

---

---

# Cuprins

---

---

<i>Cuvânt înainte</i> (academician Constantin Ionescu-Tîrgoviște).....	9
<i>Prefață</i> .....	11
<b>Capitolul 1. Medicina genomică</b> .....	13
1. Nașterea și dezvoltarea medicinei genomice – principalele etape.....	13
2. Revoluția tehnologică a geneticii moleculare.....	16
3. Medicina moleculară.....	17
4. Proiectul Genomul Uman a inaugurat era genomicii în medicină.....	19
5. Variațiile structurale ale genomului uman – baza medicinei personalizate.....	21
6. Genomica funcțională și lumea „omică”.....	24
7. Ce este medicina genomică?.....	25
8. Medicina genomică – bilanț după 15 ani.....	30
9. Rezumat.....	35
10. Abrevieri.....	36
11. Bibliografie.....	36
<b>Capitolul 2. Factorii genetici și epigenetici în bolile comune ale adultului</b> .....	39
1. Bolile comune ale adultului – boli multifactoriale.....	39
2. Ponderea eredității în etiologia bolilor comune ale adultului.....	40
3. Teoriile determinismului genetic al caracterelor multifactoriale.....	41
4. Eterogenitatea bolilor comune ale adultului.....	44
5. Predicția riscului de boală.....	44
6. Identificarea genelor de susceptibilitate implicate în bolile multifactoriale.....	45
7. Interacțiunile genă-genă și genă-mediul.....	49
8. ADN mitocondrial și bolile comune.....	50
9. Epigenetica în bolile comune ale adultului.....	50
10. Rezumat.....	57
11. Abrevieri.....	59
12. Bibliografie.....	60
<b>Capitolul 3. Boala coronariană</b> .....	61
1. Boala coronariană: definiție, epidemiologie, repere etiopatogenice.....	61
2. Studii pregenomice ale factorilor genetici implicați în boala coronariană.....	64

3. Studii genomice în boala coronariană .....	66
4. Mecanisme epigenetice în boala coronariană.....	68
5. Aplicații clinice ale studiilor genomice în boala coronariană .....	69
6. Rezumat.....	72
7. Abrevieri .....	73
8. Bibliografie .....	74
<b>Capitolul 4. Hipertensiunea arterială esențială .....</b>	<b>77</b>
1. Hipertensiunea arterială esențială: definiție, epidemiologie, repere etiopatogenice ....	77
2. Studii clasice privind implicarea factorilor genetici în hipertensiunea arterială esențială.....	80
3. Studii genomice în hipertensiunea arterială esențială .....	83
4. Mecanisme epigenetice în hipertensiunea arterială esențială .....	86
5. Aplicații clinice potențiale ale studiilor genomice în hipertensiunea arterială esențială.....	88
6. Rezumat.....	89
7. Abrevieri .....	90
8. Bibliografie .....	91
<b>Capitolul 5. Insuficiența cardiacă.....</b>	<b>93</b>
1. Insuficiența cardiacă: definiție, epidemiologie, repere etiopatogenice .....	93
2. Studii genetice și genomice în insuficiența cardiacă.....	94
3. Mecanisme epigenetice în insuficiența cardiacă .....	97
4. Aplicații clinice potențiale ale studiilor genomice și epigenomice în insuficiența cardiacă.....	98
5. Rezumat.....	100
6. Abrevieri .....	101
7. Bibliografie .....	102
<b>Capitolul 6. Astmul bronșic.....</b>	<b>105</b>
1. Astmul bronșic: definiție, epidemiologie, repere etiopatogenice .....	105
2. Studii genetice și genomice în astmul bronșic .....	111
3. Mecanisme epigenetice în astmul bronșic.....	112
4. Aplicații clinice potențiale ale studiilor genomice și epigenomice în astmul bronșic.....	114
5. Rezumat.....	115
6. Abrevieri .....	117
7. Bibliografie .....	118
<b>Capitolul 7. Insuficiența renală: lezarea acută renală și boala cronică renală .....</b>	<b>121</b>
1. Lezarea acută renală și boala cronică renală: definiție, epidemiologie, repere etiopatogenice.....	121
2. Studii genetice și genomice în boala cronică renală .....	124
3. Mecanisme epigenetice în lezarea acută renală și boala cronică renală.....	125
4. Aplicații clinice potențiale ale studiilor genomice și epigenomice în lezarea acută renală și boala cronică renală .....	130
5. Rezumat.....	132
6. Abrevieri .....	134
7. Bibliografie .....	135

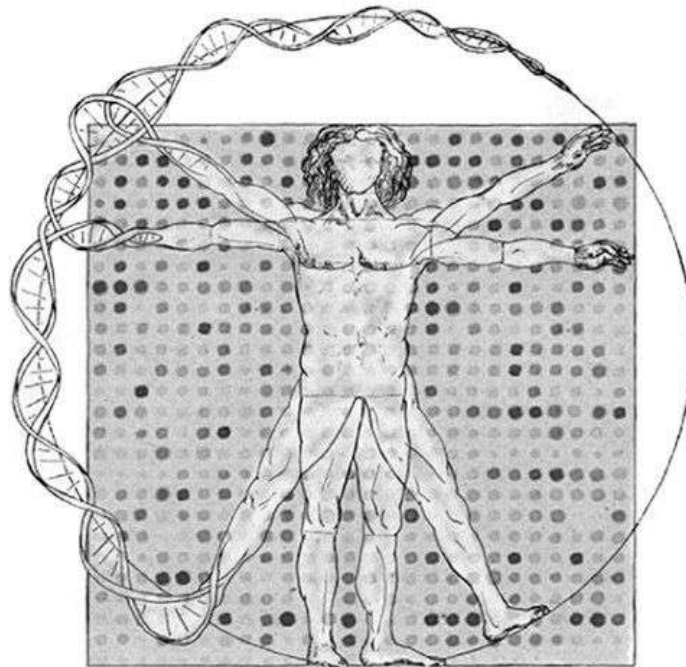
<b>Capitolul 8. Boala inflamatorie intestinală</b> .....	137
1. Boala inflamatorie intestinală: definiție, epidemiologie, repere etiopatogenice .....	137
2. Studii genetice și genomice în boala inflamatorie intestinală.....	143
3. Mecanisme epigenetice în boala inflamatorie intestinală.....	144
4. Aplicații clinice potențiale ale studiilor genomice în boala inflamatorie intestinală .....	145
5. Rezumat.....	146
6. Abrevieri .....	148
7. Bibliografie .....	149
<b>Capitolul 9. Ciroza hepatică</b> .....	151
1. Ciroza hepatică: definiție, epidemiologie, repere etiopatogenice.....	151
2. Studii genetice, genomice și epigenetice în fibroza hepatică și principalele forme etiologice de ciroză hepatică.....	154
3. Aplicații clinice potențiale ale studiilor genomice în cirozele hepatice .....	159
4. Rezumat.....	159
5. Abrevieri .....	160
6. Bibliografie .....	161
<b>Capitolul 10. Diabetul zaharat tip 1</b> .....	163
1. Diabetul zaharat tip 1: definiție, epidemiologie, repere etiopatogenice.....	163
2. Dovezi privind contribuția factorilor genetici în etiologia diabetului zaharat tip 1 .....	168
3. Studii genomice în diabetul zaharat tip 1.....	171
4. Mecanisme epigenetice în diabetul zaharat tip 1 .....	172
5. Aplicații clinice ale studiilor genomice în diabetul zaharat tip 1.....	174
6. Rezumat.....	175
7. Abrevieri .....	177
8. Bibliografie .....	178
<b>Capitolul 11. Diabetul zaharat tip 2</b> .....	181
1. Diabetul zaharat tip 2: definiție, epidemiologie, repere etiopatogenice.....	181
2. Dovezi privind contribuția factorilor genetici în etiologia diabetului zaharat tip 2 .....	186
3. Studii genomice în diabetul zaharat tip 2.....	187
4. Mecanisme epigenetice în diabetul zaharat tip 2 .....	188
5. Aplicații clinice ale studiilor genomice în diabetul zaharat tip 2.....	190
6. Rezumat.....	193
7. Abrevieri .....	194
8. Bibliografie .....	195
<b>Capitolul 12. Genomica obezității</b> .....	197
1. Obezitatea: definiție, epidemiologie, repere etiopatogenice .....	197
2. Dovezi privind contribuția factorilor genetici în etiologia obezității .....	200
3. Studii genomice în obezitate .....	202
4. Mecanisme epigenetice în obezitate.....	203
5. Aplicații clinice ale studiilor genomice în obezitate .....	204

6. Rezumat.....	205
7. Abrevieri .....	207
8. Bibliografie .....	208
<b>Capitolul 13. Bolile neurodegenerative .....</b>	<b>209</b>
1. Bolile neurodegenerative: definiție, clasificare, repere etiopatogenice.....	209
2. Studii genomice și epigenomice în bolile neurodegenerative și aplicațiile lor clinice .....	212
3. Genomica bolii Alzheimer. Aplicații clinice .....	215
4. Genomica bolii Parkinson. Aplicații clinice.....	218
5. Rezumat.....	222
6. Abrevieri .....	224
7. Bibliografie .....	225
<b>Capitolul 14. Psihozele majore: schizofrenia și tulburarea bipolară .....</b>	<b>227</b>
1. Schizofrenia: definiție, evoluție, epidemiologie.....	228
2. Schizofrenia: repere etiopatogenice. ....	229
3. Genetica și genomica schizofreniei.....	232
4. Tulburarea bipolară: definiție, clasificare, repere etiopatogenice .....	234
5. Genetica și genomica tulburării bipolare .....	236
6. Rezumat.....	237
7. Abrevieri .....	239
8. Bibliografie .....	239
<b>Capitolul 15. Tulburările de reproducere .....</b>	<b>241</b>
1. Tulburările de reproducere: definiție, epidemiologie, repere etiopatogenice.....	241
2. Studii genetice, genomice și epigenetice în sterilitatea masculină.....	243
3. Genomica sterilității feminine.....	247
4. Genomica avorturilor spontane repetate.....	251
5. Aplicații clinice ale geneticii în tulburările de reproducere .....	254
6. Rezumat.....	255
7. Abrevieri .....	256
8. Bibliografie selectivă .....	257
<b>Capitolul 16. Genomica bolii canceroase .....</b>	<b>259</b>
1. Boala canceroasă: definiție, epidemiologie, repere etiopatogenice.....	259
2. Studii clasice privind implicarea factorilor genetici în boala canceroasă .....	267
3. Studii genomice în boala canceroasă .....	269
4. Dereglări epigenetice în boala canceroasă .....	275
5. Aplicații clinice ale studiilor de genomică în boala canceroasă.....	275
6. Rezumat.....	281
7. Abrevieri .....	284
8. Bibliografie .....	285

**Adrian COVIC,  
Eusebiu Vlad GORDUZA, Mircea COVIC**

# **MEDICINA GENOMICĂ ȘI BOLILE COMUNE ALE ADULTULUI**

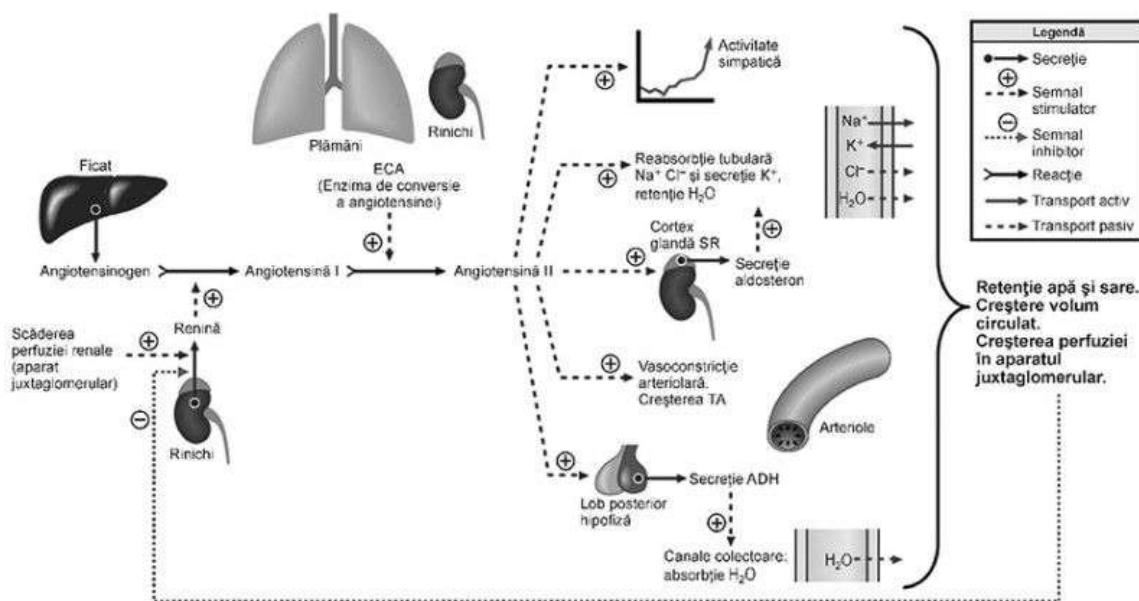
Cuvânt înainte de academician Constantin Ionescu-Tîrgoviște



**POLIROM  
2020**

Vom prezenta în continuare principalele mecanisme de reglare a TA (sistemul renină-angiotensină-aldosteron, sistemul nervos simpatic, canalele și transportorii ionici, endotelinele, peptidele natriuretice ș.a.), deoarece proteinele care intervin în aceste sisteme sunt codificate de numeroase gene al căror polimorfism populațional se corelează, așa cum vom vedea, cu etiologia și riscul de HTA.

*Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)* intervine în reglarea TA în primul rând prin creșterea directă a tonusului vascular (angiotensina II) și a reabsorbției tubulare a sodiului (aldosteronul), dar și prin stimularea de către angiotensina II a altor sisteme vasoconstrictoare, precum sistemul nervos simpatic, vasopresina (ADH) și endotelinele. Scăderea perfuziei aparatului juxtaglomerular determină creșterea eliberării de renină (REN), care transformă angiotensinogenul (AGT) în angiotensină (AT1), ce este metabolizată, la rândul său, de către enzima de conversie a angiotensinei (ECA) în forma activă de angiotensină II (AT2), care acționează asupra diverselor celule-țintă prin intermediul receptorilor de angiotensină de tip 1 (AT1R), ceea ce conduce la efectele prohipertensive descrise mai sus (figura 4.2).



**Figura 4.2. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron**  
(adaptare; © by Soupvector, Wikipedia Commons)

*Sistemul nervos simpatic (SNS)*. Stimularea SNS, prin baroreceptori și chemoreceptori (sensibili la angiotensina II și endoteline), determină eliberarea de catecolamine și activarea receptorilor adrenergici alfa-1, alfa-2 și beta-1, care influențează TA prin creșterea debitului cardiac și a rezistenței vasculare periferice.

*Canalele epiteliale de Na (ENaC), potasiu și co-transportorii Na-Cl din rinichi* au un rol important în controlul TA, prin reabsorbția tubulară activă de Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, excreția de K<sup>+</sup> și retenția de apă; ei sunt reglați de ubiquitin ligaza NEDD4L și ATPazele Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>. Excesul de Na și deficitul de K (deci, raportul Na/K crescut) din dietă au un rol important în patogeneza HTA, în special în prezența unor disfuncții ale acestor canale.

*Sistemul endotelinelor* este reprezentat de endotelinele (END) 1, 2 și 3, produse de celulele endoteliale vasculare, de receptorii lor (ENDR) din celulele musculare netede

vasculare și de enzima de conversie a END. Acest sistem acționează ca un modulator al tonusului vascular (având acțiuni vasoconstrictoare), al proliferării celulare și al remodelării vasculare. La bolnavii cu HTA se remarcă adesea un dezechilibru între eliberarea endotelială de endoteline (vasoconstrictoare) și cea de oxid de azot (NO – vasodilatator), în favoarea primei. Această disfuncție endotelială contribuie la rezistența vasculară periferică crescută și la alterările structurale vasculare asociate HTA (ateroscleroza și arterioscleroza).

*Peptidele natriuretice* sunt de trei tipuri: peptidul natriuretic atrial (ANP), peptidul natriuretic cerebral (BNP) și peptidul natriuretic de tip C (CNP). Prin acțiunea asupra unor receptori specifici, ANP și BNP exercită efecte opuse SRAA și SNS: creșterea natriurezei, scăderea tonusului vascular și inhibarea eliberării de aldosteron, având astfel un rol antihipertensiv.

*Alte mecanisme ce intervin reglarea TA* implică: aducina (o proteină a citoscheletului), unii factori de creștere (TGF- $\beta$ , IGF-I), interleukina-6 (o citokină cu rol în inflamație), neuropeptidul Y (un cotransmițător simpatic), sistemul kallikreină-kinină, glucagonul și ADH.

În final vom preciza că cercetările recente ale căilor patogenice implicate în HTA au permis:

- confirmarea rolului crucial al rinichilor în reglarea TA și patogenia HTA, în special prin intervenția receptorilor AT1R pentru angiotensina II, din tubii contorți proximali;
- descifrarea unor mecanisme moleculare implicate în rezistența vasculară periferică, îndeosebi a căilor de semnalizare, implicate în reglarea tonusului vascular și a TA;
- identificarea rolului inflamației și al sistemului imun în dezvoltarea HTA (imuno-genii endoteliali determină activarea limfocitelor T în adventicea vasculară, urmată de eliberarea unor citokine care cresc TA).

Studiile epidemiologice în HTA esențială au identificat factorii de risc pentru această afecțiune frecventă: unii sunt factori nemodificabili (sexul masculin, vârsta, etnia, factorii genetici și epigenetici), alții sunt factori modificabili (stilul de viață sedentar, dieta bogată în sodiu și săracă în potasiu, fumatul, obezitatea, dislipidemia și diabetul).

## 2. Studii clasice privind implicarea factorilor genetici în hipertensiunea arterială esențială

Existența unei componente genetice în etiopatogenia HTA a fost sugerată de *agregarea familială*, care evidențiază prevalența crescută a bolii la membrii familiilor indivizilor hipertensivi (44% la copiii sau frații acestora). La aceasta se adaugă prevalența crescută a bolii (55%) la gemenii monoziгоți, identici genetic, comparativ cu gemenii dizigoți (25%) și frecvența crescută a HTA la bărbați față de femei, precum și la anumite grupuri etnice.

Ereditatea HTA esențială a fost, în anii 1950, un subiect de confruntare între două ipoteze:

- Platt (1947) a găsit o distribuție bimodală a TA în populație, fapt ce l-a determinat să afirme că *HTA este o boală* cu transmitere *monogenică* mendeliană autozomală dominantă;
- Pickering (1959) a demonstrat că, dimpotrivă, TA are o distribuție continuă, gaussiană, în populație, ceea ce sugerează că HTA are un *determinism poligenic*.

Ulterior, ipoteza lui Pickering a fost confirmată de studii epidemiologice ample. Actualmente se consideră că *HTA esențială este o boală multifactorială*, în patogenia căreia sunt implicate mai multe gene de susceptibilitate, care interacționează atât între ele (*epistazie*), cât și cu factori din mediu. Ipoteza Platt se aplică însă unor forme rare de hipertensiune și hipotensiune arterială, care sunt determinate de mutații monogenice, cu penetranță înaltă și efecte mari. HTA prezintă cert o eterogenitate fenotipică și genotipică.

După acceptarea modelului etiologic multifactorial al HTA, s-a studiat contribuția relativă a genelor în determinismul bolii. Mai multe studii recente au estimat că *pondera eredității (eritabilitatea)* în etiologia HTA este cuprinsă între 32% și 50%, iar riscul rudelor de gradul I ale bolnavilor cu HTA de a dezvolta boala este de 2-4 ori mai mare comparativ cu populația generală. Pe baza acestor date se apreciază că rolul factorilor genetici în HTA este important. Factorii de mediu (dieta, stilul de viață, stresul, fumatul, alcoolul ș.a.) au însă un rol cauzal semnificativ (numit uneori „eritabilitate culturală”), conferind HTA caracterizarea de „boală a civilizației”.

Obiectivele esențiale ale cercetărilor genetice în HTA sunt *identificarea genelor* și a efectelor diferitelor variante alelice de susceptibilitate în modularea TA, precum și *elucidarea mecanismelor genetice ce intervin în patogeneza HTA*. Clarificarea acestor elemente ar permite o înțelegere mai corectă și mai completă a bolii, stabilirea unui profil patogen individual al pacienților, predicția riscului și identificarea unor noi ținte terapeutice. În pofida unor eforturi ample, perfect justificate, aceste probleme se dovedesc a fi deocamdată greu de rezolvat.

### a) Sindroamele monogenice rare cu HTA

Studiul sindroamelor monogenice rare ce produc HTA (figura 4.3) a permis identificarea unor mutații (cu pierdere sau câștig de funcție) în mai mult de 25 de gene ce produc HTA prin modificări în:

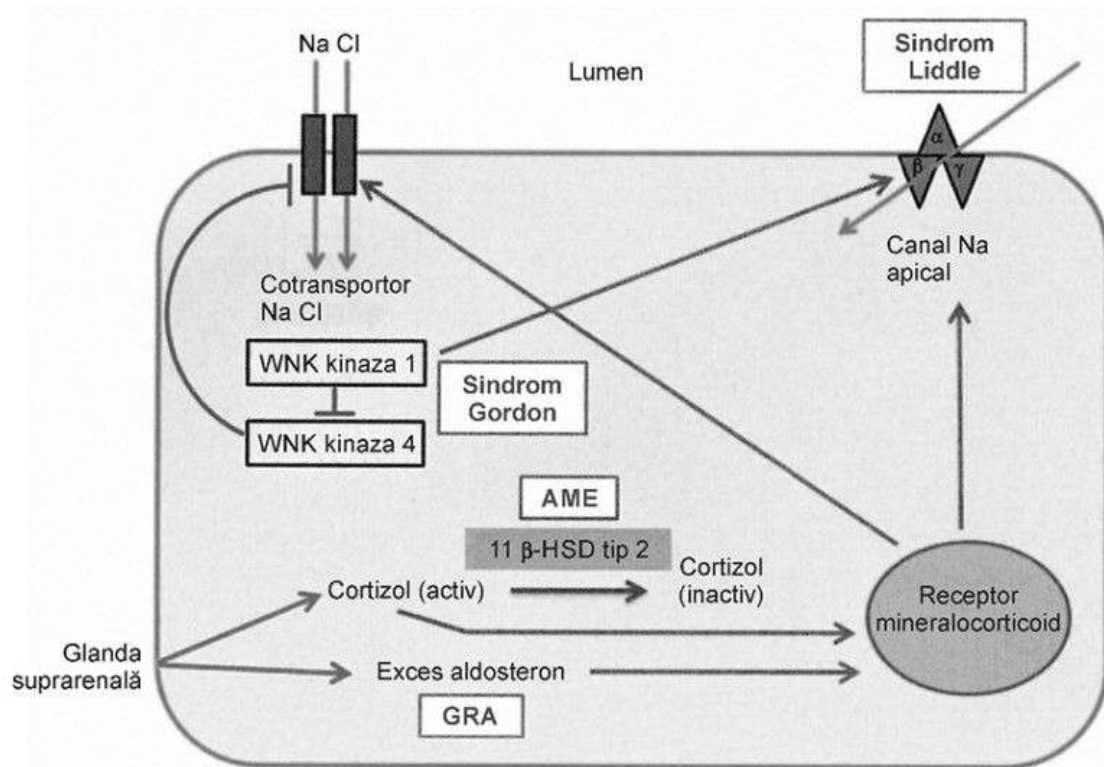
- sinteza mineralocorticosteroidelor (de exemplu, hiperaldosteronismul familial tip 1-4) sau glucocorticoidelor (de exemplu, deficiența în  $17\alpha$ -hidroxilază, deficiența de  $11\beta$ -hidroxilază);
- excreția renală de sodiu și/sau potasiu (de exemplu, sindromul Gordon sau hipertensiunea hiperkaliemică familială, sindromul Liddle);
- sistemul nervos simpatic (de exemplu, feocromocitomul sau paragangliomele).

Studiul mutațiilor ce produc formele monogenice rare de HTA a contribuit și la înțelegerea patogeniei HTA esențiale și a confirmat rolul important al rinichiului și al glandelor suprarenale în reglarea TA.



## b) Studiile clasice de înlănțuire și asociere genetică

Identificarea genelor de susceptibilitate implicate în HTA esențială, multifactorială, se bazează pe *studiile de înlănțuire* (în familii de bolnavi) și *studii de asociere genetică* (populaționale, de tip „caz-control”), care au ca scop stabilirea unei asocieri semnificative a unei anumite regiuni cromozomiale sau a unei variante alelice cu HTA. Aceste studii vizează polimorfismul unor gene „candidat”, care sunt implicate în homeostazia RA, pentru a stabili dacă anumite variante ale acestor gene se găsesc mai frecvent la bolnavi comparativ cu populația de control.



**Figura 4.3. Mecanisme moleculare în diferite sindroame monogenice cu HTA**  
(modificată după Ahn & Gupta, 2018)

În hiperaldosteronismul familial tip1 (GRA) se eliberează un exces de aldosteron, ce acționează asupra receptorilor de mineralocorticoizi. În sindromul Gordon se produce o dereglare a kinazelor WNK; în mod normal, WNK1 inhibă WNK4, care inhibă, la rândul său, cotransportorul Na-Cl (NCC); mutațiile cu câștig de funcție ale WNK1 sau cele cu pierdere de funcție ale WNK4 cresc activitatea NCC și astfel reabsorbția tubulară distală renală de NaCl și apă. În sindromul Liddle, mutațiile cu câștig de funcție în gena ce codifică canalul epitelial de Na (ENaC) cresc reabsorbția tubulară de NaNa și apă, inducând astfel HTA. În sindromul AME (exces aparent de mineralocorticoizi), deficiența de 11β-hidroxisteroiddehidrogenază (11BHS) de tip 2 reduce conversia cortizolului în cortizon

Astfel, au fost identificate câteva variante genice ce conferă susceptibilitate la HTA, în special ale genelor ce codifică diferite componente ale sistemului renină-angiotensină,

canale ionice sau enzime ce participă la sinteza aldosteronului. Prezentăm câteva dintre aceste gene: *REN* (pentru renină), *AGT* (pentru angiotensinogen), *ACE* (pentru enzima de conversie a angiotensinei), *ATIR* (pentru receptorul angiotensinei II), *GJA5* (pentru conexina 40 din structurile joncționale ale celulelor endoteliale din arteriola eferentă și aparatul juxtaglomerular), *SCNN1B* (pentru subunitatea  $\beta$  a canalului de sodiu de tip 1), *CYP11B2* (pentru aldosteronsintetază), *ADD1* ( $\alpha$  aducină, senzor al modificărilor presiunii hidrostatice). Multe dintre studiile polimorfismelor genelor „candidat” sunt caracterizate însă prin rezultate contradictorii și replicare redusă, fapt ce a determinat reluarea lor prin tehnici „genomice”.

### 3. Studii genomice În hipertensiunea arterială esențială

În ultimii zece ani, s-au realizat studii de asociere la nivelul întregului genom (GWAS – genome-wide association studies), care au permis identificarea regiunilor genomice, asociate semnificativ cu HTA, în care sunt localizate variantele comune ale genelor de susceptibilitate la boală. Descoperirea variantei genice cauzale (în aceste regiuni) și determinarea mecanismului prin care această variantă participă la patogenia bolii necesită, evident, alte studii ulterioare.

De subliniat că GWAS se aplică ipotezei „boală comună – variantă comună”, care statuează că variantele ce determină predispoziția la boli complexe, inclusiv HTA esențială, se întâlnesc cu frecvență mare, nu au suferit o selecție naturală și sunt mai vechi de 100.000 de ani. Pentru aceasta pledează faptul recunoscut că HTA se întâlnește mai frecvent, apare mai precoce și este mai severă în populațiile de origine africană comparativ cu cele de origine europeană.

Prin studiile de asociere la nivelul întregului genom (GWAS) au fost identificate peste 120 de regiuni cromozomiale (*loci*), definite printr-un anumit marker (SNPs – *single nucleotide polymorphisms* sau *snips*), asociate semnificativ cu HTA, dar identificarea unor gene cauzale s-a dovedit a fi dificilă. Numai câteva gene sunt asociate clar cu HTA, fiind exprimate în rinichi, celulele musculare netede vasculare și celulele endoteliale, care au un rol important în reglarea TA. Dintre acestea menționăm câteva gene mai importante și proteinele codificate de ele, ce pot fi ținte ale medicației antihipertensive: *AGT* – angiotensinogenul; *ACE* – enzima de conversie a angiotensinei; *ADRA2B* – receptorul adrenergic  $\beta$ 2B; *CACNA2D2* – canalul de calciu voltaj-dependent; *CYP11B2* – aldosteron sintetaza; *SLC14A2* – transportorul ureei; *MME* – nepri-lisina, o metalo-endopeptidază cu acțiune vasodilatatoare; *NPA* – peptidul natriuretic atrial; *NPR3* – receptorul 3 al NPPA; *NOS3* – nitric oxid sintetaza 3 endotelială; *PDE5* – fosfodiesteraza 5a; *UMOD* – uromodulina. Majoritatea SNPs se află în regiuni bogate în gene și atunci s-a luat în calcul „gena cea mai apropiată”; altele SNPs pot implica „secvențe reglatoare” pentru gene de risc care se află mai la distanță și care urmează a fi identificate.

Analiza locilor identificați prin GWAS ca fiind implicați în reglarea TA și, posibil, în patogeneza HTA relevă câteva elemente importante.

- Rezultatele obținute prin studiile de asociere pangenică demonstrează evident că există *numeroase variante genetice* ce influențează TA/HTA în populații diferite. Totuși, fiecare dintre locii identificați prezintă numai un *efect mic* (0,5-1 mmHg) asupra variației TA, iar efectul combinat al tuturor locilor explică doar *o parte din eritabilitatea HTA*, deci utilitatea predictivă a variantelor asociate cu HTA este limitată.
- Numai două dintre genele asociate cu HTA multifactorială sunt implicate și în sindroamele monogenice cu modificări ale TA: *CYP17A1* în deficiența în 17 $\alpha$  hidroxilază și *NOS3* în HTA indusă de sarcină.
- Circa 1/5 din locii identificați a fi asociați cu HTA sunt puternic *asociați și cu alte boli comune*, de exemplu, boala cronică renală, boala coronariană, aneurismele intracraniene ș.a.; una dintre explicațiile posibile ar fi implicarea lor în relee patologice comune unor boli diferite.

Cercetările actuale (post-GWAS) se concentrează pe două direcții principale: explicarea „eritabilității lipsă”, prin analiza variantelor rare, dar cu efecte puternice asociate cu HTA, și analiza funcțională a „genelor cauzale” (care diferă de variantele identificate).

Pentru a explica „eritabilitatea lipsă” s-au formulat mai multe ipoteze:

- nu au fost „capturate” variante structurale genomice „non-SNP” (CNV sau indels), care sunt frecvente și care ar putea avea un rol în susceptibilitatea și/sau patogenia bolii;
- nu s-au identificat variante rare, dar cu efecte mari (ce pot fi evidențiate doar prin secvențierea genomului) și nici interacțiuni între gene (epistazie) sau între gene și mediu (efecte epigenetice).

De exemplu, s-au căutat (prin secvențierea ADN) variante rare în genele implicate în SRAA, demonstrându-se contribuția semnificativă a unor astfel de variante în genele *APLN* (care codifică apelina, un ligand al unui receptor vascular ce reglează TA) și *RENBP* (care codifică o enzimă ce inhibă renina), gene care cresc sensibilitatea la sarea TA. Fiecare copie a acestor alele rare crește TA cu 1,6 mmHg TA, ca răspuns la creșterea sodiului din dietă.

Deci, foarte probabil, există sute de variante comune și rare care explică agregarea familială a HTA esențiale.

Caracterizarea funcțională a locilor identificați prin GWAS ar putea conduce la informații patologice utile. Majoritatea locilor nu au însă conexiuni evidente cu căi patologice cunoscute a fi implicate în HTA; excepție fac: gena *CYP17A1* (ce participă la sinteza steroizilor, inclusiv a aldosteronului), genele *NPPA*, *NPPB* și *NRP3* (pentru peptidele natriuretice și receptorul lor), gena *AGT* (pentru angiotensinogen), implicate în reglarea echilibrului electrolitic, și gena *END3*, ce codifică o endotelină. Restul locilor asociați cu HTA participă la alte căi patologice, fie necunoscute, fie nou identificate. Cercetările recente se bazează pe abordarea „omică” (ce include transcriptomica, proteomica, metabolomica, epigenomica), care, pentru boli complexe, ca HTA, ce implică multiple căi și organe, are avantajul că analizează structura și funcția moleculelor ce intervin în aval de procesele genomice, permițând înțelegerea globală a acțiunii factorilor genetici și de mediu în mecanismele patologice ale HTA.

Adrian COVIC,  
Eusebiu Vlad GORDUZA, Mircea COVIC

## MEDICINA GENOMICĂ ȘI BOLILE COMUNE ALE ADULTULUI

„Contributorii la această monografie au prezentat unitar fiecare capitol, realizând un volum consistent, bine conceput și organizat, cu un stil concis, clar și logic, ușor de înțeles și plăcut la lectură, pentru care autorii merită întreaga noastră grațitudine. Este exemplul tipic al colaborării dintre un clinician cu expertiză și doi renumiți geneticieni care reușesc o mostră excelentă de interdisciplinaritate și medicină translațională, deseori invocată ca fiind o necesitate, dar rareori posibil de a fi îndeplinită. Printre puținele cărți care îndeplinesc aceste obiective, monografia de față poate fi considerată un exemplu demn de a fi urmat. Sincere felicitări.”

Academician Constantin Ionescu-Tîrgoviște

Medicina genomică • Factorii genetici și epigenetici în bolile comune ale adultului • Boala coronariană • Hipertensiunea arterială esențială • Insuficiența cardiacă • Astmul bronșic • Insuficiența renală: lezarea acută renală și boala cronică renală • Boala inflamatorie intestinală • Ciroza hepatică • Diabetul zaharat tip 1 • Diabetul zaharat tip 2 • Genomica obezității • Bolile neurodegenerative • Psihozele majore: schizofrenia și tulburarea bipolară • Tulburările de reproducere • Genomica bolii canceroase

EDITURA POLIROM

ISBN 978-973-46-8332-1



www.polirom.ro

Carte publicată și în ediție digitală