

Concluzii

1. Stresul oxidativ indus de CCl_4 se caracterizează printr-o ușoară scădere a cantității dipeptidelor histidinice în țesutul muscular la femele, totodată înregistrându-se o scădere semnificativă la șobolanii masculi.
2. Administrarea compusului coordinativ ai cuprului CMT-67, precum și a combinației CMT-28 cu remediul BioR manifestă o acțiune pozitivă asupra stresului oxidativ provocat de administrarea tetraclorurii de carbon, fapt demonstrat prin restabilirea până la valori normale a conținutului de dipeptide histidinice în țesutul muscular.
3. BioR în doze mici (1mg/kg) manifestă o influență pozitivă caracterizată prin restabilirea nivelului fiziologic al conținutului de dipeptide histidinice, iar la dublarea dozei (2 mg/kg) se înregistrează o diminuare evidentă a efectului pozitiv asupra compușilor histidinici testați.

Bibliografie

1. Boldyrev A.A. (2003), Carnosine as Natural Antioxidant and Neuroprotector In: Free Radicals, Nitric Oxide and Inflammation - Amsterdam: IOS Press, p. 202 – 217;
2. Halliwell B., Chirico S. (1993), Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance // Am.J.Clin.Nutr., Vol.57, pp. 715 – 725;
3. Stuerenburg H.J. (2000), The Roles of Carnosine in Aging of Skeletal Muscle and Neuromuscular Diseases // Biochemistry, Moscow, 2000, No. 7, pp. 862-865;
4. Olinescu R. Radicalii liberi în fiziopatologia umană.- București: Ed. Tehnică, 1994.- p.9-94.
5. Rudic V. (2007), BioR: Studii biomedicale și clinice. Chișinău, 376 p.;
6. Rudic V. (2007), Ficobiotehnologie – cercetări fundamentale și realizări practice. Chișinău, 365 p.;
7. Rudic V. (2006), Ficobiotehнологia – direcție științifică de perspectivă pentru Republica Moldova // Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științele vieții, Chișinău, nr.1, p.138-157;
8. Практикум по биохимии – Под ред. С.Е.Северина, Г.А.Соловьевой. Москва: Изд-во МГУ, 1989.- стр. 191-192.
9. Степанова Н.Г., Гринио Л.П. Исследование дипептидов при прогрессивной мышечной дистрофии // Вопр.мед. химии, Москва, 1968, № 2, стр. 210 – 215
10. Abe H. Role of histidine-related compounds as intracellular proton buffering constituents in vertebrate muscle. Biochemistry, 2000, 65(7), p.757-65

CORELAȚIA ÎNTRE MANIFESTAREA FENOTIPICĂ, TIPUL MUTAȚIEI ȘI VARIANTA ALELICĂ A GENELOR CICLULUI FOLAT LA PACIENȚII CU DISTROFIA MUSCULARĂ DUCHENNE/BECKER

Victoria Sacară¹, Victoria Florea², Elena Scvorțova^{1,3}.

Centrul de sănătate a reproducerii și genetică medicală¹

(Conducător științific– dr.biol., conf.univ. Igor Cemortan)

Catedra de genetică moleculară² USMF „N. Testemițanu

Universitatea Academiei de Științe a Moldovei³

Summary

The correlation between phenotypic manifestations, type of mutation and allelic variants of the genes of folate cycle in patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy

The frequency of different allelic variants of MTHFR gene in patients with DMD/B was estimated during this investigation. The incidence of C677T allelic variant in patients with DMD/B was 21,4%. This mutation leads to reduction of activity of MTHFR by 35-60%, and,

consequently, leads to a reduced level of methionine, which influences the myopathyc process. Analysis of MTRR polymorphism revealed the prevalence of A66G (92,9%), which leads to 4-times lower activity of this enzyme. Patients with in-frame deletions in dystrophin gene in combination with heterozygous status MTHFR, MTRR genes have severe clinical picture instead the mild one. Patients with mild clinical picture have the next genotype of folate cycle genes: 677-TT, 1298- CC.

Rezumat

A fost estimată incidența diferitelor variante alelice ale genei MTHFR la pacienții cu DMD/B. Incidența variantei alelice C677T la pacienți cu DMD/B constituie 21,4%. Substituția dată determină micșorarea cantității de metionină, ceea ce influențează procesul miopatic. Analiza polimorfismului genei MTRR a arătat prevalarea variantei alelice A66G (92,9%), cea ce conduce la micșorarea activității acestei enzime de 4 ori. La bolnavii cu deleții in-frame în gena distrofinei în combinație cu starea heterozigotă după genele MTHFR, MTRR în locul tabloului clinic ușor se observă tabloul clinic grav. La bolnavi cu clinica ușoară a fost depistat polimorfismul genelor ciclului folat - 677-TT, 1298-CC.

Actualitatea cercetării

Distrofia musculară Duchenne / Becker (DMD/B) – este o maladie cu incidența relativ înaltă în Republica Moldova. În ultimii cincisprezece ani studiile au fost focusate asupra studierii expresiei distrofinei (proteina musculară), mutațiilor în gena distrodinei și acțiunea ei asupra procesului miodistrofic [1,2]. Calitatea vieții pacienților cu DMD/B cu clinica manifestă e înrăutățită. De asemenea, tratamentul administrat nu e eficient în toate cazurile.

Tabloul clinic DMD/B este destul de variat. S-a constatat faptul că în urma aceleași mutații pot fi depistate diferite stări clinice ale pacienților, cu diferit grad de progresie [4].

Analiza delețiilor în gena distrofinei în populația Republicii Moldova a arătat că cel mai des în procesul de deleție este implicat exonul 45 [9], ce duce la decalarea fazei de lectură. După ipoteza lui A. Monaco (1988) aceasta determină forma clinică cu evoluție mai gravă și rapid progresantă. Mai mult ca atât, manifestările clinice caracteristice pentru DMD/B se pot observa și în caz de absența deleției exonilor în gena distrofinei. Cauza divergenței clinice nu este elucidată pe deplin.

Scopul cercetării

A aprecia efectul modificador a genelor ciclului folat metiltetrahidrofolatreductaza (MTHFR), metionin-sintetaza-reductaza (MTRR) în dezvoltarea procesului miopatic (pe model DMD/B).

Materiale și metode

Lucrare a fost efectuată pe baza registrului CNSRGM și bibliotecii ADN-ului bolnavilor cu DMD/B, în cercetare fiind incluse 14 persoane.

Diagnosticul miodistrofiei s-a efectuat în baza anamnezei, analizei genealogice, totalității indicilor clinici. Cercetarea neurologică a fost efectuată conform schemei general acceptate cu accent asupra gradului de lezare a mușchilor și de răspândire a procesului. S-au utilizat metodele clinice de cercetare care includ: examinarea neurologică concretă, testele biochimice generale ale sângelui, ECG, EMG și analiza moleculară ADN. Investigațiile bolnavilor au fost efectuate în condiții de staționar în cadrul secției de neurologie pentru copiii de vârstă tardivă, la Centrul de sănătate a reproducerii și genetică medicală din Republica Moldova.

Metode de cercetare: A fost efectuată separarea ADN din leucocitele sângelui venos.

Identificarea directă a delețiilor în gena distrofinei a fost efectuată prin metoda PCR multiplex.

Analiza PCR și RFLP a genelor MTHFR, MTRR (analiza RFLP a fost efectuată în 3 situsuri polimorfe: MTHFR 677CT, 1298AC, MTRR 66AG).

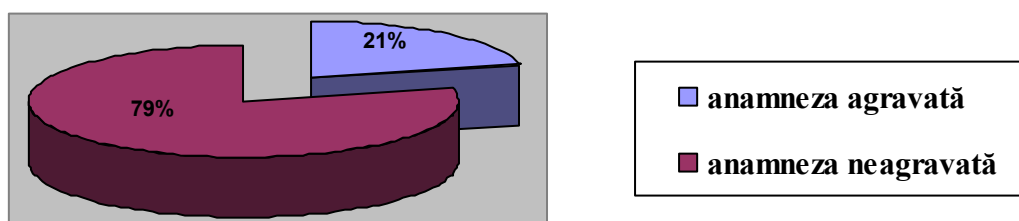
Pentru vizualizarea produselor de amplificare a fost utilizată metoda electroforezei în gel de poliacrilamidă de 7,5%.

Rezultate obținute și discuții

Caracteristica clinico-genealogică a bolnavilor DMD/B.

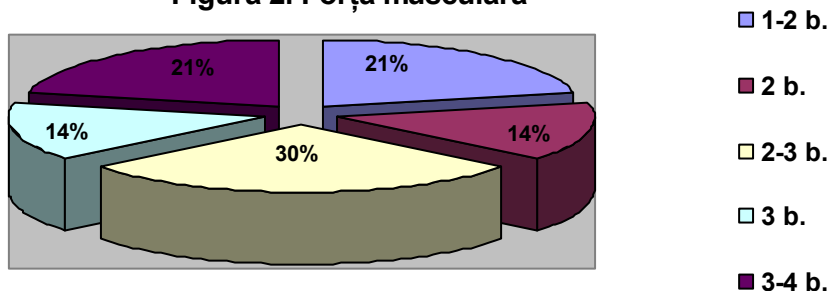
Pentru analiza anamnezei familiei noi am cercetat arborii genealogici ai fiecărui pacient. Din studiu s-a depistat că la 3 pacienți anamneza familiei e agravată. Iar la 11 pacienți – anamneză familială neagravată. (Figura1).

Figura 1. Analiza genealogică



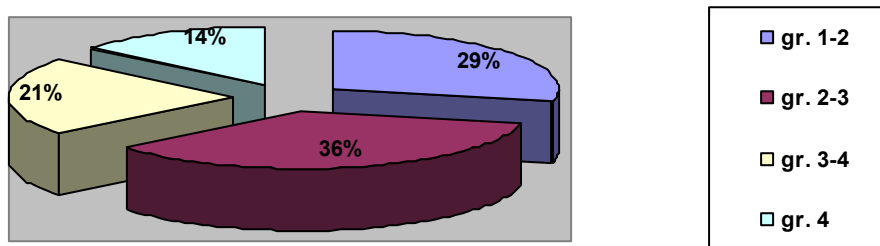
Pentru evaluarea forței musculare, am utilizat sistemul de 5 puncte. Noi am obținut următoarele rezultate (Figura 2): 1-2 puncte – 3 pacienți, 2 puncte – 2 pacienți, cu 2-3 puncte – 4 pacienți. 2 pacienți cu 3 puncte. Și 3 pacienți au avut 3-4 puncte. Acești pacienți au clinica cea mai ușoară.

Figura 2. Forța musculară



În concluzie, conform investigațiilor anterioare noi am stabilit gradul gravității distrofiei musculare la fiecare pacient (Figura 3). În continuare sunt prezentate datele referitoare la distribuția pacienților după gravitatea bolii. Gradul 1-2 – 4 pacienți - ei au clinica cea mai ușoară a miodistrofiei; trebuie de menționat, că 2 din acești pacienți sunt deja maturi (42 și 38 de ani). Gradul 2-3 – 5 pacienți; în cercetarea noastră la acest grad al miodistrofiei se referă majoritatea pacienților. Gradul 3-4 – 3 pacienți. Gradul 4 – 2 pacienți. În ultima grupă sunt repartizați cei mai gravi pacienți, care nu pot merge.

Figura 3. Gradul gravității distrofiei musculare



S-a observat, că printre bolnavi cel mai frecvent se întâlnesc cei cu gradul de gravitate a miodistrofiei 2-3 (5 persoane). La acești pacienți proba Gowers este pozitivă, are loc pseudohipertrofia mm. gastrocnemius.

Analiza molecular-genetică a DMD/B

Explorarea delețiilor extinse prin metoda PCR multiplex a fost efectuată pe 14 mostre ADN a bolnavilor cu MD (probanzi). În 12 mostre ADN ale bolnavilor cu DMD (85,7% cazuri) au fost depistate deleții cuprinzând de la 1 până la câțiva exoni, iar în 2 mostre (14,3 % cazuri), delețiile nu s-au depistat.

Comparând datele obținute cu cele din literatura mondială, noi am relevat corespondența procentuală a acestora (Tabelul 1) [7].

Tabelul 1

Procentul identificării delețiilor în gena distrofinei în diverse populații.

Populațiile	Moldova	Rusia	Germania	Franța	Sri-Lanka	Italia
Frecvența, %	85,7	41	62	68	66	78
X2		29,19	2,74	0,8	1,3	0,07

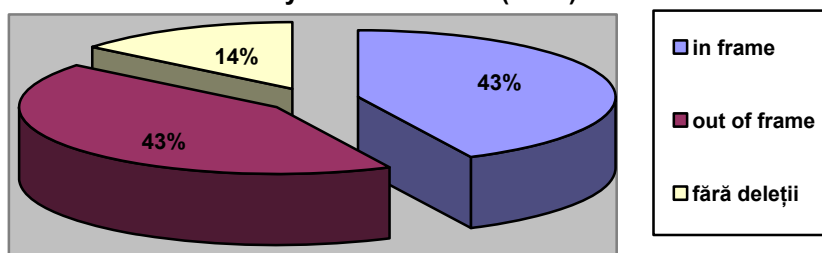
Din 14 bolnavi cu miodistrofie Duchenne, în 10 cazuri (71,4%) delețiile erau localizate în extremitatea-3' a genei distrofinei, iar în 2 cazuri (14,3%) delețiile erau localizate în extremitatea-5' a genei distrofinei. La 2 pacienți deleții n-au fost depistate.

Analizând raportul procentual de răspândire a delețiilor în sectoarele proximal și distal ale genei distrofinei, datele noastre corespund cu cele din literatura mondială. La pacienții analizați de noi, punctul de rupere este situat la hotarul dintre exonii 44 și 45. Cel mai frecvent în procesul delețional se include exonul 45 – 25,8% cazuri.

Noi am efectuat analiza deleții independente în gena distrofinei și am făcut o tentativă de prognosticare a gravității evoluării bolii în dependență de tipul deleției. Depistând o anumită deleție, noi determinăm tipul frontierei exon-intronice, iar în dependență de poziția tripletelor identificăm prezența sau lipsa deplasării fazei de lectură (după <http://www.dmd.nl/>). De asemenea, cunoașterea structurii proteinei distrofina, permite prognozarea evoluării procesului patologic.

Analizând cazurile familiilor cu DMD/B (în total 14 pacienți), noi am obținut următoarele date: 6 din 14 (42,9%) bolnavi cu DMD/B aveau deleții cu deplasarea fazei de lectură (out-of-frame deletions), prin urmare, se poate presupune un fenotip grav. 6 pacienți din 14 (42,95%) bolnavi cu DMD/B aveau deleții fără decalarea de lectură (in-frame deletions), astfel, se poate presupune o manifestare ușoară a bolii. Dar la 6 bolnavi s-au observat deleții mari, ce cuprind câțiva exoni, ceea ce determină sinteza unei proteine cu activitate scăzută. Prin urmare, la acești bolnavi se poate de așteptat un fenotip agravat. La 2 (14,2%) bolnavi cu DMD/B nu s-au depistat deleții. (Figura 4).

Figura 4. Analiza delețiilor conform "reading frame theory" lui A. Monaco (1988)



Manifestarea clinică a delețiilor mici a scos în evidență, în mod neașteptat o variabilitate înaltă pentru unii și aceeași exoni. De exemplu, 8 bolnavi cu DMD au avut deleții ale exonului 45, însă la ei s-au observat dereglări de diferit grad în mișcare la momentul investigației noastre.

La 7 pacienți clinica era gravă, dar la 1 pacient (38 ani) cu deleția exonilor 45-47 clinica era ușoară.

Deleția în exonul 8 – deleție out-of-frame. La acești pacienți se aștepta să fie a clinică gravă, însă în studiul nostru s-a determinat o evoluție clinică ușoară.

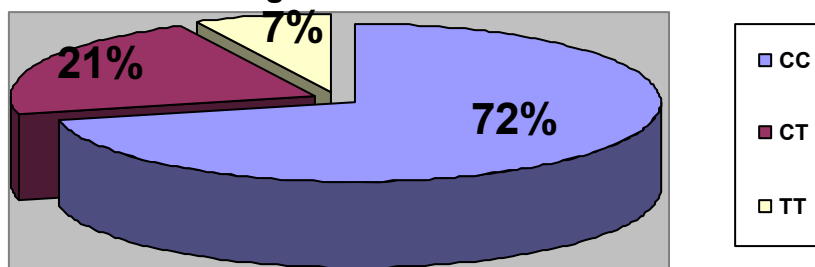
Deleția exonilor 45-47, 44-52, 45-49, 45-48 – deleții in-frame. La acești pacienți noi presupunem clinica ușoară. Între timp la o parte din pacienți noi observăm evoluția malignă a miodistrofiei.

În legătură cu faptul că există o marcată divergență între clinica reală și ceea ce ar trebui să fie conform așteptărilor, noi am fost nevoiți să presupunem că există alți careva factori, care influențează asupra manifestării și dezvoltării procesului miodistrofic. Noi presupunem că genele ciclului folat MTHFR, MTRR pot acționa ca factori modificatori.

Unul din scopurile cercetării a fost determinarea polimorfismelor MTHFR alelelor 677C→T și 1298A→C cât și posibila lor implicare în controlul asupra procesul miopatic.

S-a stabilit ca alela genei MTHFR 677-CC a fost prezentă la 10 pacienți DMD/B (71,5%). Varianta alelică MTHFR 677-CT a fost identificată la 3 bolnavi DMD/B (21,4%). Alela 677-TT s-a identificat 1 pacient cu DMD/ B (7,1%) (Figura 5).

Figura 5. Rezultatele incidenței polimorfismului genei MTHFR 677

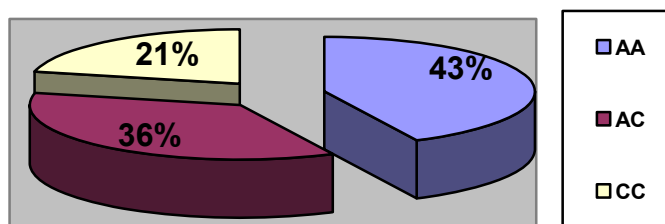


Varianta alelică MTHFR 1298-AA au fost depistată la 6 pacienți cu DMD/B (42,9%).

Varianta alelică 1298-AC a fost depistată la 5 bolnavi (35,7%).

Genotipul 1298-CC a fost observat la 3 bolnavi DMD/B (21,4%) (Figura 6).

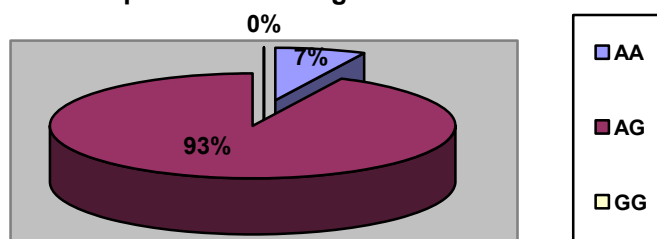
Figura 6. Rezultatele incidenței polimorfismului genei MTHFR 1298



După rezultate prezentate mai sus a fost efectuată analiza asociativă a ambelor varențe alelice ale genei MTHFR. Cele mai răspândite sunt variante 677-CC 1298-AA (21,4%), 677-CC 1298-AC (28,6%), 677-CC 1298-CC (21,4%). O incidență moderată a fost stabilită pentru următoarele variante: 677-CT 1298-AA (14,3%), 677-CT 1298-AC (7,1%) și 677-TT 1298-AA (7,1%). În studiul nostru nu au fost identificate următoarele asociații: 677-CT 1298-CC, 677-TT 1298-AC și 677-TT 1298-CC.

Studiul polimorfismului genei MTRR în poziția 66 a permis identificarea următoarelor rezultate: alela 66-AA a fost depistată la 1 bolnav DMD (7,1%), alela 66-AG – la 13 bolnavi DMD (92,9%), alela 66GG – nu a fost depistată. (Figura 7).

Figura 7. Rezultatele incidenței polimorfismului genei MTRR 66



Corelația între manifestarea fenotipică, tipul mutației și varianta alelică genelor ciclului folat.

Pe parcursul cercetării au fost diagnosticate 14 persoane în vederea prezenței polimorfismelor în genele MTHFR și MTRR. În Tabelul 2 sunt prezentate datele care includ diagnosticul pacientului, polimorfisme genelor ciclului folat (MTHFR, MTRR), prezența deleției, nivelul CFC, gradul de progresare a distrofiei musculare.

Tabelul 2 Tabelul registrării datelor pacienților cercetați.

Nr.	Diagnosticul	MTRR		MTHFR				del	CFC	Gradul
		1	66AG	1	2	677CT	1298AC			
1	DMD	A1A2	A/G	A1/A1	B2/B2	C/C	C/C	8	1269	1-2
2	DMD	A1A2	A/G	A1/A1	B1/B1	C/C	A/A	45 - 48	10490	3-4
3	DMD/B	A1A2	A/G	A2/A2	B1/B1	T/T	A/A	-	2573	1-2
4	DMD	A1A2	A/G	A1/A1	B1/B2	C/C	A/C	45	11870	3-4
5	DMD	A1A2	A/G	A1/A1	B1/B2	C/C	A/C	47	17420	2-3
6	DMD	A1A2	A/G	A1/A2	B1/B1	C/T	A/A	-	26560	2-3
7	DMD	A1A2	A/G	A1/A1	B1/B1	C/C	A/A	45	750	3-4
8	DMD	A1A2	A/G	A1/A1	B1/B2	C/C	A/C	47 - 50	5340	2-3
9	DMD	A1A1	A/A	A1/A2	B1/B1	C/T	A/A	42-60	7230	4
10	DMD/B	A1A2	A/G	A1/A1	B2/B2	C/C	C/C	45 - 49	527	1-2
11	DMD	A1A2	A/G	A1/A2	B1/B2	C/T	A/C	45 - 47	2000	2-3
12	DMD	A1A2	A/G	A1/A1	B2/B2	C/C	C/C	8	11006	1-2
13	DMD	A1A2	A/G	A1/A1	B1/B2	C/C	A/C	45	1462	2-3
14	DMD	A1A2	A/G	A1/A1	B1/B1	C/C	A/A	45 - 47	8900	3-4

În cercetarea noastră noi am divizat pacienții în 4 grupe:

1. Pacienții la care noi suspectam clinica ușoară, dar care s-au dovedit a fi destul de gravi. La aceasta grupă se referă 6 pacienți. În particular, la un pacient de 7 ani a fost depistată deliția exonilor 45-47 (deleție in-frame), iar în genele ciclului folat el are următoarele haplotipuri: MTHFR 677-CT, 1298-AC, MTRR 66-AG.
2. Pacienții, la care noi am suspectat clinica grea, dar la ei se observă manifestări ușoare (2 pacienți). Aceștia au haplotip CC în gena MTHFR 1298. Acest polimorfism poate reprezenta o variantă a evoluției. Și poate din această cauză bolnavi cu variate alele 677TT, 1298CC – au prognostic favorabil.
3. În acest grup sunt incluși bolnavii la care s-a presupus o clinică ușoară. Și acești pacienți într-adevăr au o dezvoltare lentă a miodistrofiei. În acest grup au fost incluși 2 bolnavi. Ei sunt deja maturi (42 și 38 de ani respectiv), pot să meargă de sine stătător. Ei la fel, ca și pacienții din grupul 2 au haplotipuri rar întâlnite: un pacient are haplotipul 677-TT, iar altul pacient – 1298-CC. După date din literatură haplotip 677-TT se întâlnește în populații foarte rar (2,9%).

Pacientul de 38 ani cu clinica foarte ușoară este capabil să se deplaseze și să lucreze de sine stătător. El este posesorul deleției exonilor 45-49 (deleție in-frame) în gena distrofinei, genotipul 677-CC 1298-CC pentru gena MTHFR (variantă polimorfică rară) și polimorfismul 66-AG al genei MTRR. Un alt proband de 6 ani, purtător al deleției exonilor 45-49 fiind heterozigot compus 677-CT și 1298-AC, cât și heterozigot 66-AG, a prezentat fenotip cu complicații.

4. Pacienții cu deleții out-of-frame la care clinica e gravă. La acest grup se referă 4 pacienți. Îndeosebi se evidențiază un pacient de 10 ani (Nr. 4) cu stare foarte gravă, el nu poate merge. La acest copil am depistat următoare haplotipuri 66-AG (MTRR).

Ciclul folat reprezintă o cascada enzimatică complexă. În acest proces sunt incluse diferite enzime care asigură sinteza metioninei din homocisteină [6]. Insuficiența metioninei duce la dezechilibrarea biosintezei proteinelor, încetinire creșterii și dezvoltării organismului și tulburări funcționale grave. Unele din cauze insuficienței metioninei sunt: polimorfismul genei metiltetrahidrofolatreductaza (MTHFR), care duce la micșorarea activității fermentului la 35-60%. Metiltetrahidrofolatreductaza (MTHFR) – e enzima care catalizează sinteza aminoacidului esențial metionina și apoi – S-adenozilmetionina, care joacă rol principal în procesul metilării ADN. Recent s-a identificat o mutație a genei care duce la micșorarea activității MTHFR în caz de substituție a citozinei cu timină în poziție C677T. Acest dezechilibru ereditar duce la hiperhomocisteinemie în combinație cu insuficiența producției metioninei [5].

O altă varianta polimorfică a genei MTHFR este substituția A – C în poziția 1298. Aceasta duce la înlocuirea glutaminei cu alanina în domeniul regulator al fermentului. Aceasta se însoțește cu diminuarea nepronunțată a activității. Indivizii care sunt heterozigoți compuși după alelele 677-CT și 1298-AC conform prezintă diminuarea activității fermentului la 40-50% și profilul biochimic este asemănător cu profilul homozigoților 677-TT [8]. După datele noastre starea de heterozigot compus se observă la pacienții din grupul 1, la care după teoria „fazei de lectură” noi presupunem manifestări clinice ușoare, dar la ei se observă evoluția malignă a miodistrofiei.

Remetilarea homocisteinei în metionină catalizează enzima citoplasmatică metionin-sintaza (MTR). Pentru activitatea acestui enzime este nevoie de metilcobalamină, derivatul vit. B12. Fermentul MTR asigură transformarea homocisteinei în metionină grație reacției, în care metilcobalamină joacă rolul purtătorului intermediar al grupei metil. În același timp, se petrece oxidarea cobalaminei, enzima MTR trece în stare neactivă. Restabilirea funcției enzimei poate să fie în timpul reacției de metilare cu participarea fermentului metionin-sintetaza-reductaza (MTRR). În această genă sunt descrise diferite mutații care formează un șir de variante polimorfe. Polimorfismul 66AG (p11e22Met) micșorează activitatea fermentului MTRR de 4 ori [3]. Reieșind din datele susținute s-a constatat că la 93% din bolnavi cu DMD/B se depistează starea heterozigotă a genei MTRR, ce poate influența asupra procesului miopatic.

Concluzii

1. S-a estimat frecvența diverselor variante alelice ale genei MTHFR la pacienții cu DMD/B. Frecvența polimorfismului 677CT în gena MTHFR constituie 21,4%. Substituția C677T duce la micșorarea activității metilentetrahidrofolatreductazei cu 35-60% și respectiv la micșorarea cantității de metionina - ceea ce influențează procesul miopatic.
2. Analiza polimorfismului genei MTRR a depistat prevalarea polimorfismului 66-AG la bolnavi DMD/B (92,9 %), ce duce la micșorarea de 4 ori a activității acestei enzime la bolnavi DMD/B. Ca rezultat este suprimată activitatea MTR, ca urmare nu are loc transformarea homocisteinei în metionină.
3. La bolnavii cu deleții în gena distrofinei fără decalarea fazei de lectură (deleții in-frame) în combinație cu starea heterozigotă după genele MTHFR, MTRR în locul tabloului clinic ușor (neînsemnat) se observă tabloul clinic grav.
4. La bolnavi cu clinica ușoară a fost depistat polimorfismul genelor ciclului folat, care rar se întâlnește în populația (677-TT, 1298-CC).

Bibliografie

1. Ahn A.H., Kunkel L.M. The structural and functional diversity of dystrophin // Nature Genet.-1993.-Vol.3.-P.283-291.
2. Baumbach L.L., Chamberlain J.S., Ward P.A., Farwell N.J., Caskey C.T. Molecular and clinical correlations of deletions leading to Duchenne and Becker muscular dystrophies. // Neurology.- 1989.- Vol.39.- P.465-474.
3. Bosco, P.; Gueant-Rodriguez, R. M.; Anello, G.; Barone, C.; Namour, F.; Caraci, F.; Romano, A.; Romano, C.; Gueant, J. L. : Methionine synthase (MTR) 2756 (A-G) polymorphism, double heterozygosity methionine synthase 2756 AG/methionine synthase reductase (MTRR) 66 AG, and elevated homocysteinemia are 3 risk factors for having a child with Down syndrome. Am. J. Med. Genet. 121A, , 2003, c. 219-224.
4. F Muntoni, P Gobbi, C Sewry, T Sherratt, J Taylor, S K Sandhu, S Abbs, R Roberts, S V Hodgson and M Bobrow. Deletions in the 5' region of dystrophin and resulting phenotypes // Journal of Medical Genetics 1994;31:843-847; doi:10.1136/jmg.31.11.843
5. Mariska Klerk, MSc; Petra Verhoef, PhD; Robert Clarke, MD; Henk J. Blom, PhD; Frans J. Kok, PhD; Evert G. Schouten, MD, PhD; and the MTHFR Studies Collaboration Group JAMA. 2002;288:2023-2031.
6. Mattson M.P., Shea T.B. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. Trends Neurosci 2003; 26: 137-146.].
7. Sacară V., Analiza molecular-genetică și clinică a familiilor cu distrofie musculară progresivă forma Duchenne în populația Republicii Moldova. (Autoreferat al tezei de doctor în științe medicale). Chișinău 2000
8. Спиридонова М.Г. и др. // Генетика, Т.40, №5, 2004 – с.704 – 708
9. Сакарэ В.К. //Молекулярно-генетические особенности миодистрофии Дюшенна/Беккера в Республике Молдова., Россия, Москва, Генетика, 2008, том 44, №10, С.1404-1409.

ROLUL FACTORILOR GENETICI ȘI NEGENETICI ÎN AVORTURILE SPONTANE RECURRENTE

(revista literaturii)

Elena Platon, Igor Cemortan, Svetlana Capcelea, Ludmila Rotaru

Catedra de Biologie moleculară și Genetică umană USMF “Nicolae Testemițanu”

Summary

The role of genetic and non-genetic factors in recurrent miscarriages (review)

Recurrent miscarriages (RM) are a devastating reproductive problem affecting ~1-2% of couples wishing children. Genetic factors appear to be highly associated with reproductive loss. The causes of RM are multiple, including chromosomal abnormalities, thrombophilia, metabolic disorders, anatomical causes and immune factors. Recently, research has generated interest in genetic markers for RM such as skewed X-chromosome inactivation and human leukocyte antigen-G polymorphisms. This complex reproductive disorder requires a multidisciplinary approach since such a number of factors may require evaluation and management.

Rezumat

Avorturile recurente (AR) reprezintă o problemă devastatoare reproductivă ce afectează ~1-2% din cuplurile care doresc copii. Factorii genetici par să fie frecvent asociați cu eșecurile reproductive. Cauzele AR însă sunt multiple, incluzând anomalii cromozomiale, trombofilia, boli metabolice, disfuncțiile endocrine, defecte anatomice, infecțiile și factori imunologici. Cercetările recente au evidențiat un interes sporit în identificarea markerilor genetici pentru AR, așa ca inactivarea preferențială a unui cromozom X și polimorfismele HLA. O astfel de