



**BOLILE MONOGENICE**  
**VERSUS**  
**BOLILE POLIGENICE**





**MIHAI TOMA  
OANA ANDRADA ALEXIU-TOMA  
POMPILIA APOSTOL**

**BOLILE MONOGENICE  
VERSUS  
BOLILE POLIGENICE**



**EDITURA UNIVERSITARĂ  
București**

Colecția MEDICINĂ

Redactor: Gheorghe Iovan  
Tehnoredactor: Ameluța Vișan  
Coperta: Monica Balaban

Editură recunoscută de Consiliul Național al Cercetării Științifice (C.N.C.S.) și inclusă de Consiliul Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (C.N.A.T.D.C.U.) în categoria editurilor de prestigiu recunoscut.

**Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României**  
**TOMA, MIHAI**

**Bolile monogenice versus Bolile poligenice** / Mihai Toma,  
Oana Andrada Alexiu-Toma, Pompilia Apostol. - București :  
Editura Universitară, 2021  
Conține bibliografie  
ISBN 978-606-28-1280-5

I. Alexiu-Toma, Oana Andrada  
II. Apostol, Pompilia

616

DOI: (Digital Object Identifier): 10.5682/9786062812805

© Toate drepturile asupra acestei lucrări sunt rezervate, nicio parte din această lucrare nu poate fi copiată fără acordul Editurii Universitare

Copyright © 2021  
Editura Universitară  
Editor: Vasile Muscalu  
B-dul. N. Bălcescu nr. 27-33, Sector 1, București  
Tel.: 021 – 315.32.47  
www.editurauniversitara.ro  
e-mail: redactia@editurauniversitara.ro

Distribuție: tel.: 021.315.32.47/ 0745 200 718/ 0745 200 357  
comenzi@editurauniversitara.ro  
www.editurauniversitara.ro

## CUPRINS

<b>1. INTRODUCERE.....</b>	<b>8</b>
<b>2. ATROFIA MUSCULARĂ SPINALĂ.....</b>	<b>10</b>
1. CLASIFICARE .....	10
2. INCIDENȚĂ .....	14
3. ASPECTE CLINICE .....	17
4. DETERMINISM .....	19
5. DIAGNOSTIC .....	28
6. SPERANȚA DE VIAȚĂ ȘI CONDUITA TERAPEUTICĂ .....	30
<b>3. FIBROZA CHISTICĂ.....</b>	<b>33</b>
1. INCIDENȚĂ .....	36
2. SIMPTOMATOLOGIE .....	39
3. DETERMINISMUL GENETIC AL FIBROZEI CHISTICE.....	47
4. STRUCTURA ȘI FUNCȚIILE PROTEINEI CFTR.....	65
5. CORELAȚII GENOTIP-FENOTIP. ....	71
6. TESTE DE SCREENING ȘI TESTE DE DIAGNOSTIC .....	77
7. SPERANȚA DE VIAȚĂ ȘI STRATEGII TERAPEUTICE.....	84
8. CONCLUZII .....	91
<b>4. NEFROPATIA DIABETICĂ.....</b>	<b>92</b>
1. DEFINIȚIE .....	92

2. EVOLUȚIE .....	96
3. MODIFICĂRI HISTOLOGICE.....	98
4. PREDISPOZIȚIA MULTIFACTORIALĂ .....	101
5. INVESTIGAREA PREDISPOZIȚIEI GENETICE.....	109
<b>5. CANCERUL COLORECTAL.....</b>	<b>125</b>
1. INCIDENȚĂ .....	125
2. SIMPTOMATOLOGIE .....	126
3. CLASIFICARE ȘI STADIALIZARE.....	128
4. AFECȚIUNI CARE ASOCIAZĂ CANCERUL COLORECTAL ....	130
5. ETIOLOGIE ȘI FACTORI DE RISC .....	136
6. SCREENING ȘI DIAGNOSTIC .....	151
7. TRATAMENT ȘI PREVENȚIE .....	158
8. CONCLUZII .....	160
<b>6. REFERINȚE .....</b>	<b>161</b>

## CUVÂNT ÎNAINTE

*Descifrarea genomului uman a contribuit la înțelegerea etiologiei bolilor umane și la accelerarea ritmului în care este descifrată arhitectura bolilor complexe. Cелеle interacționează la nivel structural și funcțional pentru a permite dezvoltarea și menținerea homeostaziei organismului. Alterarea acestor interacțiuni poate predispuce la diferite afecțiuni, care pot avea efecte locale sau chiar sistemice. O parte dintre aceste pot altera homeostazia organismului și pot predispuce la apariția unor condiții patologice care au un prognostic infaust.*

*În această carte încercăm să prezentăm o parte dintre caracteristicile generale ale unor tipuri de boli umane. Această abordare ne permite să evidențiem problemele cu care se confruntă clinicienii și cercetătorii din domeniile biomedicale care abordează complexitatea bolilor umane.*

## 1. INTRODUCERE

În ultimii ani au fost înregistrate progrese importante în studierea bolilor umane complexe. Aceste progrese au fost favorizate de adnotarea genomului uman, dezvoltarea metodelor de analiză *in silico* și de creșterea accesibilității tehnologiilor prin care se pot investiga markerii genetici.

Datele epidemiologice arată că bolile poligenice sunt mai frecvente comparativ cu cele monogenice. În ultimele decenii studiile au fost centrate pe bolile monogenice deoarece determinismul lor genetic este simplu iar transmiterea lor în succesiunea generațiilor se realizează conform legilor mendeliene. Rezultatele au permis înțelegerea mecanismelor fiziopatologice implicate în aceste boli și au permis caracterizarea funcției pe care o au produșii codificați de genele determinatoare. Bolile multifactoriale, spre deosebire de bolile monogenice, au o etiologie mult mai complexă în care sunt implicați factori genetici și factori ambientali. Din cauza acestei particularități bolile multifactoriale au fost mai puțin investigate comparativ cu bolile monogenice deși au o prevalență mult mai mare. Rezultatele au arătat că în etiologia acestor boli pe lângă contribuția individuală a factorilor genetici și ambientali trebuie luate în considerare și interacțiunile dintre factorii



genetici, dintre factorii genetici și cei non- genetici și dintre factorii ambientali. Aceste interacțiuni complică și mai mult înțelegerea etiologie bolilor multifactoriale. Dezvoltarea metodelor de analiză moleculară a permis în ultimii ani descifrarea tot mai multor componente care sunt incluse în arhitectura bolilor din această categorie. În general se consideră că predispoziția genetică pentru bolile multifactoriale este conferită de un număr mare de variante genetice comune. Deși aceste variante au efecte individuale reduse sau cel mult moderate, prin efectul cumulat se poate obține un efect semnificativ (Khera *et al.*, 2018). O parte dintre polimorfismele genetice pot determina modificări în nivelul proteinelor care au rol structural sau funcțional și astfel pot predispuce la diferite boli umane, inclusiv boli maligne, cardiovasculare, neurodegenerative sau metabolice (Uversky *et al.*, 2009), (Midic *et al.*, 2009).

Analiza interacțiunilor dintre produșii codificați de genele care conferă risc sau predispoziție pentru boală contribuie la înțelegerea mai bună a fiziopatologiei moleculare, la identificare unor noi ținte terapeutice și la îmbunătățirea posibilităților de personalizare tratamentului (Torkamani, Wineinger and Topol, 2018).

## 2. ATROFIA MUSCULARĂ SPINALĂ

Atrofia musculară spinală (AMS) include un grup de afecțiuni rare care afectează în special copiii. Boala este determinată de mutații în gena SMN1 iar fenotipul clinic poate să fie influențat și de alți factori genetici și non genetici. Determinismul monogenic al AMS a fost stabilit în anul 1995 atunci când Lafévre și colaboratorii au demonstrat că există o relație între apariția AMS și deleția homozigotă a SMN (Lafévre *et al.*, 1995).

### 1. Clasificare

Diversitatea manifestărilor fenotipice ale AMS a făcut dificilă clasificarea bolii și propunerea mai multor criterii de clasificare.

Werdnig și Hoffmann, la sfârșitul secolului al XVIII, au descris AMS tip I sau amiotrofia spinală infantilă. Byers și Banker au identificat în anul 1961 o plajă largă de manifestări la pacienții diagnosticați cu AMS și au propus o primă clasificare a bolii (BYERS and BANKER, 1961).

În anii 1980 a devenit evident că există distrofii musculare care au un model de transmitere diferit au clasificat cele mai frecvente distrofii musculare în: distrofii

recesive X linkate, distrofii musculare autozomal dominante și distrofii musculare recesive au clasificat cele mai frecvente distrofii musculare în: distrofii recesive X linkate, distrofii musculare autozomal dominante și distrofii musculare recesive (The Metabolic Basis of Inherited Disease. Borrow, Streaming. Internet Archive, 1989, p:1470).

Geormăneanu a descris bolile neuromusculare ca fiind „afecțiuni ale sistemului nervos periferic, motor și senzorial, care se manifestă prin reflexe osteotendinoase abolite însoțite de hipotonie și atrofie musculară” (Geormăneanu M, 1978) iar în lucrarea „Patologie indusă prenatal” a prezentat o clasificare a bolilor ereditare și/sau congenitale care a fost propusă de către Peter R. Huttenlocher. În categoria formelor care au fost considerate ca fiind induse prenatal se regăsesc:

- boli ale neuronilor motori din coarnele anterioare (ex. boala Werdnig-Hoffman, poliomielite, alte infecții virale, boala Oppenheim);

- polineuropatii (ex. polineurita postinfecțioasă - Guillain-Barre, polineurita difterică, neuropatii toxice, neurita interstițială hipertrofică, boala Charcot-Marie-Tooth, neuropatia senzorială congenitală, indiferența congenitală la durere);

- motoneuropatii (ex. ptoza congenitală, paralizia de nerv oculomotor, paralizia nervului VI, paralizia facială, paralizia Erb, paralizia de nerv peroneal, paralizia nervului sciatic);

- boli ale joncțiunii neuromusculare (ex. miastenia gravă - miastenia gravis);

- boli ale mușchilor în care se regăsesc boli inflamatorii ale mușchilor (ex. polimiozita, miozita osificantă), miopatii endocrine (ex. miopatiile hipertiroidiene, miopatia hipotiroidiană, miopatia steroidă), defecte congenitale ale mușchilor (ex. absența congenitală a mușchilor, torticolis congenital, miopatii congenitale - „central core disease” - miopatia centro-nucleară și „nemalin-miopatia”), miotonia, miotonia congenitală (boala Thompson), paraliziiile periodice (ex. forma hiperkaliemică -adinamia ereditară periodică, forma hipokaliemică, mioglobinuria paroxistică, boala McArdle) și distrofiile musculare (ex. forma pseudo-hipertrofică -Duchenne, distrofia musculară congenitală, forma facioscapulohumerală, forma cu afectarea centurii pelvine, miopatia oculară, distrofia miotonică).

În anii 2008 și 2009 au fost propuse clasificări ale formelor proximale de AMS (Kaplan and Hamroun, 2015) în care se regăsesc:

- tipul I (MIM 253300), denumit și boala Werdnig - Hoffmann, care este forma cea mai severă a bolii și care debutează la vârste reduse. Această formă a fost descrisă încă din anul 1890 și reprezintă aproximativ 50% dintre cazurile de AMS diagnosticate (Farooq, Holcik and MacKenzie, 2013).

- tipul II (MIM 253550), denumită și boala Dubowitz, reprezintă o formă caracterizată printr-o severitate clinică intermediară.

- tipul III (MIM 253400), denumit și boala Kugelberg – Welander sau forma juvenilă de boală.

- tipul IV (MIM 271150) este forma de boală care debutează clinic în a doua decadă a vieții (Kolb and Kissel, 2015).

Butoianu N. și Sandu C. (2011), în cadrul Programului Național „Intervenția pentru diagnosticul și managementul amiotrofiilor spinale și a distrofiilor musculare de tip Duchenne și Becker, precum și prevenirea transmiterii ereditare a acestora” și pe baza „Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy”, au întocmit lucrarea „Ghid de îngrijire pentru pacienții cu Amiotrofie Spinală” (Butoianu N and Sandu C, 2011). În acest ghid au propus o clasificare simplificată a formelor de AMS, prezentând cele mai frecvente 3 tipuri de boală, respectiv tipurile I (Forma severă, Boala Werdnig – Hoffman), II (forma intermediară) și III (forma ușoară, Boala Kugelberg).

În funcție de vârsta la care boala debutează clinic Farrar și colab. au identificat câte 3 subtipuri de AMS tip I și AMS tip III (Farrar *et al.*, 2017).

În prezent sunt clasificate 5 tipuri de boală:

- tipul 0 reprezintă formă severă a bolii, care se caracterizează prin debut prenatal și deces în timpul dezvoltării fetale sau la scurt timp după naștere. Tipul 0 este considerat de către unii autori ca un subtip al AMS tip I (Chen, 2020);

- tipul I include subtipurile Ia, Ib, Ic,

- tipul II,

- tipul III în care au fost incluse subtipurile IIIa, IIIb IIIc,
- tipul IV – care reprezintă forma cea mai blândă a bolii, care nu modifică speranța de viață (Farrar *et al.*, 2017).

## 2. Incidență

Bolile umane se pot clasifica în funcție de incidență în comune și rare. O boală este considerată rară dacă există mai puțin de 5 cazuri la 10000 persoane. Organizația Mondială a Sănătății a inventariat în anul 1995 aproximativ 5000 de boli rare. Ulterior numărul lor a crescut iar în prezent sunt inventariate mai mult de 8000 boli considerate rare. Pe plan mondial se consideră ca incidența Atrofiei Musculare Spinale este de aproximativ 1:6.000 – 1:10.000. În consecință AMS intră în categoria bolilor rare.

Pentru amiotrofiile musculare spinale nu există o statistică mondială, unitară. Cele mai multe date referitoare la incidența bolii provin din „Registrul internațional al pacienților cu AMS” (International Spinal Muscular Atrophy Patient Registry) și din studii realizate în diferite populații. În „Registrul internațional al pacienților cu AMS” sunt înregistrate date referitoare la frecvența tipurilor de AMS, antecedentele heredo-colaterale ale pacienților, manifestările clinice sau conduita terapeutică.

AMS este considerată a doua cea mai frecventă boală letală, autozomal recesivă, care afectează populația caucaziană (Melki *et al.*, 1993),(Melki *et al.*, 1994). Se estimează

că incidența bolii este cuprinsă în intervalul 1:8000 - 1:12000 copii și că frecvența indivizilor purtători sănătoși este de 1:35 - 1:50 (Cusin, 2003), (Hendrickson *et al.*, 2009). Incidența AMS de tip I a fost raportată pentru diferite populații, dintre care se pot aminti cele din Dakota de Nord (1:6720) (Burd *et al.*, 1991), Islanda (1:8000) (Ludvigsson, Olafsson and Hauser, 1999), Ungaria (1:10000) (Czeizel, 1991), Polonia (1:10000) (Jedrzejowska *et al.*, 2010), Suedia (1:11800) (Arkblad *et al.*, 2009), Estonia (1:14000) (Vaidla *et al.*, 2006), Africa de Sud (1:1974-1:3574) (Labrum, Rodda and Krause, 2007) și Cuba (1:28000) (Zaldívar *et al.*, 2005).

În anumite populații sau grupuri etnice frecvența bolii poate să fie influențată de efectul fondatorului sau de consangvinizare. Un studiu realizat într-o colonie europeană din Insulele Reunion, din oceanul Indian, a fost identificat efectul fondatorului. În această populație s-a raportat o incidență crescută a AMS tip I (79 cazuri la 100000 nou-născuți). Într-un studiu realizat într-o comunitate egipteană din Israel, în care erau frecvente cazurile de consangvinizare, incidența bolii a ajuns la 250 cazuri la 100000 de nou-născuți (Verhaart *et al.*, 2017).

În cazul caracterelor autozomal recesive este importantă estimarea frecvenței purtătorilor sănătoși. În unele studii a fost analizată și frecvența purtătorilor AMS tip I în diferite populații sau grupuri etnice. Se estimează că frecvența purtătorilor sănătoși este mai crescută în populațiile asiatice (2,1%) și caucaziene (2,2%) și mai redusă în populațiile hispanice (1,3%) și afro-americane

(1,0%). Pentru alte populații au fost estimate valori intermediare (1,7% arabi, 14% la indieni, 1,8% la evrei) (Verhaart *et al.*, 2017).

În România nu există o date oficiale referitoare la incidența AMS sau la distribuția geografică a cazurilor. Se estimează că anual în România 7200 de copii se nasc cu anomalii congenitale, 12000 de indivizi manifestă semnele unor boli genetice înainte de a împlini vârsta de 25 de ani iar 20000 de cazuri au nevoie anual de examen medical de specialitate, diagnostic molecular și consiliere genetică (Covic *et al.*, 2017).

Absența acestor date are un impact semnificativ asupra politicilor sanitare de prevenire și de tratament, și implicit asupra bolnavilor și aparținătorilor.

Frecvențele raportate pentru diferite boli, inclusiv pentru AMS, par să crească în timp. Această tendință se poate explica, cel puțin parțial, prin evoluția metodelor de diagnostic și prin creșterea accesibilității populației la aceste metode de diagnostic.

Identificarea mutațiilor care determină bolile genetice permite elaborarea unor metode de screening sau de diagnostic prenatal. Utilizarea acestor metode pentru diagnosticul prenatal crește calitatea consilierii genetice și permite părinților să decidă modul în care vor evolua sarcinile în cazul în care au fost identificate mutații specifice. Se estimează că prin detectarea precoce a cazurilor care au mutații determinatoare ale SMA va reduce incidența bolii.



Cu toate acestea, specialiștii din domeniu pot întâmpina piedici cauzate de nivelul educațional sau economic al părinților, de statutul social, de statutul de asigurat/neasigurat sau de factori politic. Acești factori pot să cauzeze un context nefavorabil în planificarea, monitorizarea și/sau evaluarea sarcinii, a nou-născutului sau a copilului.

### **3. Aspecte clinice**

Simptomatologia bolilor neuromusculare poate include diferite grade de hipotonie musculară, progresivă, care afectează mai ales mușchii striaiți de la nivelul membrilor și trunchiului. Tabloul clinic al AMS este dominat de componenta neurodegenerativă, care atinge valori extreme în cazul AMS tipurilor 0 (în care se produce decesul pacienților antenatal sau perinatal) și IV (în care neuronilor motori prezintă un grad limitat de afectare iar speranța de viață este normală) (Farrar *et al.*, 2017).

Printre particularitățile clinice ale AMS tip I se numără: lipsa capacității de a sta în șezut, dizabilitatea de a-și menține poziția capului nesușinuți și reducerea sau absența reflexelor osteotendinoase.

O trăsătură esențială de prognostic este reprezentată de hipotonia mușchilor intercostali și o relativă reducere a diafragmului (Kolb and Kissel, 2015). Pacientul respiră preponderent cu ajutorul diafragmei, ceea ce determină o deprimare paradoxală a cutiei toracice în inspir și expansiunea abdomenului. Acest mecanism este cunoscut și

ca *respirație paradoxală* (Butoianu and Iancu, 2012). Astfel, pacienții dobândesc complicații și infecții la nivelul aparatului respirator, iar ulterior se ajunge la insuficiență respiratorie. Aceasta din urmă constituie principala cauză de deces în primii doi ani de viață.

Alte particularități clinice ale AMS tip I sunt: fasciculații ale limbii, dificultăți de deglutiție, tuse inefficientă, dismotilitate gastroesofagiană și reflux gastroesofagian (Ross and Kwon, 2019), plâns scurt și lipsit de intensitate, tremor postural al degetelor și areflexie (Burr and Reddivari, 2021).

Activitatea cerebrală a pacienților cu AMS tip I este normală. Funcțiile cognitive nu sunt alterate iar achiziții psihice sunt normale (Butoianu and Iancu, 2012). Nervii cranieni nu sunt în general afectați. Musculatura globilor oculari nu este afectată. Totuși în stadiile avansate ale bolii poate să apară o ușoară hipotonie a musculaturii faciale (Burr and Reddivari, 2021).

Pacienții cu cei cu AMS tip 0 și cei cu forme infantile pot prezenta defecte cardiace congenitale, care afectează mai ales septurile interatriale și interventriculare (Chen, 2020).

La câteva luni după naștere, boala poate evolua cu dificultăți de hrănire și insuficiență respiratorie. Aceste manifestări pot impune amplasarea unui tub digestiv și a unui ventilator pentru respirație artificială, care să substituie parțial funcțiile alterate (Ross and Kwon, 2019).

Sugarii afectați sunt frecvent subdezvoltați. Hipotonia musculară este mai accentuată la nivelul acestora și

determină o poziție caracteristică a membrilor inferioare, denumită poziție de batracian (Burr and Reddivari, 2021).

Evoluția pacienților diagnosticați cu AMS diferă în funcție de mai mulți factori. Dintre acești factori se pot enumera: vârsta la care a debutat simptomatologia, dezvoltarea pe etape de vârstă din punct de vedere motor, distribuția diferită a hipotoniei musculare. Stewart și colaboratorii au susținut, încă din anul 1998, că la AMS reprezintă a doua cauză de mortalitate infantilă raportată pentru populația caucaziană, după fibroza chistică (Stewart *et al.*, 1998).

#### **4. Determinism**

Multe dintre bolile neuromusculare includ în etiologie și o componentă genetică, care este reprezentată de mutații localizate în autozomi sau în cromozomul X. Din punct de vedere al modelului de transmitere bolile neuromusculare se pot transmite similar unui caracter, dominant, recesiv sau multifactorial.

Fiziopatologia AMS are la bază apoptoza selectivă a neuronilor motori din coarnele anterioare ale măduvei spinării. Pierderea motoneuronilor poate explica manifestările principale (ex. atrofia musculară) și secundare ale bolii. Totuși, nu s-a stabilit o corelație certă între severitatea manifestărilor clinice și extinderea procesului de degenerare a motoneuronilor.

AMS este o boală care se transmite în succesiunea generațiilor pe model autozomal recesiv. La aproximativ

2% dintre pacienți s-a identificat o mutație *de novo* deși majoritatea pacienților moștenesc mutațiile cauzatoare de boală de la părinți (Rouzier, Chausseot and Paquis-Flucklinger, 2020a). Apariția mutațiilor *de novo* complică consilierea genetică, estimarea riscului de boală la frații și surorile pacienților și la identificarea presimptomatică a probandului.

Studiile de linkage și de hibridizare *in situ* realizate la începutul anilor 1990 au permis cartarea locusului SMA (5q11.2-13.3) (Brzustowicz *et al.*, 1990),(Melki *et al.*, 1993). Identificarea acestui locus a contribuit la diagnosticarea pre- și post-natală a AMS, la înțelegerea fiziopatologiei bolii și la acordarea consilierii genetice.

La scurt timp după această descoperire s-a constatat că regiunea în care este localizată această genă are o organizare complexă, care este bogată în secvențe repetitive (Lefebvre *et al.*, 1995). Resecvențierea și analiza în detaliu a markerilor ADN din regiune a permis delimitarea unei secvențe de aproximativ 500 kb care a fost duplicat în timpul evoluției. În această secvență au fost identificate genele GTF2H2, NAIP, SMN și SERF1 care prezintă în fiecare cromozom 5 o copie telomerică și o copie centromerică. Existența locilor duplicației a permis acumularea de mutații în genele duplicate. Spre exemplu copia telomerică (SMN1) diferă de copia centromerică (SMN2) prin 35 de polimorfisme genetice. Gradul înalt de omologie dintre cele două gene a reprezentat o piedică în calea dezvoltării unei metode de diagnostic molecular. În alte cazuri mutațiile