3.3. Plasticitatea	544
3.4. Colonizarea	545
G. Oncogenomica: de la cercetare la aplicații clinice	545
1. Spectrul mutațiilor tumorale	545
1.1. Distribuția mutațiilor conductor	545
1.2. Semnăturile genetice ale cancerelor umane	546
1.3. Vârsta mutațiilor tumorale	546
1.4. Mecanismele de menținere ale telomerelor în cancer	546
1.5. Mutațiile ADNmt în cancer	546
1.6. Mutațiile ARNinc în cancer	546
1.7. Rolul retrotranspozoniilor în cancer	546
1.8. Integrarea virală în cancer	547

2. Alterări ale transcriptomului în cancer	547
2.1. Bazele genomice ale alterărilor ARN în cancer	547
2.2. Impactul variațiilor structurale asociate cancerului asupra expresiei genelor	547
3. Profilul proteogenomic al cancerului	547
4. Eterogenitatea genetică și non-genetică intratumorală	548
5. Aplicațiile clinice ale oncogenomicii	548
5.1. Biopsia lichidă	548
5.2. Metode de terapie care țintesc telomerele	549
5.3. Metode de terapie care țintesc căile de reparare a leziunilor ADN	550
5.4. Metode de imunoterapie prin manipularea limfocitelor T	550
5.5. Vaccinuri terapeutice în cancer	551
5.6. Terapia cu virusuri oncolitice	552
5.7. Terapia țintită în cancer	552
5.8. Profilaxia și depistarea precoce a cancerului	554
<i>Bibliografie specifică selectivă</i>	555

CAPITOLUL 20. PROFILAXIA BOLILOR GENETICE

Eusebiu Vlad Gorduza, Lavinia Caba, Florin Burada, Dragoș Ștefănescu, Mircea Covic

A. Principalele direcții de profilaxie a bolilor genetice	557
B. Screeningul bolilor genetice	558
1. Principii de screening populațional	558
1.1. Criterii de screening	558
1.2. Tipuri de screening genetic populațional	559
1.3. Serviciile de screening genetic	559
1.4. Probleme etice asociate screeningului populațional	560
2. Screeningul genetic prenatal	560
2.1. Screeningul prenatal al defectelor de tub neural deschise	560
2.2. Screeningul biochimic prenatal al aneuploidiilor	561
2.3. Screeningul prenatal al aneuploidiilor prin dozarea ADN fetal circulant în sângele matern	563
3. Screeningul neonatal	564
3.1. Screeningul neonatal pentru fenilcetonurie	564
3.2. Screeningul neonatal pentru hipotiroidismul congenital	565
3.3. Screeningul neonatal pentru fibroza chistică	565
4. Screeningul populațional al heterozigoților	565
5. Screeningul genetic familial	566
5.1. Diagnosticul presimptomatic	567
5.2. Registrele genetice	567
C. Diagnosticul prenatal	568
1. Indicațiile diagnosticului prenatal	568
2. Tehnici de diagnostic prenatal	569
2.1. Metode care nu presupun prelevarea de celule fetale	569
2.2. Metode care presupun prelevarea de celule fetale	571
2.3. Tehnici de analiză citogenetică	572
2.4. Tehnici de analiză moleculară	575
2.5. Determinări biochimice pentru boli metabolice	575
3. Tehnici speciale de diagnostic prenatal	575
3.1. Testarea genetică preimplantatorie	575
3.2. Analiza celulelor fetale din sângele matern	577
4. Avantajele DPN	577
<i>Bibliografie specifică selectivă</i>	578

CAPITOLUL 21. ABORDĂRI GENETICE ÎN TRATAMENTUL BOLILOR UMANE

Ionel Sandovici, Emilia Severin, Dragoș Ștefănescu, Mircea Covic

A. Strategii genetice de terapie a bolilor umane	581
1. Prezentare generală a strategiilor de terapie genetică a bolilor umane	581
2. Tehnologii genetice de producere a unor noi medicamente	582
3. Producerea de proteine recombinante terapeutice	583
4. Producerea prin inginerie genetică de anticorpi monoclonali și aptameri cu potențial terapeutic	584
5. Producerea de noi vaccinuri prin inginerie genetică	585
6. Terapia celulară de înlocuire	586
7. Tehnologii de editare a genomului	587
8. Terapia cu acizi nucleici sau terapia genică	588

B. Terapia bolilor monogenice	592
1. Metode de tratament care acționează la nivelul fenotipului	592
2. Tratamentul tulburărilor metabolice sau biochimice asociate bolilor monogenice	592
2.1. Reducerea substratului	592
2.2. Devierea metabolică	593
2.3. Terapia de înlocuire a produsului deficitar	593
2.4. Terapia de înlocuire a proteinei/enzimei deficitare	593
3. Metode de tratament care acționează la nivelul proteinei mutante	593
4. Metode de tratament bazate pe modularea expresiei genice	594
5. Terapia celulară	594
6. Terapia genică	595
<i>Bibliografie specifică selectivă</i>	598

CAPITOLUL 22. PROBLEME ȘI DILEME ETICE ÎN GENETICA MEDICALĂ

Cristina Gavrilovici, Liviu Oprea, Mircea Covic

A. Aplicarea principiilor generale ale bioeticii în genetică	602
1. Respectarea autonomiei persoanei	602
2. „A nu face rău” și datoria de a face bine	603
3. Respectarea confidențialității	603
4. Respectarea dreptății și echității	604
B. Probleme etice specifice geneticii medicale	604
1. Sfatul genetic	604
1.1. Non-directivismul în consilierea genetică	605
1.2. Principii generale de comunicare	606
1.3. Aspecte particulare din consilierea genetică	606
2. Aspecte etice ale testării genetice diagnostice	607
2.1. Normele etice generale privind testarea genetică	607
2.2. Consimțământul informat	608
2.3. Diagnosticul prenatal invaziv	609
2.4. Testarea prenatală non-invazivă	610
2.5. Aspecte etice ale diagnosticului genetic preimplantator	611
2.6. Testarea presimptomatică și testarea predictivă	611
3. Screeningul genetic	614
3.1. Cadru general	614
3.2. Screeningul prenatal	615
3.3. Screeningul neonatal	616
3.4. Screeningul purtătorilor sănătoși	616
4. Aspecte etice ale terapiei genice	617
5. Alte activități de genetică medicală	617
C. Reflecții bioetice asupra omului și umanității	618
1. Protecția vieții, corpului și speciei umane	618
2. Eugenia	618
D. Obligațiile etice ale medicilor confrunțați cu pacienți cu boli genetice	619
Concluzii	620
<i>Bibliografie specifică selectivă</i>	620
<i>Bibliografie generală</i>	623
<i>Index general</i>	627

1.5. Anomaliile cromozomiale somatice (dobândite)

Anomaliile cromozomiale somatice sau dobândite sunt produse în celulele somatice, după naștere, sub acțiunea unor agenți mutageni (substanțe chimice sau radiații ionizante, care rup cromozomii), în anumite sindroame de instabilitate cromozomială (sindromul Bloom, anemia Fanconi, ataxia-telangiectazia, sindromul Nijmegen, sindromul ICF, sindromul Roberts, *Xeroderma pigmentosum*), ori în cancer.

Celulele maligne pot prezenta diferite anomalii cromozomiale ce nu există în țesuturile neimplicate în procesul tumoral. Anomaliile cromozomiale în tumori și leucemii se pot clasifica în anomalii clonale (care au adesea un caracter neîntâmplător) și anomalii secundare (vezi capitolul 19).

2. Consecințele fenotipice ale anomaliilor cromozomiale

În funcție de consecințele fenotipice, anomaliile cromozomiale constituționale se împart în:

- *anomalii neechilibrate* – în care se produce o pierdere sau un câștig de material cromozomial, și fenotipul este anormal; în această categorie se încadrează toate anomaliile numerice și anomaliile de structură neechilibrate (delețiile, cromozomii inelari, duplicațiile, izocromozomii), în care se produc trisomii sau monosomii parțiale;
- *anomalii echilibrate* (translocațiile reciproce echilibrate, inversiile și inserțiile) – fără modificări cantitative de material genetic și cu fenotip normal; excepție fac anomaliile structurale în care punctele de ruptură afectează structura unor gene sau se însoțesc de microdeleții sau microduplicații oligonucleotidice, precum și disomiile uniparentale (vezi mai sus).

2.1. Consecințele anomaliilor cromozomiale neechilibrate

Anomaliile cromozomiale de număr sau de structură neechilibrate sunt modificări cantitative ale materialului genetic (anomalii de dozaj genic), întrucât informația genetică din cromozomii supranumerari sau modificate structural este calitativ normală. Pentru aceasta pledează faptul că indivizii fertili cu anomalii cromozomiale numerice (de exemplu, femeile cu trisomie 21 sau cu trisomie X) pot avea descendenți normali. Fenotipul anormal este, în principiu, consecința unui dezechilibru genomic cantitativ.

Dezechilibrul genetic, indiferent de tip, determină o serie de „semne comune”: tulburări de creștere prenatală și postnatală, dismorfie facială și frecvent anomalii congenitale majore multiple, displazii, dermatoglife anormale, alterări ale structurii și funcției SNC (dizabilitate intelectuală), tulburări ale funcției gonadale. Cunoașterea lor poate orienta un diagnostic spre categoria de **boli cromozomiale**.

Gravitatea afectării fenotipice depinde de mai mulți factori.

(1) Mărimea dezechilibrului genetic

Poliploidiiile, trisomiile cromozomilor mari, monosomiile autozomale și monosomia Y sunt letale, iar gravitatea trisomiilor autozomale viabile este proporțională cu mărimea cromozomului ($tri\ 13 > 18 > 21$).

(2) Tipul de anomalie

- Monosomiile sunt mai grave decât trisomiile și sunt letale pentru toți autozomii, precum și în cazul majorității monosomiilor X (unii autori consideră că cele mai multe dintre pacientele cu cariotip 45,X sunt în realitate mozaic 46,XX/45,X, linia normală lipsind în culturile de limfocite).
- Aneuploidiiile cromozomilor sexuali sunt mai puțin grave decât cele autozomale, datorită inactivării parțiale a cromozomilor X suplimentari sau a numărului redus de gene al cromozomului Y.

(3) Conținutul genic și cantitatea de eucromatină/heterocromatină a cromozomului implicat

În acest context, trisomia 21 este mai puțin gravă decât trisomia 22 – ambii cromozomi fiind apropiați ca mărime – precum și semnele specifice și gravitatea diferită a unor trisomii parțiale pentru segmente identice ca dimensiune. Anomaliile ce interesează benzile R (pozitive), ce conțin multă eucromatină, sunt mai grave decât cele ce interesează benzile G (pozitive), bogate în heterocromatină.

(4) Numărul celulelor afectate

Aneuploidiiile omogene sunt mai grave decât cele reprezentate de mozaicuri de celule anormale și normale. Pe de altă parte, efectele fenotipice ale mozaicurilor cromozomiale depind de:

- momentul ontogenetic în care se produc (aparitia precoce este corelată cu o gravitate mai mare, mozaicismul putând afecta un număr mai mare de țesuturi sau organe);
- distribuția clonelor în diferite țesuturi (vezi mozaicism limitat la placentă; mozaicurile germinale sau clonele celulare ce produc cancer);
- tipul cromozomului implicat (mozaicurile gonozomale sunt mai puțin grave decât cele autozomale).

2.2. Consecințele anomaliilor cromozomiale echilibrate

Cu câteva excepții²³, anomaliile cromozomiale echilibrate – translocațiile reciproce, inversiile și inserțiile – determină un *fenotip normal*. Ele pot avea însă *consecințe reproductive serioase*²⁴ (vezi și subcapitolul 11.C):

- *blocarea gametogenezei* datorită sinapsei anormale între cromozomii omologi, determinată de prezența anomaliilor structurale;
- *producerea de gameți anormali* (figurile 7.16, 7.18 și 7.19) care, după fecundare, determină formarea de embrioni cu monosomii și/sau trisomii parțiale (complete în cazul translocațiilor Robertsoniene); frecvent, dezechilibrul cromozomial este important, embrionii fiind eliminați ca avorturi spontane.

3. Frecvența și cauzele anomaliilor cromozomiale

3.1. Frecvența anomaliilor cromozomiale

Estimările incidenței anomaliilor cromozomiale, efectuate pe diferite categorii de celule, vârste și fenotipuri umane – de la gameți și embrioni, la nou-născuți și adulți cu diferite tulburări – au fost dependente de loturile și tehnicile utilizate. Primele evaluări ale incidenței anomaliilor cromozomiale la nou-născuții vii indicau un procent de circa 0,3%. Ulterior, analiza embrionilor din avorturile spontane a evidențiat că >35% prezintă anomalii cromozomiale. Aceste date subliniau clar că *anomaliile cromozomiale reprezintă cauză principală a avorturilor și anomaliilor congenitale la om*. Dezvoltarea tehnologiilor de reproducere asistată, precum și analiza cu microrețele au confirmat proporția semnificativă, de 30-60%, a anomaliilor cromozomiale la embrioni în stadiul preimplantator (tabelul 7.3). Dacă la acestea se adaugă faptul că 50% din avorturile spontane precoce și 8-9% din nou-născuții morți prezintă o anomalie cromozomială, putem afirma că *in utero* are loc o puternică selecție naturală față de sarcinile aneuploide.

Estimările actuale privind incidența anomaliilor cromozomiale (cariotip cu marcaj) la nou-născuții vii oscilează între 0,6% și 0,92% dar, foarte probabil **frecvența reală este >1%**, în condițiile în care nu sunt incluse microdelețiile/microduplicațiile, iar

numai sindromul velocardiofacial (del 22q11) are o frecvență de circa 1:2.000 nou-născuți.

Anomaliile cromozomiale echilibrate la nou-născuții vii reprezintă $\sim \frac{1}{3} \rightarrow \frac{2}{3}$ din toate anomaliile, cu o prevalență de $\sim 1:500 \rightarrow 1:200$ nn, explicând ponderea crescută a tulburărilor de reproducere de origine cromozomială la adulți (4-6% dintre cuplurile sterile sau cu avorturi spontane repetate au o anomalie cromozomială echilibrată).

Studii comparative au stabilit că *rata anomaliilor cromozomiale la nou-născuții vii este mai mare (de circa 10 ori) decât la alte mamifere*. Nu există explicații clare pentru această situație; poate că frecvența lor ridicată la om reprezintă *prețul pe care îl plătim pentru ceea ce am ajuns*, pentru evoluția noastră la *Homo sapiens*, evoluție care a generat anumite particularități structurale și funcționale ale genomului uman, care favorizează producerea anomaliilor cromozomiale.

Tabelul 7.3. Frecvențele anomaliilor cromozomiale la diferite categorii fenotipice

Categorii fenotipice	Frecvență (%)
Spermatozoizi (bărbați normali)*	4-5
Ovule/globule polare (femei normale)*	30-70
Embrioni în stadiul preimplantator*	30-60
Sarcini recunoscute clinic (5-28 spt)	≥ 10
Avorturi spontane*	
sporadice	
precoce (< 12 spt)	50
trimestrul II	33
recurente (≥ 2)	39
Nou-născuți morți (≥ 28 spt)*	8-9
Nou-născuți vii*	0,6-1
Decese neonatale și la sugari	5-7
Copii cu malformații congenitale	4-8
Dizabilități intelectuale (QI ≤ 50)* (excluzând sdr. X fragil)	10-35
Bărbați cu defecte de diferențiere sexuală	~ 25
Femei cu tulburări de dezvoltare pubertară	~ 27
Sterilitate feminină*	15
Sterilitate masculină*	5-15
Cupluri cu ≥ 2 avorturi spontane	4-6

* La categoriile marcate cu asterisc (*) s-au folosit metode moderne de citogenetică (marcaj în benzi/microrețele)

Surse: Nussbaum, McInnes, Willard (2016); Cummings (2014), Merel van der Berg *et al.* (2012); Nagaoka, Hassold, Hunt (2012); Gardner, Southerland, Schaffer (2012), Reddy *et al.* (2012), Turpenny & Ellard (2012), Templado *et al.* (2011), Hsu (1998).

23. Atunci când punctele de ruptură alterează secvențe codante.

24. În populația generală, în medie 1/350 indivizi sănătoși are o anomalie cromozomială echilibrată ce poate genera tulburări majore de reproducere.

3.2. Cauzele și mecanismele de producere ale aneuploidiilor

Cauzele aneuploidiilor, produse prin erori de distribuție în meioză sau mitoză, sunt încă neelucidate.

a) Nedisjunctia (ND) reprezintă o eroare de segregare a cromozomilor în anafaza meiozei (M I sau M II) sau mitozei.

- În **nedisjunctia meiotică** se produc *gameți anormali* – cu 24 de cromozomi (disomici) sau cu 22 de cromozomi (nulisomici) – care, după fecundarea cu un gamet normal, formează zigoti trisomici sau monosomici. Nedisjunctia meiotică se produce mai ales în ovogeneză, în special în meioza I. Sunt totuși situații în care eroarea meiotică paternă este certă (de exemplu, trisomia XYY) sau relativ frecventă (70% în monosomia 45,X; 50% în trisomia XXY).
- În **nedisjunctia mitotică** se formează (în diferite momente ale dezvoltării) *clone celulare aneuploide*, ce vor evolua alături de celulele normale, formând un **mozaic** cromozomial.

Nedisjunctiile meiotică și mitotică sunt fenomene frecvente și au consecințe importante; peste 10% din sarcinile recunoscute clinic prezintă trisomii sau monosomii (majoritatea fiind neviabile, cu eliminare prenatală), astfel că numai 0,6-1% din nou-născuții vii au o anomalie cromozomială.

În plus, *riscul nedisjunctiei crește odată cu creșterea vârstei reproductive materne*, mai ales după 35 de ani. Studiile „clasice” au evidențiat acest fenomen în trisomii (în special trisomia 21), stabilind că la gravidele de 20 de ani riscul nașterii unui copil cu sindrom Down este de 1:1.560; acesta crește la 1:375 la 35 de ani și la 1:25 peste 45 de ani. Date recente indică că riscul de aneuploidie în sarcinile recunoscute clinic crește de la 2-3% la femeile de 20 de ani la ≥30% la femeile de 40 de ani.

Toate aceste date ridică firesc trei întrebări corelate: (1) de ce ND se produce mai frecvent în ovogeneză? (2) care sunt mecanismele și cauzele ND? (3) care sunt explicațiile creșterii frecvenței ND odată cu creșterea vârstei materne?

(1) La prima întrebare răspunsul ar putea fi, aparent, simplu: particularitățile meiozei la femeie (vezi subcapitolul 6.C.1.2) care începe în viața intrauterină și este discontinuă, ovocitele așteptând în dictioten 10-50 de ani pentru a-și finaliza meioza, după ovulație. Totuși, erorile de segregare cromozomială se pot produce în toate etapele de dezvoltare ale ovocitelor:

- în ovarul fetal, în timpul proliferării mitotice a ovogoniilor sau în stadiul precoce de profază a meiozei I;

- în ovocitele oprite în dictioten;
- în stadiul final al maturării ovocitelor, după ovulație, când se reia meioza I. Deci există foarte probabil *cauze multiple și diferite tipuri de ND*.

(2) Mecanismele ND sunt variate. Studiile de genetică moleculară au permis identificarea a trei posibile mecanisme responsabile de nedisjunctia corelată cu vârsta maternă:

- *alterarea recombinării meiotice prin sinapsa prelungită* între cromozomii omologi în meioza I, ce persistă în anafază și perturbă separarea cromatidelor surori determinând migrarea ambelor cromatide spre același pol al fusului de diviziune;
- *separarea precoce a cromatidelor surori* (în meioza II) generată de reducerea ratei recombinărilor intra-cromozomiale sau, mai probabil, datorită perturbării mecanismului de control al degradării coezinei centromerice;
- *anomalii ale fusului de diviziune*.

Identificarea proteinelor și mecanismelor moleculare ce intervin în cele trei evenimente ale profazei I (împerecherea, sinapsa, recombinarea), precum și în segregare, ar putea clarifica mecanismele nedisjunctiei meiotice și, poate, pe această bază, ar putea preveni consecințele ei majore.

(3) Vârsta maternă crescută afectează diferit cele trei mecanisme menționate mai sus; perioada lungă de blocare în dictioten a meiozei (10-50 de ani) („ovulele au vârsta femeii”) afectează foarte probabil „mașinăria meiotică” printr-un mecanism încă în mare parte necunoscut.

Nedisjunctia este influențată, foarte probabil, și de alte cauze decât vârsta maternă reproductivă avansată, deoarece numai 25% dintre cazurile de sindrom Down sunt născute de femei de peste 35 de ani. Posibilitatea ca aneuploidiile umane să fie induse de factori de mediu (infecții virale, radiații, medicamente, hormoni, contraceptive, cafea sau fumat, reducerea frecvenței raporturilor sexuale etc.) a fost sugerată de diferite studii, dar nu a fost confirmată. Recent, studiile experimentale și datele obținute prin reproducere umană asistată (cu rate mai mari de aneuploidii) au adus dovezi privind rolul posibil al dereglărilor endocrine produse de unele substanțe chimice (de exemplu, bisfenolul A, din unele materiale plastice), precum și de hormoni exogeni (folosiți pentru stimularea ovariană) care ar putea crește rata aneuploidiilor.

b) Întârzierea anafazică este un accident, ce se poate produce în anafazele ambelor meioze (mai frecvent în anafaza II) și constă în blocarea migrării sau reducerea vitezei de migrare a unui cromozom (cromatidă), urmată de excluderea lui (ei) din nucleu

în momentul reformării membranei nucleare și formarea unui micronucleu. Acest accident de segregare determină formarea de gameți nulisomici care, prin fertilizare cu gameți normali, vor produce zigoti cu monosomie.

c) Instabilitatea mitotică a primelor diviziuni ale zigotului pare a fi cauza principală a dezechilibrelor cromozomiale ce determină avorturile spontane precoce și mozaicismele placentare. Prezența de celule aneuploide într-un embrion de numai câteva celule poate avea un efect perturbator important asupra dezvoltării embrionare, ducând fie la eșecul implantării, fie la letalitate embrionară.

d) Anomaliile atașării cromozomilor la fibrele fusului de diviziune (atașarea merotelică) reprezintă o cauză de aneuploidie, în special pentru celulele în cultură. Atașarea merotelică este reprezentată de atașarea unui singur kinetocor la fibre ale fusului de diviziune provenind de la cei doi poli, situație care, în mod normal, este corectată înaintea intrării în anafază. Dacă acest tip de atașare persistă (datorită defecțelor punctului de control al fusului de diviziune) se produc perturbări în migrarea cromatidei: fie prin nedisjunctie, fie prin întârziere anafazică.

e) Pierderea parțială a funcției punctului de control al fusului de diviziune este o altă cauză ce poate genera anomalii cromozomiale numerice. Acest punct de control, a cărei funcție este reglată de un complex proteic, împiedică intrarea în anafază atât timp cât atașarea corectă a cromozomilor la fibrele fusului de diviziune nu a fost realizată și o tensiune mecanică nu este exercitată la nivelul centromerilor. Pierderea completă a funcției acestui punct de control este letală, însă celulele cu inactivare parțială sunt viabile și prezintă, în unele cazuri, o predispoziție la transformarea tumorală.

3.3. Cauzele anomaliilor cromozomiale de structură

Cauzele anomaliilor cromozomiale de structură par, la prima vedere, mai clare, deoarece mecanismul lor clasic de producere implică *ruperea* cromozomilor și *reunirea anormală* a capetelor cromozomilor ruși. Această simplitate este numai aparentă, deoarece producerea anomaliilor cromozomiale de structură necesită acțiunea sinergică a patru categorii de factori: • proximitatea spațială a regiunilor implicate în rearanjarea cromozomială; • producerea de rupturi ale moleculelor de ADN • recombinarea sau repararea inadecvată a rupturilor ADN; • caracteristici particulare ale anumitor secvențe de ADN sau ale cromatinei. În aceste condiții, structura particulară a genomului

uman pare a fi sursa principală a erorilor de recombinare sau reparare și deci a anomaliilor structurale.

a) Proximitatea spațială (în nucleu) a regiunilor cromozomiale implicate în apariția anomaliilor de structură, în special în cazul anomaliilor recurente, este esențială, procesul de reparare utilizând capetele libere de ADN, situate unul în apropierea celuilalt. Astfel, translocațiile reciproce se produc mai frecvent între cromozomii 4, 13 și 18 sau 11 și 22 care tind să ocupe anumite teritorii la periferia nucleului.

b) Producerea de rupturi ale moleculelor de ADN este determinată de stresul celular, indus de agenți genotoxici, factori oxidanți sau mecanismele replicative sau transcripționale.

Agenții genotoxici (agenți clastogeni), cum sunt radiațiile ionizante sau unele substanțe chimice, sunt agenți ce produc rupturi dublu catenare ale moleculei de ADN. *Stresul oxidativ* este determinat de un dezechilibru între producerea și degradarea de specii reactive de oxigen (ROS – *Reactive Oxygen Species*). În fiecare zi, aproximativ 2×10^4 alterări ale moleculelor de ADN sunt produse în fiecare celulă prin acest mecanism. *Stresul replicativ*, reprezentat de anomaliile replicării ADN, ce determină diminuarea vitezei de replicare, blocarea sau colapsul furcii de replicare, poate fi determinat de depleția unui precursor nucleotidic, absența unor enzime necesare replicării sau de prezența unor secvențe particulare ale ADN ce modifică structura secundară a moleculei de ADN. *Procesul de transcripție* poate induce rupturi bicatenare la nivelul promotorilor genelor, ca în cazul genelor a căror transcripție este indusă de hormonii estrogeni sau androgeni.

c) Recombinarea sau repararea inadecvată a rupturilor dublu catenare ale moleculelor de ADN poate fi explicată prin anomalii ale unuia din următoarele mecanisme: recombinarea neomoloagă (NHEJ – *NonHomologous End Joining*), recombinarea omoloagă alicică sau nonalicică sau activarea inadecvată a enzimelor sau complexelor proteice implicate în mod normal în generarea de rearanjări genomice (de exemplu, complexul proteic RAG, *Recombination Activating Gene*).

d) Particularitățile secvenței ADN sau caracteristicile cromatinei din anumite regiuni cromozomiale, cum sunt prezența de structuri non B ale ADN (ADN-Z, ADN triplu-helix sau structuri cruciforme), prezența dinucleotidelor CpG sau elementelor repetitive (secvențe *Alu*, LINE, transpozoni) și modificările epigenetice ale cromatinei ce favorizează acțiunea factorilor generatori de rupturi dublu catenare, pot participa la apariția rupturilor dublu catenare ale ADN.

e) **Cromoanageneza** este fenomenul de „creare a noi cromozomi” cu structură foarte complexă prin producerea, în unul sau mai mulți cromozomi, a numeroase rupturi dublu catenare (vezi capitolul 19.D).

Cromoanageneza implică două procese: **chromotripsia** (*chromotripsis*) sau generarea de multiple fragmente prin ruperea cromozomului, și **chromoanageneza** (*chromoanageneza*), reconstituirea unui cromozom cu structură anormală prin reunirea, într-o ordine aleatorie, a fragmentelor generate anterior.

Cromotripsia apare la cromozomii în întârziere anafazică, ca urmare a acțiunii nucleazelor. Cromoanageneza duce la o reconstituire imperfectă a cromozomului, unele fragmente fiind pierdute (deleții parțiale), iar celelalte fiind aranjate în mod aleatoriu (în special inversii și translocații, dacă sunt implicați mai mulți cromozomi, mai rar duplicații).

Această reorganizare genomică masivă poate fi observată, atât în cancere, cât și în cazul anomaliilor cromozomice constituționale.

D. Polimorfismele genetice

Secvența genomului uman este identică la 99,9% dintre oameni, iar diferența de 0,1% este reprezentată de *variații individuale de secvență și structură a genomului*, situate într-o anumită poziție (*locus*) din cromozomi, care au rezultat în urma unor mutații. Aceste *variante genetice normale*, fără modificări fenotipice, determină *individualitate genetică* care face ca fiecare om să aibă o secvență unică a genomului; există de asemenea diferențe semnificative între diferite populații.

Când anumite variante genetice – alele – sunt frecvente și se găsesc la mai mult de 1% din populația generală, atunci ele se constituie ca **polimorfisme genetice**. Variantele cu o frecvență populațională mai mare de 5% se numesc *variante comune*. În contrast, alelele cu o frecvență cuprinsă între 1-5% sunt numite, convențional, *variante cu frecvență mică*, iar cele cu o frecvență mai mică de 1%, *variante rare*. Termenul de variantă a fost folosit pentru a indica absența modificărilor patogene, deși variantele și mutațiile sunt generate prin mecanisme comune. În prezent, cei doi termeni (care reprezintă forme alternative ale ADN) – variantă și mutație – sunt reuniți în denumirea largă de **variante genetice** („variom”).

Variantele genetice generează *diversitatea fenotipică*, a indivizilor și populațiilor, observată la specia umană. Ele au asigurat *substratul molecular al evoluției*, explicând diversitatea caracterelor fenotipice multifactoriale, cauza unor fenotipuri patologice sau susceptibilitatea/rezistența la boli.

Variațiile genetice pot fi localizate oriunde în genom, atât în interiorul genelor, cât și în regiunile intergenice. Inițial, polimorfismele genetice au fost identificate, indirect, la nivelul genelor ce codifică proteine prin studiul variațiilor existente la nivelul acestora. Totuși, majoritatea polimorfismelor genetice sunt însă *silențioase fenotipic*, iar amploarea fenomenului a fost evaluată doar prin compararea secvențelor nucleotidice provenind de la indivizi diferiți. Astfel, secvențierea a sute de genomuri personale

provenind de la indivizi cu origine etnică diferită au permis studiul pe scară largă al variațiilor genetice și, implicit, al polimorfismelor genetice.

1. Polimorfismele proteice

Primele polimorfisme au fost identificate la începutul secolului trecut prin analiza antigenelor de grup sangvin din sistemele AB0 și Rh. Ulterior au fost evidențiate și alte polimorfisme antigenice în sisteme mai rare de grup sangvin (MNSs, Lutheran, Lewis, Xg etc.) și, mai recent, în sistemul HLA, considerat cel mai polimorfic sistem genetic uman (vezi capitolul 17).

Prin studiul mobilității electroforetice, al activității enzimatică și al diferitelor proprietăți fizico-chimice, s-a evidențiat polimorfismul unor *proteine serice* (haptoglobina, transferina, alfa-1-antitripsina, imunoglobulinele, ceruloplasmina etc.), al unor *enzime eritrocitare* (fosfataza acidă-1, G6PD, esteraza D, fosfoglucomutazele), *serice* (colinesteraza-1, TGP etc.) și *tisulare* (alcool-dehidrogenaza, acetil-transferaza hepatică etc.)

Toate sistemele genetice polimorfice se găsesc în populație în mai multe variante; un individ posedă însă numai o anumită variantă dintr-un sistem. Datorită numărului mare de sisteme polimorfice (>30) și de variante în fiecare sistem, se poate realiza un număr imens de combinații și *fiecare individ posedă o combinație specifică de variante, fiind un unicat biologic*. Înțelegerea individualității genetice și biologice este piatra de temelie a abordării genetice în medicina practică, exprimate prin dictonul *nu există boli, ci numai bolnavi*.

În continuare, sunt prezentate succint câteva elemente care stau la baza diversității sistemelor de grup sangvin AB0, Rh și a proteinei serice alfa-1-antitripsină.

1.1. Polimorfismul sistemului de grup sangvin ABO

Sistemul de grup sangvin ABO, descris de Landsteiner în 1901²⁵, are un rol major în transfuziile de sânge și în transplanturile de organe.

Bazele moleculare ale sistemului de grup ABO au fost descifrate recent (vezi subcapitolul 4.B.5). Antigenele A, B și H eritrocitare sunt *glicosfingolipide* complexe care au o parte centrală fixată cu un capăt în membrana eritrocitului; pe acest „miez” se leagă lateral, în zona extramembranară, mai multe catene glucidice (vezi figura 4.7). Specificitatea antigenică este determinată de glucidul terminal.

Prima etapă în formarea acestor antigene este rezultatul intervenției *fucozil transferazei* (codificată de gena *FUT1*, localizată pe cromozomul 19) care determină adăugarea unor grupări de fucoză la miezul proteic, cu formarea antigenului H. Etapa a doua este catalizată de *glicoziltransferază* (codificată de gena *ABO*, de pe cromozomul 9q34) care prezintă în populația generală două variante alelice majore, codominante, A și B și o variantă recesivă, 0. Varianta alelică A determină adăugarea la antigenul H a unui rest de N-acetilgalactozamină, cu formarea antigenului A, în timp ce varianta alelică B atașează un rest de D-galactoză, ceea ce transformă antigenul H în antigen B. Varianta alelică 0 a suferit o mutație nonsens ce determină sinteza unei enzime inactive, care nu modifică substanța H; ca urmare, eritrocitele vor prezenta pe suprafața lor antigene H.

1.2. Polimorfismul sistemului de grup sangvin Rh

Denumirea *sistemului Rh* provine de la maimuțele *Macaca Rhesus*, care au fost utilizate în experimentele ce au dus la descoperirea acestei grupe sangvine. Sistemul de grup sangvin Rh conține 50 de antigene, dintre care cinci antigene D, C, c, E și e sunt mai importante.

Cel mai imunogenic antigen este antigenul RhD, cu rol important în transfuziile de sânge și în patogenia *boii hemolitice a nou-născutului (erythroblastosis fetalis)*, o afecțiune care poate apărea la copiii Rh pozitivi, născuți de mame Rh negative²⁶. Raportat la antigenul D, din punct de vedere fenotipic, populația generală este împărțită în două categorii majore: indivizii Rh pozitivi (Rh+), care exprimă pe suprafața eritrocitelor antigenul RhD (aproximativ 85% din populația caucaziană) și indivizii Rh negativi

(Rh-), care nu exprimă acest antigen (15%). Indivizii Rh negativi nu prezintă în mod natural anticorpi anti-RhD în ser. În schimb, acești anticorpi se pot dezvolta accidental la persoane Rh negative ca urmare a contactului cu sângele Rh pozitiv, care determină imunizarea persoanelor respective. Acest proces are o semnificație deosebită în cazul transfuziilor de sânge și în cazul bolii hemolitice a nou-născutului.

1.3. Polimorfismul alfa 1-antitripsinei

Alfa 1-antitripsina (A1AT) este o proteină serică de fază acută, aparținând superfamiliei *serpinelor*, produsă în principal de hepatocite (sub acțiunea mediatorilor inflamației). A1AT este principalul inhibitor al proteazei (Pi) care protejează țesuturile de acțiunea enzimelor inflamatorii.

Gena ce codifică A1AT, numită și *SERPINA1*, este localizată într-o regiune pe cromozomul 14q31-32.3. Gena prezintă peste 100 de alele mutante diferite, cu activitate antitripsinică variată. Alela normală este denumită M. În populația vest-europeană, cele mai frecvente mutații sunt Z (Glu342Lys) și S (Glu264Val); ele produc agregarea spontană a moleculelor de A1AT în reticulul endoplasmatic hepatic și astfel scad secreția de proteină din celulele hepatice în circulație (deficiență de A1AT), producând acumularea proteinei nesecrete în celulele hepatice (cauzând hepatită și ciroză). Genotipurile ce includ aceste mutații codominante (MS, MZ, SS, SZ și ZZ) au un nivel redus de activitate A1AT (PiZZ ce determină deficiența severă de A1AT are un nivel de doar 10-15% din nivelul normal al A1AT).

O formă foarte rară de A1AT (numită Pi Pittsburgh) funcționează ca antitrombină (o serpină înrudită) și generează diateze hemoragice.

2. Polimorfismele ADN

Variațiile genomului uman se pot subîmpărți – pe baza *mecanismului de producere* – în două categorii:

- modificări calitative, în *secvența nucleotidică* a ADN, care nu afectează cantitatea/numărul total de nucleotide; aceste modificări echilibrate sunt reprezentate de substituția unui singur nucleotid sau schimbarea poziției unor nucleotide;
- variații cantitative (neechilibrate) *ale numărului de copii* (pierdere/câștig) ale unui singur nucleotid sau, mai frecvent, ale mai multor nucleotide.

25. Premiul Nobel pentru medicină în 1930.

26. Afecțiunea poate fi prevenită prin administrarea de imunoglobuline împotriva anticorpilor anti-RhD la femeile Rh negative, după fiecare sarcină cu făt Rh pozitiv.