



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
GRIGORE T. POPA IAȘI



# Influențele genetice în afecțiunile de natura psihiatrică

Asistent universitar Dr. Setalia Popa

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași

# Genetica psihiatrică

- subdomeniu al neurogeneticii comportamentale și al geneticii comportamentale
- studiază rolul geneticii în dezvoltarea tulburărilor mentale
  - alcoolism,
  - schizofrenie,
  - tulburarea bipolară
  - Autismul
- Polimorfismele genice pot induce, sau pot fi o parte din cauzele tulburărilor psihiatrice.
- Domeniu nou pentru o întrebare veche

„Sunt moștenite condițiile și abaterile comportamentale și psihologice?”.



# Genetica psihiatrică - scop

- de a înțelege mai bine cauzele tulburărilor psihiatrice,
  - de a utiliza aceste cunoștințe pentru a îmbunătăți metodele de tratament și, eventual, de a dezvolta tratamente personalizate bazate pe profiluri genetice (vezi farmacogenomica).
  - de a transforma părți ale psihiatriei într-o disciplină bazată pe neuroștiințe.
- 
- Progresele recente în biologia moleculară au permis identificarea a sute de variante (mutații) genice comune și rare care contribuie la apariția tulburărilor psihiatrice.



# Genetica psihiatrică - istoric

- Cercetările asupra geneticii psihiatrice au început la sfârșitul secolului al XIX-lea cu Francis Galton (un fondator al geneticii psihiatrice)
  - care a fost motivat de activitatea lui Charles Darwin și de conceptul său de desegregare.
- Aceste metode de studiu s-au îmbunătățit ulterior datorită dezvoltării unor instrumente de cercetare clinice,
  - Anamnestice (epidemiologice – familiale)
  - Biometrice
- Studiile despre familie, gemeni și adopție - au demonstrat că genele influențează modul în care se manifestă aceste tulburări și s-a observat că tind să se agrege în familii.

# Ereditatea și genetica

- Majoritatea tulburărilor psihiatrice sunt foarte ereditare;
  - ereditatea estimată pentru tulburarea bipolară, schizofrenia și autismul (80% sau mai mare) este mult mai mare decât cea a bolilor precum cancerul de sân și boala Parkinson.
  - Dacă într-o familie există un membru apropiat afectat de o boală mintală - cel mai mare factor de risc cunoscut,
- Eterogenitatea genetică - factor de risc
  - cauzală se referă la o situație în care două sau mai multe cauze pot induce independent același sindrom clinic.
  - clinică se referă la momentul în care o singură cauză poate duce la mai mult de un sindrom clinic.
- O analiză comparativă sistematică a factorilor genetici comuni (GWAS) și unici a evidențiat seturi de gene cheie și procese moleculare care stau la baza tulburări neuropsihiatrice majore:

ADHD,	tulburări de anxietate,
tulburări ale spectrului autist,	tulburare bipolară,
tulburare depresivă majoră	schizofrenie.

Aceste studii sunt utile pentru a pune un diagnostic corect și tratament eficient.

# Testarea genetică în psihiatrie: abordări și probleme etice

- Demonstrată componenta ereditară a bolilor psihiatrice
- Studiile recente au identificat gene de predispoziție pentru depresie
- Descoperirile recente
  - înțelegerea mecanismelor bolilor psihiatrice,
  - identificarea de noi strategii terapeutice
  - dificultăți în înțelegerea și aplicarea testelor genetice în practica clinică
    - Etic (testarea la copii și / sau adulți)
    - Asimptomatic (identificarea unui diagnostic grav la pacienți care vor avea un debut tardiv al bolii sau care vor face o formă ușoară de boală)
    - Cum acordăm sfatul genetic pacientului și familiei acestuia
    - Cine trebuie să aibă acces la aceste informații...



# Ce doriți să aflați și ce credeți că puteți afla cu ajutorul unei testări genetice?

- Cauza bolii
- Severitatea și prognosticul bolii
- Răspunsul la tratament al bolii
- Disponibilitatea unui tratament



## Mod de a aduce dovezi palpabile!



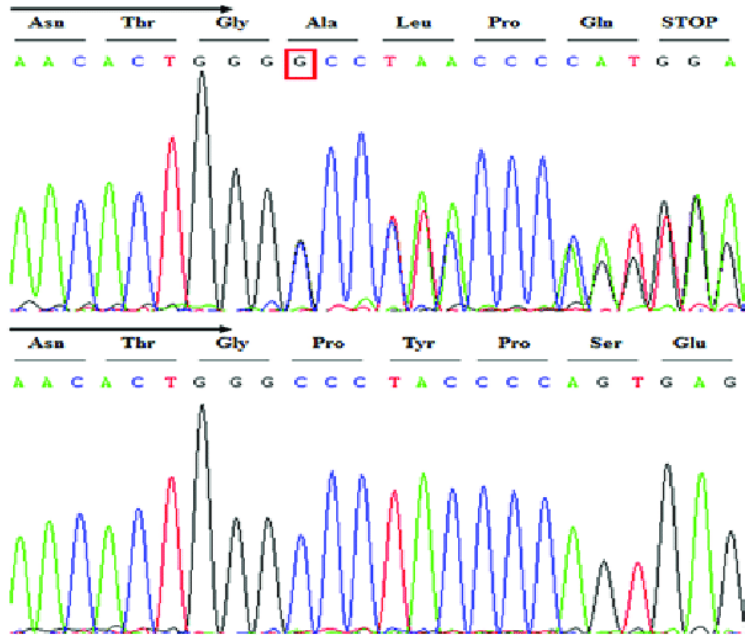
UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
GRIGORE T. POPA IAȘI

# Tipuri de teste de diagnostic genetic

## Cariotip, FISH, ArrayCGH, MLPA, PCR, Panele de gene, WES, NGS

### Genetică moleculară

**Secvențiere Sanger** – identificarea succesiunii de nucleotide



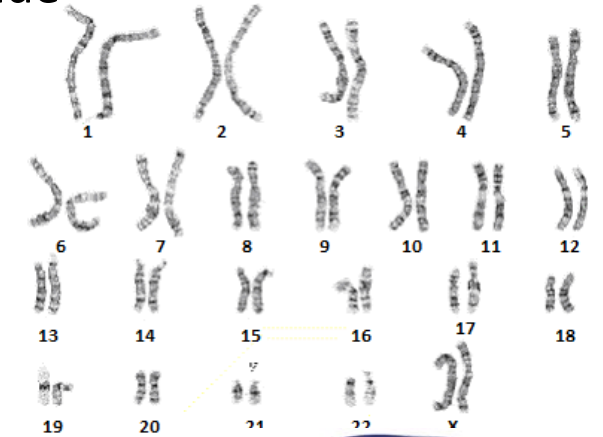
### Dezvoltarea tehnicilor

### NGS - WGS



### Citogenetică

**Cariotip** - vizualizare molecule de ADN in ansamblu, > 5 milioane de nucleotide



**ArrayCGH** - dezechilibrelor de dozaj genic - la nivelul intregului genom





# Clasificarea bolilor genetice

## **Boli cromosomiale**

- Severe, asociază retard de creștere și dezvoltare, sindroame plurimalformative

## **Boli mitocondriale**

- Boli cu manifestare la nivelul țesuturilor ce sunt mari consumatori energetici (SNC)

## **Boli monogenice**

- Afectează o singură sau o pereche de gene, fenotip variabil

## **Boli multifactoriale**

- Boli comune ale adultului (DZ, BCV, boli degenerative)

## **Boli prin mutații somatice**

- Afectează țesuturi, grupuri izolate de celule - cancer

# Teste genetice în psihiatrie

- Testele de diagnostic psihiatric – utilizate pentru a completa procesul de diagnostic în câteva situații clinice:
  - Prezicerea răspunsului sau a efectelor adverse ale unui medicament. **Markerii farmacogenetici** - deciziile terapeutice în psihiatrie, - scade riscul eșecului tratamentului și efectele secundare severe ( testarea CYP450)
  - În anumite boli neurometabolice sau neurodegenerative, ganglioizidele și alte tulburări de depozitare, porfirii.
- Confirmarea unui diagnostic și susținerea selecției terapiei.
  - în sindromul X fragil, fenilcetonuria, sindromul Down și sindromul de deleție 22q11).
- Detectarea unei variante patogene rare poate deschide noi posibilități de îngrijire personalizată pentru purtători.
- Detectarea variantelor asociate cu un risc mai mare de tulburări psihiatrice majore, deși această posibilitate este controversată.



# Medicul are responsabilitatea de a selecta testul cel mai potrivit pentru pacient

- Examen clinic și paraclinic complet
  - identificare diagnostic clinic corect, încadrarea într-un sindrom (dacă e cazul).
- Identificarea semnelor majore sugestive pentru o anumită genă sau familii de gene
- Evaluarea familiei și identificarea tipului de transmitere și penetrare a bolii în familie (există mutații cu transmitere DA; DX; RA; RX) – arborele genealogic
- În cazul imposibilității de încadrare într-un sindrom se identifică factorii de risc, se exclud factorii de mediu și se centrează studiul pe factorii de risc genetic (evaluați prin secvențiere – Panele, WES, WGS...)
- Interpretarea corectă a acestora – se cunoaște că 30-60% din rezultate sunt negative, dar acestea pot fi fals negative – interpretate de un specialist
  - Programele de analiza – imperfecte
  - Polimorfismele identificate pot acționa sinergic – studii de proteomică
  - Variantele genice identificate dificil de analizat – dificultăți de aliniere a secvențelor de ADN

# Tipuri de paneele de gene disponibile

- Boli mendeliene cu manifestări psihiatrice
- Boli metabolice cu manifestare psihiatrică
- Evaluarea întârzierii în dezvoltarea neuromotorie
- Boli neuropsihiatrice cu debut precoce
- Testarea genelor din cascada serotoninei (transportor, receptor...), dopaminei, canalelor de calciu, receptorilor opioizi, etc...
- Identificarea polimorfismelor genice responsabile cu modificarea metabolizării medicamentelor, implicit interacțiune între medicamente.



BOLI	AR	AD	X-Linked	BOLI	AR	AD	X-Linked
X-linked adrenoleukodystrophy			X	Cobalamin G (cbIG) deficiency			
Glycine encephalopathy	X			Mucopolysaccharidosis type IIIB (MPS IIIB or Sanfilippo B); Charcot-Marie-Tooth disease type 2V	X	X	
Intellectual disability, enteropathy, deafness, peripheral neuropathy, ichthyosis, and keratoderma (MEDNIK) syndrome	X			N-acetylglutamate synthase deficiency	X		
Arginase deficiency	X			Niemann-Pick Disease Type C	X		
Metachromatic leukodystrophy	X			Ornithine transcarbamylase deficiency			X
Wilson disease	X			Hyperphenylalaninemia	X		
Maple syrup urine disease	X			Propionic acidemia	X		
Neurodegeneration with brain iron accumulation 4	X			Neuronal ceroid lipofuscinosis type 1 (CLN1)	X		
Hyperammonemia due to carbonic anhydrase VA deficiency	X			Hyperprolinemia type I	X		
Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency	X			Tetrahydrobiopterin-deficient hyperphenylalaninemia due to 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase deficiency	X		
Neuronal ceroid lipofuscinosis type 3 (CLN3)	X			Mucopolysaccharidosis Type IIIA (MPS IIIA or Sanfilippo A)	X		
Dopamine beta-hydroxylase deficiency	X			Creatine transporter deficiency			X
Maple syrup urine disease	X			Lysinuric protein intolerance	X		
Krabbe disease	X			Citrin deficiency	X		
Fabry disease			X	Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome	X		
Mucopolysaccharidosis	X			Riboflavin transporter deficiency		X	
Glutathione synthetase deficiency	X			Brown-Vialetto-Van Laere syndrome	X		
Tay Sachs disease	X			DiGeorge syndrome		X	
3-hydroxy-3-methylglutaryl (3HMG)-CoA lyase deficiency	X			Tyrosine hydroxylase deficiency	X		
Lesch-Nyhan syndrome			X	Neuronal ceroid lipofuscinosis 2 (CLN2)	X		
				Methylmalonic aciduria and homocystinuria,	X		

# Vă Mulțumesc!

- Date de contact
  - Setalia Popa
  - Medic specialist Genetică Medicală
  - Asistent universitar Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași
  - Secretar al Societății Române de Genetică Medicală ([www.srgm.ro](http://www.srgm.ro))
  - Tel. +4 0747407109
  - Email: [setalia.popa@umfiasi.ro](mailto:setalia.popa@umfiasi.ro) sau [setalia\\_popa@yahoo.com](mailto:setalia_popa@yahoo.com)

