

612.6
N96

THOMPSON & THOMPSON

GENETICĂ MEDICALĂ

EDIȚIA
A 8-A



*Robert L.
Nussbaum*

*Roderick R.
McInnes*

*Huntington
F. Willard*

Coordonatorii ediției în limba română

*Laurențiu Camil R.
Bohîlțea*

*Roxana Elena Al.
Bohîlțea*

672.6
V96

THOMPSON & THOMPSON GENETICĂ MEDICALĂ

EDIȚIA
A OPTA

Robert L. Nussbaum, MD, FACP, FACMG

Holly Smith Chair of Medicine and Science
Professor of Medicine, Neurology, Pediatrics and Pathology
Department of Medicine and Institute for Human Genetics
University of California San Francisco
San Francisco, California

Roderick R. McInnes, CM, MD, PhD, FRS(C), FCAHS, FCCMG

Alva Chair in Human Genetics
Canada Research Chair in Neurogenetics
Professor of Human Genetics and Biochemistry
Director, Lady Davis Institute
Jewish General Hospital
McGill University
Montreal, Quebec, Canada

Huntington F. Willard, PhD

President and Director
The Marine Biological Laboratory
Woods Hole, Massachusetts
and
Professor of Human Genetics
University of Chicago
Chicago, Illinois

Coordonatorii ediției în limba română

Laurențiu Camil R. Bohîlțea

Profesor Universitar Doctor Genetică Medicală
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București
Medic Primar Genetică Medicală
Medic Primar Obstetrică-Ginecologie
Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Pantelimon” București

Roxana Elena Al. Bohîlțea

Șef de Lucrări Doctor Obstetrică-Ginecologie
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București
Medic Primar Obstetrică-Ginecologie
Medicină Materno-Fetală; Genetică Medicală
Spitalul Universitar de Urgență București

766339

ELSEVIER

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”
BIBLIOTECA
ȘTIINȚIFICĂ MEDICALĂ

SL3



CAPITOLUL 1

Introducere 1

Apariția și dezvoltarea geneticii și genomicii, 1

Genetica și genomica în medicină, 1

În loc de concluzii, 2

CAPITOLUL 2

Genomul uman – noțiuni introductive 3

Genomul uman și bazele cromozomiale ale eredității, 3

Variabilitatea genomului uman, 11

Transmiterea genomului, 11

Gametogeneza și fecundarea la om, 18

Semnificația medicală a mitozei și meiozei, 20

CAPITOLUL 3

Genomul uman:

structura și funcția genei 21

Conținutul informațional al genomului uman, 21

Dogma centrală: ADN → ARN → Proteine, 22

Organizarea și structura genei, 24

Fundamentele expresiei genelor, 27

Expresia genelor active, 29

Aspecte epigenetice și epigenomice ale expresiei genelor, 33

Expresia genelor prin integrarea semnalelor genomice și epigenomice, 35

Dezechilibrul alelic în expresia genelor, 36

Variația exprimării genelor și relevanța lor în medicină, 41

CAPITOLUL 4

Diversitatea genetică umană:

mutația și polimorfismul 43

Natura variației genetice, 43

Variația moștenită și polimorfismul ADN, 45

Originea și frecvența diferitelor tipuri de mutații, 48

Tipuri de mutații și consecințele lor, 52

Variația personalizată de secvență, 54

Impactul mutației și al polimorfismului, 55

CAPITOLUL 5

Principiile citogeneticii clinice și ale analizei genomice 57

Introducere în citogenetică și analiza genomică, 57

Anomaliile cromozomiale, 64

Analiza cromozomială și genomică în cancer, 73

CAPITOLUL 6

Bazele cromozomiale și genomice ale bolilor: afecțiuni autozomale și gonozomale 75

Mecanismele anomaliilor, 75

Aneuploidia, 75

Disomia uniparentală, 79

Bolile genomice: sindroamele cu microdeleții și duplicații, 80

Anomaliile cromozomiale idiopatice, 82

Segregarea anomaliilor familiale, 83

Anomaliile asociate cu amprentare genomică, 85

Cromozomii sexuali și anomaliile lor, 87

Anomaliile de dezvoltare sexuală, 97

Anomaliile ale neurodezvoltării și dizabilitatea intelectuală, 102

CAPITOLUL 7

Transmiterea ereditară a caracterelor monogenice 107

Prezentare generală și concepte, 107

Arborele genealogic (pedigree-ul), 108

Ereditatea mendeliană, 110

Modelele autozomale de transmitere mendeliană, 111

Transmiterea legată de X, 118

Transmiterea pseudo-autozomală, 122

Mozaicismul, 123

Efectele originii mutației paternă asupra modelelor de transmitere, 124

Mutații dinamice: expansiuni instabile ale repetărilor de nucleotide, 124

Afecțiuni cu transmitere maternă cauzate de mutații în genomul mitocondrial, 128

Corelații genotip – fenotip, 130

Importanța istoricului familial în practica medicală, 130

CAPITOLUL 8

Ereditatea complexă a bolilor multifactoriale comune 133

Caractere calitative și cantitative, 133

Agregarea familială și corelația, 135

Determinarea contribuțiilor relative ale genelor și mediului la bolile complexe, 137

Exemple de boli multifactoriale comune cu contribuție genetică, 141

Exemple de caractere multifactoriale pentru care sunt cunoscuți factorii genetici specifici și de mediu, 145

*Provocarea bolilor multifactoriale
cu ereditate complexă, 152*

CAPITOLUL 9

Variabilitatea genetică a populațiilor 155
Genotipuri și fenotipuri în populații, 155
Factori care perturbă echilibrul
Hardy-Weinberg, 158
Diferențele etnice și frecvența bolilor
genetice variate, 163
Genetica și originea, 166

CAPITOLUL 10

Identificarea bazelor genetice
ale patologiei umane 171
Bazele genetice ale analizei de linkage
și de asociere, 171
Cartografierea genelor asociate patologiilor umane, 178
De la cartografierea genomică la
identificarea genică, 186
Identificarea genelor responsabile de boală prin
secvențierea genomică, 189

CAPITOLUL 11

Bazele moleculare ale bolilor genetice 195
Efectul mutației asupra funcției proteice, 195
Modul în care mutațiile abolesc formarea proteinelor
normale din punct de vedere biologic, 197
Relația dintre genotip și fenotip
în boala genetică, 197
Hemoglobinele, 198
Hemoglobinopatiile, 201

CAPITOLUL 12

Baza moleculară, biochimică și celulară
a afecțiunilor genetice 215
Boli datorate mutațiilor în diferite
clase de proteine, 215
Boli care implică enzime, 216
Defecte în proteinele receptorilor, 226
Defecte de transport, 230
Maladii ale proteinelor structurale, 233
Tulburările neurodegenerative, 242
Comentarii finale, 254

CAPITOLUL 13

Tratamentul bolilor genetice 257
Starea actuală a tratamentului
bolilor genetice, 257
Considerații speciale în tratamentul
bolilor genetice, 259
Tratamentul prin manipulara
metabolismului, 260
Tratamentul prin creșterea funcției genei sau proteinei
afectate, 263
Terapia genică, 275
Medicina de precizie: prezentul și viitorul tratamentului
bolilor monogenice, 280

CAPITOLUL 14

Genetica dezvoltării și malformațiile congenitale 283
(Cu contribuția dr. Anthony Wynshaw-Boris,
MD, PhD)

Dezvoltarea biologică în medicină, 283
Introducere în biologia dezvoltării, 287
Genele și factorii de mediu
în dezvoltare, 289
Concepte de bază ale
biologiei dezvoltării, 290
Mecanisme celulare și moleculare
în dezvoltare, 300
Interacțiunea mecanismelor de dezvoltare în
embriogeneză, 306
Concluzii, 307

CAPITOLUL 15

Genetica și genomica cancerului 309
Neoplazia, 309
Baza genetică a cancerului, 309
Cancerle familiale, 314
Incidența cancerului familial, 323
Cancerul sporadic, 325
Modificări citogenetice în cancer, 327
Aplicarea genomicii în terapia individualizată a
cancerului, 327
Cancerul și factorii de mediu, 330

CAPITOLUL 16

Evaluarea riscului și consultul genetic 333
Istoricul familial în estimarea riscului, 333
Sfatul genetic în activitatea clinică, 334
Determinarea riscului
de recurență, 336
Riscuri de recurență empirice, 342
Diagnosticul molecular
și genomic, 344

CAPITOLUL 17

Diagnosticul și screening-ul prenatal 349
Metode de diagnostic prenatal, 350
Indicații pentru diagnosticul prenatal prin testarea
invazivă, 355
Screening-ul prenatal, 356
Studii de laborator, 361
Consilierea genetică privind diagnosticul și
screening-ul prenatal, 365

CAPITOLUL 18

Aplicațiile genomicii în medicină și
în personalizarea îngrijirii stării de sănătate 369
Screeningul genetic populațional, 369
Farmacogenomică, 372
Farmacogenomica – un domeniu complex, 375
Screeningul pentru susceptibilitatea
genetică la boală, 375
Medicina genomică personalizată, 380