

Factorii genetici ai trombofiliilor ereditare și implicarea lor în avortul spontan

The genetic factors of hereditary thrombophilia and their implication in spontaneous abortion

Asist. Univ. Dr. Kinga KOZMA^{1,2}, Șef Lucr. Dr. Claudia JURCA^{1,2}, Prof. Dr. Marius BEMBEA^{1,2}

¹Spitalul Clinic Municipal „Dr. Gavril Curteanu“, Oradea

²Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea din Oradea

REZUMAT

Trombofilia este o anomalie a procesului de coagulare care constă în starea de hipercoagulabilitate a sângelui. Trombofilia ereditară este o afecțiune genetică, cu etiologie heterogenă, produsă prin mutații descrise la aproape toți factorii coagulării. Modelul de transmitere ereditară este în majoritatea cazurilor autozomal-dominant, cu penetranță variabilă.

Asocierea de polimorfisme ale genelor implicate în procesul coagulării constituie un factor de risc crescut pentru manifestările clinice de trombofilie. Consecințele clinice ale trombofiliilor ereditare (trombozele cardiovasculare și cerebrale, avort spontan, preeclampsie, dezlipire de placentă, retard de creștere intrauterină) se corelează într-o manieră încă incomplet cunoscută cu tipul și numărul mutațiilor.

Cuvinte cheie: trombofilii ereditare, avort spontan, avort spontan recurent

ABSTRACT

Thrombophilia is an abnormality of blood coagulation which correlates with a hypercoaguable state. Hereditary thrombophilia is a genetic disorder with heterogeneous etiology, produced by mutations described in almost all coagulation factors. The hereditary transmission is autosomal dominant in most cases with variable penetrance.

The combination of polymorphisms in the involved genes in the coagulation process is a high risk factor for the clinical manifestations of thrombophilia. The clinical consequences of hereditary thrombophilia (cardiovascular and cerebral thrombosis, spontaneous abortion, preeclampsia, abruptio placentae, intrauterine growth retardation) are correlated in a manner not yet fully known to the type and number of mutations.

Keywords: hereditary thrombophilia, recurrent spontaneous abortion

Trombofilia este o anomalie a procesului de coagulare care constă în starea de hipercoagulabilitate a sângelui, o afecțiune heterogenă,

multifactorială, având cauze genetice și non-genetice. (1,2)

Adresă de corespondență:

Dr. Kinga Kozma, Spitalul Clinic Municipal „Dr. Gavril Curteanu“, Str. Corneliu Coposu nr. 12, Oradea

E-mail: kozmaki@gmail.com

Trombofilia ereditară este rezultatul moștenirii unei gene anormale de la un părinte (**stare de heterozigoție**), de la amândoi părinții (**stare de homozigoție**) sau al mutației survenite în celulele germinale (ovule sau spermatozoizi) ori, după concepție, în ovulul fertilizat (**mutație de novo**). Unele persoane pot avea mai multe mutații pe aceeași genă (**heterozigoție compusă**). (3)

Trombofiliile ereditare (**genotip modificat**) implicând diferiți factori ai coagulării pot fi cauză de avort spontan prin predispoziția ereditară la hipercoagulabilitate (**fenotip modificat**), afectând circulația placentară și fetală. (2)

Principalii factori trombo-embolici implicați în avorturile spontane sunt prezentați în continuare.

FACTORUL V

Factorul V (FV) este o glicoproteină care circulă în plasmă având o minimă sau fără activitate. Este convertit într-o formă activă (FVa) de trombină (FIIa); FVa servește ca proteină esențială în procesul de coagulare și, totodată, acționează ca un cofactor în conversia protrombinei (FII) în trombină de către Factorul Xa. FVa este inactivat de Proteina C activată (PCa). (OMIM#612309)

Genetica: simbolul genei care codifică Factorul V este *F5*, localizată la nivelul cromozomului 1q23. (HGNC3542) Este alcătuită din 74.635 de perechi de baze (bp), din care 6.672 bp în regiunea codantă constituită din 25 de exoni.

La nivelul genei *F5* sunt descrise peste 400 de polimorfisme, dintre care cel mai cunoscut și asociat cu avortul spontan este Factorul Leiden. (4) (PharmGKB PA159) Mutația se află la nivelul exonului 10, fiind considerat un polimorfism al unui singur nucleotid (SNP). Este o mutație cu sens greșit în care se schimbă guanina (G) cu adenina (A) în poziția 1.691 a genei *F5*; consecutiv, acest locus va avea 2 alele: alela G, sau alela non-mutantă, și alela A, sau alela mutantă (G1691A). Codonul rezultat va codifica în loc de arginină (Arg), glutamină (Gln) în poziția 506 a proteinei (Arg506Gln), principalul loc de clivaj pentru activarea proteinei C. (NCBI 2153) Această modificare genotipică se va manifesta fenotipic prin producerea unei variante a Factorului V – Factor Leiden care va fi rezistent la PCa, creând o stare de hipercoaguabilitate. Factorul Va, inactivându-se de 10 ori mai lent, rămâne activ mai mult timp, facilitând astfel producția trombinei și fibrinei în exces. Această

mutație explică aproximativ 90% din fenotipurile observate cu rezistență crescută la PCa la pacienții cu tromboză. (5,6)

Denumirea de Factor Leiden provine de la orașul Leiden din Olanda, unde a fost descrisă prima dată în 1994 de către Prof. R. Bertina *et al.* (7) Mutația s-a produs printr-un eveniment unic în urmă cu aproximativ 20.000-30.000 de ani, după separarea evoluționară a populației albe de populația asiatică și africană. (5)

Genotipurile posibile pentru gena *F5*, mutația G1691A, pot fi următoarele:

- homozigot neafectat (G1691G);
- heterozigot pentru alela mutantă (G1691A) – genotipic cu o alelă mutantă, fenotipic posibil afectat (penetranță variabilă); riscul pentru evenimente trombo-embolice și complicațiile sarcinii (avort spontan, preeclampsie, retard de creștere intrauterină, dezlipire de placentă) este de 2-3 ori mai crescut decât la neafecțat;
- homozigot pentru alela mutantă (A1691A) – genotipic cu două alele mutante, fenotipic riscul relativ pentru tromboză venoasă este de aprox. 18-80 de ori mai crescut pentru evenimente trombo-embolice. (5)

Modelul de transmitere: autozomal dominant cu penetranță incompletă. (MedGen 396074)

FACTOR V HAPLOTIP R2 (FACTOR V HR2)

Este un haplotip al genei *F5* (HR2), determinat de un alt polimorfism (R2) descris la nivelul genei; modificarea genotipică este o substituție unică de baze în poziția 4.070 a genei, adenina fiind substituită cu guanina (A4070G), rezultând arginină în loc de histidină (His1299Arg). Are rol patologic, determinând o rezistență moderată la PCa și interacționând cu factorul Leiden pentru a produce un fenotip mai rezistent la PCa. (5,6)

FACTORUL II

Factorul II (FII) este o glicoproteină dependentă de vitamina K, sintetizată în ficat sub formă inactivă. Este activată de FXa în trombină (FIIa) în prezența FVa, a fosfolipidelor și a calciului. FIIa transformă fibrinogenul în fibrină pentru formarea trombului, stimulează agregarea plachetară, activează FV, FVIII și FXIII și proteina C inhibând în acest fel coagularea. (OMIM#614390)

Genetica: Simbolul genei care codifică Factorul II este *F2*; gena este localizată la nivelul cromozomului 11p11.2 (HGNC 2147). Este alcătuită din 20.327 bp, fiind constituită din 14 exoni. Mutația cel mai frecvent întâlnită este o variantă genetică prin substituția unui singur nucleotid (SNV), în urma căreia se schimbă guanina (G) cu adenina (A) în poziția 20.210 a genei *F2*, care va avea la acest locus 2 alele: alela G sau alela non-mutantă și alela A sau alela mutantă (G20210A). Mutația se află într-o regiune netranscrisă a genei ca urmare ea nu va produce modificări la nivelul aminoacizilor, dar protrombina va fi într-o cantitate crescută care explică starea de hipercoagulabilitate. (8,9)

Genotipurile posibile pentru gena *F2*, polimorfismul G20210A pot fi următoarele:

- homozigot neafectat (G20210G);
- heterozigot pentru alela mutantă (G20210A);
- homozigot pentru alela mutantă (A20210A).

Fenotipic, heterozigoții vor avea trombofilie cu un risc crescut (~3-8x) pentru evenimente trombo-embolice, iar homozigoții trombofilie cu un risc și mai crescut (~18-80x) pentru aceste evenimente față de heterozigoți. (8)

Modelul de transmitere: autozomal dominant. (OMIM#614390)

METILENTETRAHIDROFOLAT REDUCTAZĂ (MTHFR)

MTHFR este o proteină enzimatică care se află la intersecția căilor de metilare și sintezei de ADN. Are un rol central în metabolismul acidului folic (vitamina B9) și homocisteinei. Catalizează conversia 5,10-metilentetrahidrofolatului în 5-metiltetrahidrofolat, care este necesară pentru procesul de remetilare a homocisteinei în metionină. Metionina este convertită în donorul universal de grup metil (S-adenosilmetionină) care este folosit apoi la metilarea de ADN și a proteinelor. 5,10-metilentetrahidrofolatul este substratul pentru sinteza „de novo” a purinelor. (4) (PharmGKB PA245)

Rolul patologic al enzimei a fost descris pentru prima dată în anul 1972 de Mudd și colaboratorii, care au identificat un pacient cu homocistinurie cauzat de deficitul enzimei MTHFR. În anul 1988 a fost descrisă o variantă termolabilă a enzimei, care determină o creștere ușoară sau moderată al homocisteinei în plasmă, fiind un important factor de risc în bolile cardiovasculare. (10)

Genetica: Simbolul genei care codifică enzima MTHFR este *MTHFR*; gena este localizată la nivelul cromozomului 1p36.3 (HGNC ID 7436). Este alcătuită din 20.374 bp și constituită din 14 exoni. (NCBI 4524) Sunt descrise peste 100 de polimorfisme la nivelul genei MTHFR, cele mai studiate fiind SNPs-urile C677T și C1298A. Ambele produc o schimbare de aminoacid cu caracteristici biochimice diferite. Cel mai comun polimorfism cu cel mai important rol în patologia clinică este C677T situat la nivelul exonului 4. (11) Este o mutație cu sens greșit în care se schimbă citozina (C) cu timina (T) în poziția 677 a genei *MTHFR*; consecutiv, acest locus va avea 2 alele: alela C sau alela non-mutantă și alela T sau alela mutantă (C677T). Codonul modificat (A222V) va codifica în loc de alanină (Ala) valină (Val), rezultând o proteină termolabilă cu activitate enzimatică redusă. (12) Polimorfismul MTHFR C677T este asociat cu diferite boli vasculare, neurologice, cancer, diabet, psoriazis. (11)

Al doilea polimorfism cel mai studiat este A1298C situat la nivelul exonului 7. În urma mutației se schimbă adenina (A) cu citozină (C), iar codonul rezultat (E429A) va codifica în loc de alanină (Ala) glutamina (Gln), rezultând o proteină cu activitate enzimatică scăzută, dar fără termolabilitate. (11)

Genotipurile posibile pentru cele două polimorfisme pe gena *MTHFR* pot fi următoarele:

- homozigot neafectat (C677C; A1298A);
- heterozigot pentru alela mutantă (C677T; A1298C);
- homozigot pentru alela mutantă (T677T; C1298C);
- heterozigot compus (C677T+A1298C). (12)

Polimorfismul A1298C nu asociază creșterea nivelului de homocisteină nici în stare de heterozigoție, nici în stare de homozigoție; în schimb, în stare de heterozigoție compusă cu polimorfismul C677T poate să producă hiperhomocisteinemie. (13) Alela 1298C este în dezechilibru de înălțare cu alela 677C. În total sunt posibile 9 combinații de genotipuri: C677C/A1298A; C677C/A1298C; C677C/C1298C; C677T/A1298A; C677T/A1298C; C677T/C1298C; T677T/A1298A; T677T/A1298C; T677T/C1298C. Combinațiile genotipurilor T677T/A1298C, C677T/C1298C și T677T/C1298C sunt foarte rar observate. (10) Frecvența acestor haplotipuri diferă în diferite grupuri etnice. (4) (PharmGKB PA245)

Mutațiile la nivelul genei *MTHFR* produc o activitate scăzută a enzimei și hiperhomocisteinemie care induce agregare plachetară prin promovarea deteriorării endoteliale oxidative.

(12) *Modelul de transmitere*: autozomal recesiv. (OMIM#188050)

tere: autozomal dominant sau autozomal recesiv. (OMIM#612336, 614514)

PROTEINA C

Proteina C este un anticoagulant natural, o glicoproteină dependentă de vitamina K, sintetizată în ficat. În sânge circulă sub forma inactivă. Proteina C este transformată în enzimă activă (PCa) de către trombină (FII), după fixarea FII la nivelul unei proteine endoteliale (trombomodulină). PCa inactivează FVa și FVIIIa, care sunt necesare pentru activarea FX și generarea FII. Funcția inhibitorie a proteinei C este amplificată de proteina S. (OMIM6#12283)

Genetica: Simbolul genei care codifică proteina C este *PROC*; gena este localizată la nivelul cromozomului 2q13-2q14. (NCBI 5624) Este alcătuită din 10827 pb, fiind constituită din 9 exoni. (OMIM#12283) Mutațiile la nivelul genei pot fi asociate cu trombofilia prin deficit de proteina C cu risc pentru evenimente trombo-embolice, purpură fulminantă neonatală, infecții bacteriene.

Proteina C poate influența echilibrul între procesul de coagulare și inflamație pe parcursul invaziei trofoblastice, prezența ei fiind vitală în susținerea sarcinii în primele 5-7 zile postcoital. (14) *Modelul de transmitere*: autozomal dominant sau autozomal recesiv (OMIM#176860, 612304).

PROTEINA S

Proteina S este o glicoproteină dependentă de vitamina K, sintetizată în ficat și celulele endoteliale. Se găsește în plasmă sub formă liberă, activă (40%) sau legată de o proteină (C4b), sub formă inactivă (60%). Este un anticoagulant, acționând ca un cofactor pentru PCa cu care inactivează FVa și FVIIIa, controlând astfel formarea trombului. Stimulează totodată activitatea enzimei TFPI (inhibitor al căii factorului tisular), inhibând factorul Xa. (15)

Genetica: Simbolul genei care codifică Proteina S este *PROS1*; gena este localizată la nivelul cromozomului 3q11.2. Este alcătuită din 101054 pb și conține 16 exoni. (NCBI 5627) Au fost descrise mai mult de 200 de mutații la nivelul genei *PROS1*, majoritatea lor fiind mutații cu sens greșit sau mutații fără sens. (15) Mutațiile la nivelul genei determină trombofilie ereditară prin deficit congenital de proteină S asociată cu un risc crescut pentru evenimente trombo-embolice. (OMIM#176880) *Modelul de transmi-*

TROMBOMODULINA

Trombomodulina (TM) este o proteină membranară tip 1, sintetizată în celula endotelială, exprimată pe suprafața acesteia și având rol de receptor pentru trombină, cu care formează complexul trombomodulină-trombină. Legată de trombină, determină viteza și direcția de hemostază: activează proteina C (PCa) de aprox. 1.000 ori mai rapid decât trombina singură. Are rol în procese inflamatorii, în activarea plachetară și fibrinoliză. (NCBI 7056)

Genetica: simbolul genei care codifică trombomodulina este *THBD*; gena este localizată la nivelul cromozomului 20p11.2. Este alcătuită din 4109 pb, existând un singur exon și nici un intron. (GeneAtlas THBD) Mutațiile la nivelul genei sunt asociate cu evenimente trombo-embolice prin efectul modulator al trombomodulinei în procesele inflamatoare, în activitatea complementului și în fibrinoliză. (OMIM 612926) Polimorfismul cel mai studiat și asociat cu avortul spontan după 20 de săptămâni de gestație este o mutație punctiformă cu sens greșit în care se schimbă guanina (G) cu adenină (A) în poziția 1208 a genei *THBD* (G1208A), codificând astfel o proteină în care arginina (Arg) se schimbă cu lizină (Lys) în poziția 403 a proteinei (Arg403Lys). (2) Avortul după 20 de săptămâni de sarcină, preeclampsia severă și reducerea circulației placentare se produc prin modificări funcționale și structurale ale endoteliului arborelui vilozitar. (GeneAtlas THBD)

RECEPTORUL ENDOTELIAL DE PROTEINĂ C (EPCR)

EPCR este o proteină transmembranară tip I cu expresie marcată la nivelul endoteliului vaselor mari și cu expresie minimă la nivelul capilarelor. Este un receptor endotelial al proteinei C, capabil să se lege de proteina C și să-i crească afinitatea pentru complexul trombină-trombomodulină, având astfel rol în controlul procesului de coagulare. EPCR leagă cu afinitate similară atât proteina C, cât și proteina C activată. (16)

Genetica: simbolul genei care codifică EPCR este *PROCR* (OMIM#600646); gena este localizată la nivelul cromozomului 20q11.2. Este constituită din 5392 pb, cuprinzând 6 exoni. (NCBI 10544) Mutațiile la nivelul genei sunt asociate cu evenimente trombo-embolice și avort

spontan după vârsta gestațională de 20 de săptămâni, gena EPCR având expresie și la nivelul vaselor din placentă și în dezvoltarea sistemului cardiovascular al fătului. (16)

Polimorfismele la nivelul genei definesc 4 haplotipuri: haplotip 1 (A1), haplotip 2 (A2), haplotip 3 (A3) și haplotip 4 (A4). Prezența haplotipului A3 (combinațiile alelice A1A3 / A2A3 / A3A3 / A3A4) asociază nivel plasmatic crescut de EPCR și un risc crescut pentru evenimente trombo-embolice. (17) Prezența alelei A1 este asociat cu nivel crescut de APC și un risc scăzut pentru evenimente trombo-embolice; prezența alelei A2 nu influențează nivelul plasmatic de EPCR, iar prezența alelei A4 este asociat cu o creștere ușoară a nivelului plasmatic de EPCR și un risc ușor crescut pentru evenimente trombo-embolice. (18)

ANTITROMBINA (AT)

AT este o proteină plasmatică, sintetizată în ficat. Are rol central în procesul de coagulare, inhibând trombina alături de alte proteaze din cascada coagulării (FIX, FX, FXI, FXII). (NCBI 462)

Genetica: Simbolul genei care codifică AT este *SERPINC1*; gena este localizată la nivelul cromozomului 1q25.1. Este alcătuită din 13575 pb, fiind constituită din 8 exoni. (NCBI 462) Majoritatea mutațiilor descrise la nivelul genei sunt mutații punctiforme și determină deficit congenital de antitrombină. Pacienții cu deficit congenital de antitrombină sunt predispuși pentru evenimente trombo-embolice prin circulația și activitatea prelungită a factorilor de coagulare activați. (OMIM#613118) Complicațiile legate de sarcină asociate cu deficitul ereditar de AT includ avortul spontan recurent, preeclampsia, retard de creștere fetală, dezlipire de placentă, hipertensiune; trombocitopenie; coagulopatie intravasculară diseminată și sdr. HELLP (hemoliză, nivel crescut de tranzaminaze hepatice, număr scăzut de trombocite). (19)

O mutație punctiformă studiată la nivelul genei *SERPINE1C* este G786A, în care atât genotipul GA, cât și genotipul AA s-a asociat cu un risc crescut de avort spontan recurent. (20)

Există un risc de 20 ori mai crescut pentru dezvoltarea evenimentelor trombo-embolice în cazul în care deficitul congenital de AT este asociat cu mutația factorului V (Factor Leiden), genei *MTHFR*, trombomodulinei, cu deficitul de proteina S sau proteina C. (21)

Modelul de transmitere: autozomal dominant sau autozomal recesiv. (OMIM#613118)

COFACTORUL II AL HEPARINEI

Cofactorul II al heparinei este o proteină plasmatică, care inhibă rapid trombina în prezența dermatan-sulfatului sau heparinei. (OMIM#142360)

Genetica: simbolul genei care codifică proteina cofactor II al heparinei este *SERPIND1*, gena fiind localizată la nivelul cromozomului 22q11.21. Este constituită din 13.842 de baze, conține 5 exoni și 4 introni. (NCBI 7035)

Mutațiile descrise la nivelul genei sunt asociate cu trombofilie prin deficit congenital de cofactor II al heparinei prin hiperproducția trombinei, generând o stare de hipercoagulabilitate. (OMIM#612356) Prin prezența cofactorului II al heparinei atât în circulația maternă, cât și în cea fetală (vasele fetale sau stroma vilozităților placentare) a fost asociat cu preeclampsia severă. (22)

Modelul de transmitere: autozomal dominant. (OMIM#612356)

GLICOPROTEINA IIB/IIIA

Glicoproteina IIB/IIIA face parte din glicoproteinele de suprafață aflate la nivelul trombocitelor, alcătuiind familia integrinelor. Este un receptor pentru fibrinogen și factorul Willebrand, având rol în activarea plachetară și aderența endotelială.

Genetica: simbolul genelor care codifică glicoproteina IIa și IIb sunt *ITG2A* și *ITGB3*, localizate la nivelul cromozomului 17q21.32. Polimorfismul *PLA2* la nivelul genei este asociat cu avort spontan între săptămâna 10 și 20 de sarcină. (23)

GLICOPROTEINA BOGATĂ ÎN HISTIDINĂ (HRG)

HRG este un inhibitor de fibrinoliză prin proprietatea sa de legare de plasminogen și heparină. Prin legarea sa de plasminogen reduce cantitatea acestuia care este disponibil în sânge pentru activarea în plasmină, iar prin legarea de heparină reduce inhibiția coagulării prin complexul heparină-antitrombină. Are rol și în angiogeneză, implicat în implantarea placentară și în embriogeneză. (24)

Genetica: simbolul genei care codifică proteina este *HRG*, gena fiind localizată la nivelul cromozomului 3q27.3. Mutațiile la nivelul genei pot fi cauza trombofiliei prin nivel crescut sau scăzut de HRG. (OMIM#613116). Polimorfismele

studiate recent cu rol în avortul spontan sunt A1042G și C633T. (24,25) *Modelul de transmitere*: autozomal dominant. (OMIM#613116)

FIBRINOGENUL (FACTOR DE COAGULARE I)

Fibrinogenul este o glicoproteină plasmatică sintetizată în ficat, alcătuită din 3 perechi de lanțuri polipeptidice (alfa, beta, gamma), legate prin punți disulfidice. Lanțurile alfa și beta conțin polipeptide A și B. Trombina scindează legăturile dintre lanțurile alfa, beta și fibrinopeptidile A și B, acestea din urmă fiind îndepărtate, rezultând monomerul de fibrină. Monomerii de fibrină aderă spontan unii de alții prin legături necovalente și formează trombusul insolubil de fibrină (inițial lax). Factorul XIIIa realizează legături covalente transversale între monomerii de fibrină și trombusul devine ferm. Fibrinogenul maternal este esențială pentru parcurgerea normală a sarcinii. (UniProtKB P02675)

Genetica: Simbolurile genelor care codifică cele 3 lanțuri ale fibrinogenului sunt, respectiv, *FGA*, *FGB* și *FGG*, genele fiind localizate la nivelul cromozomului 4q31.3.

Bolile asociate mutațiilor la nivelul genelor *FGA*, *FGB* și *FGG* sunt: afibrinogenemie-, hipofibrinogenemie-, disfibrinogenemie congenitală cu tendință la hemoragie excesivă sau tendință la evenimente trombo-embolice. Disfibrinogenemia congenitală determină nivel normal de fibrinogen, dar cu funcție anormală, iar hipofibrinogenemia presupune nivel scăzut și funcție anormală al fibrinogenului. (OMIM#616004)

Polimorfismul cel mai studiat și asociat cu trombofilie și avort spontan este G455A la nivelul genei *FGB*, asociată cu un nivel de 7-10% mai crescut de fibrinogen, în urma căruia crește depozitarea intravasculară de fibrină prin interacțiunea substratului enzimatic cu trombină, fibrinogen și trombocite, ducând astfel la tromboză și avort spontan. (27)

Modelul de transmitere: autozomal dominant sau autozomal recesiv. (OMIM#616004)

INHIBITOR AL ACTIVATORULUI DE PLASMOGEN, TIP 1 (PAI-1)

PAI-1 este principalul inhibitor al fibrinolizei inhibând plasminogenul tisular (tPA) și urokinaza (uPA). tPA și uPA transformă plasminogenul (PLG) prin proteoliză în plasmină, care degradează cheagurile de fibrină. (NCBI 5054)

Genetica: Simbolul genei care codifică factorul PAI-1 este *SERPINE 1*, gena fiind localizată

la nivelul cromozomului 7 (7q22.1). Este alcătuită din 12178 pb și constituită din 9 exoni. La nivelul genei sunt descrise peste 140 de variații alelice.

Polimorfismul cel mai studiat și asociat cu avortul spontan este o schimbare a guaninei (G) în poziția 675 a secvenței nucleotidice prin inserție/deleție (indel). Genotipurile posibile pentru polimorfismul PAI-1 4G/5G sunt următoarele: homozigot normal (5G/5G), heterozigot pentru alela mutantă (4G/5G) și homozigot pentru alela mutantă (4G/4G). Prezența alelei 4G este asociată cu nivel plasmatic și activitate crescută de PAI-1. (OMIM 173360)

Creșterea nivelului plasmatic de PAI-1 este asociată cu trombofilie și avort spontan prin afectarea proteolizei dependentă de plasmină, producându-se astfel depozitarea fibrinei în circulația placentară nou formată și/sau prin limitarea dezvoltării trofoblastului. (26)

Prezența polimorfismului 4G/5G și 4G/4G este asociat și cu preeclampsie prin tromboza arterelor spirale și a spațiilor intervilare ale placentei. (OMIM#173360)

ACTIVATOR TISULAR AL PLASMINOGENULUI (TPA)

tPA este o enzimă sintetizată de celulele endoteliale. Este implicată în descompunerea cheagului de sânge, având rol în conversia plasminogenului în plasmină prin clivarea PLG în poziția Arg561-Val562 a proteinei. Plasmina este responsabilă pentru activitatea fibrinolitice.

Activitatea enzimatică scăzută produce hipofibrinoliză, manifestându-se prin evenimente trombo-embolice. (OMIM 173370)

Genetica: Simbolul genei care codifică tPA este *PLAT*, gena fiind localizată la nivelul cromozomului 8p11.21. Este alcătuită din 33007 pb și constituită din 14 exoni. *Modelul de transmitere*: Trombofilia prin eliberare scăzută de tPA se transmite autozomal dominant. (MedGen 393574)

FACTORUL XIII (FXIII)

FXIII este un contribuitor principal în formarea cheagului de sânge în ultima etapă din cascada coagulării. Este o proenzimă, activată (FXIIIa) de trombină în prezența Ca^{2+} . Are două subunități – subunitatea A (FXIII-A) și subunitatea B (FXIII-B), legate prin interacțiuni necovalente puternice. Activitatea enzimatică este desfășurată de FXIII-A. În urma activării, FXIII-A se disociază de FXIII-B, expunându-se astfel partea

activă al FXIII-A. FXIIIa creează legături încrucișate dintre fibrină și alte proteine (fibronectină etc.), rezultând o rezistență mecanică sporită și o rezistență la fibrinoliza cheagului de fibrină (stabilizator de fibrină). Contribuie și la creșterea adeziunii trombocitelor și a cheagurilor la țesutul lezat, prin care favorizează vindecarea țesuturilor lezate, formând o matrice pentru migrarea și proliferarea fibroblaștilor. Legătura încrucișată între fibrină-fibronectină este necesară pentru suportul formării învelișului citotrofoblastic la nivelul implantării placentare, având astfel rol în menținerea sarcinii. (28)

Genetica: simbolurile genelor care codifică FXIII sunt *F13A1* și *F13B*, genele fiind localizate la nivelul cromozomului 6p25.3-p24.3, respectiv la nivelul cromozomului 1q31-32.1. (NCBI 2162; 2165)

Polimorfismul cel mai studiat cu implicație posibilă în producerea avortului spontan prin trombofilie este FXIII / Leu34Val la nivelul genei *F13A1*. Mutația se află la nivelul exonului 2, fiind o mutație cu sens greșit, în care guanina (G) se schimbă cu timină (T), iar codonul rezultat va codifica schimbarea valinei (Val) cu leucină (Leu) în poziția 34 la nivelul proteinei (FXIII / Val34Leu). Genotipurile posibile sunt:

- homozigot normal (Val34Val);
- heterozigot pentru alela mutantă (Val34Leu);

- homozigot pentru alela mutantă (Leu34Leu).

Starea de homozigoție poate fi asociată cu pierderea sarcinii în primul trimestru de sarcină în funcție de concentrațiile fibrinogenului. Prezența polimorfismului poate modifica structura fibrinei printr-o rezistență crescută la fibrinoliză și la un nivel al fibrinogenului aproape de limita inferioară. (29)

CONCLUZII

1. Trombofilia ereditară este o afecțiune genetică, cu etiologie heterogenă, produsă prin mutații descrise la aproape toți factorii coagulării.
2. Modelul de transmitere ereditară este în majoritatea cazurilor autozomal-dominant cu penetranță variabilă.
3. Asocierea de polimorfisme ale genelor implicate în procesul coagulării constituie un factor de risc crescut pentru manifestările clinice de trombofilie.
4. Consecințele clinice ale trombofiliilor ereditare (trombozele cardiovasculare și cerebrale, avort spontan, preeclampsie, dezlipire de placenta) se corelează cu tipul și numărul mutațiilor, corelare care nu este încă perfect cunoscută.

BIBLIOGRAFIE

1. **Dahlbäck B.** Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*. 2008; 112(1):19-27.
2. **Cao Y., Zhang Z., Xu J. et al.** The association of idiopathic recurrent pregnancy loss with polymorphisms in hemostasis-related genes. Abstr. in: *Gene*. 2013; 530(2):248-52.
3. **Bembea M., Bembea M., Jurca C.** Genetică medicală și clinică. Oradea: Editura Universității, 2001.
4. **Whirl-Carrillo E.M., McDonagh J.M., Hebert et al.** „Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine“, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2012; 92(4):414-417.
5. **Kujovich J.L.** Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med*. 2011; 13(1): 1-16.
6. **Pecheniuk N.M., Morris C.P., Walsh T.P., Marsh N.A.** The factor V HR2 haplotype: prevalence and association of the A4070G and A6755G polymorphisms. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2001; 12: 201±206.
7. **Bertina R.M., Koeleman B.P., Koster T. et al.** „Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C“. Abstr. in: *Nature* 1994; 369(6475):64-7.
8. **Kujovich J.L.** Prothrombin-Related Thrombophilia. 2006 Jul 25 [Updated 2014 Aug 14]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014.
9. **Linda Bradley et al.** Can Factor V Leiden and prothrombin G20210A testing in women with recurrent pregnancy loss result in improved pregnancy outcomes? Results from a targeted evidence-based review *Genetics in Medicine* 2012;14,39-50.
10. **Leclerc D., Sibani S., Rozen R.** Molecular Biology of Methylene-tetrahydrofolate Reductase (MTHFR) and Overview of Mutations/Polymorphisms NCBI Bookshelf. Madame Curie Bioscience Database [Internet]. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000.
11. **Liew S., Gupta E.D.** Methylene-tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases. Rez. în: *Eur J Med Genet*. 2015; 58(1): 1-10.
12. **Poursadegh A.Z., Chaparzadeh N., Estiar M.A. et al.** Methylene-tetrahydrofolate Reductase C677T and A1298C Mutations in Women with Recurrent Spontaneous Abortions in the Northwest of Iran, *ISRN Obstetrics and Gynecology*, Article ID 945486, 6 pages, 2012.
13. **Isotalo P.A., Wells G.A., Donnelly J.G.** Neonatal and fetal methylene-tetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms: an examination of C677T and A1298C mutations. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 986-990.

14. Lay A.J., Liang Z., Rosen E.D., Castellino F.J. Mice with a severe deficiency in protein C display prothrombotic and proinflammatory phenotypes and compromised maternal reproductive capabilities. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 1552-1561.
15. Pintao M., Ribeiro D., Bezemer D. et al. Protein S levels and the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study. *Blood* 2013; 122 (18) 3210-3219.
16. Kaare M., Ulander V.M., Painter J.N. et al. Variations in the thrombomodulin and endothelial protein C receptor genes in couples with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2007; 22(3): 864-8.
17. Saposnik B., Reny J., Gaussem P., Emmerich J. A haplotype of the EPCR gene is associated with increased plasma levels of sEPCR and is a candidate risk factor for thrombosis. *Blood* 2004; 103(4)1311-1318.
18. Navarro S., Medina P., Mira Y. et al. Haplotypes of the EPCR gene, prothrombin levels, and the risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A mutation. *Haematologica* 2008; 93(6):885-891.
19. Larciprete G., Rossi F., Deaibess T. et al. Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: fashion or science? Abstr. in: *J Obstet Gynaecol Res.* 2010; 36(5):996-1002.
20. Guerra-Shinohara E.M., Bertinato J.F., Tosin Bueno C. et al. Polymorphisms in antithrombin and in tissue factor pathway inhibitor genes are associated with recurrent pregnancy loss. Abstr. in: *Thromb Haemost.* 2012; 108(4):693-700.
21. Cooper P.C., Coath F., Daly M.E., Makris M. The phenotypic and genetic assessment of antithrombin deficiency. *Int J Lab Hematol.* 2011; 33(3):227-37.
22. Giri T.K., Tollefsen D.M. Placental dermatan sulfate: isolation, anticoagulant activity, and association with heparin cofactor II. *Blood.* 2006; 107(7):2753-8.
23. Ivanov I., Konova E., Kovacheva K. et al. [High risk of recurrent spontaneous abortion during second trimester in women carriers of polymorphism A2 in platelet glycoprotein IIb/IIIa]. Abstr. in: *Akush Ginekol (Sofia).* 2008; 47(4):3-9.
24. Elenis E., Lindgren K.E., Karypidis H. et al. The histidine-rich glycoprotein A1042G polymorphism and recurrent miscarriage: a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014; 12:70.
25. Lindgren K.E., Kårehed K., Karypidis H., Hosseini F. et al. Histidine-rich glycoprotein gene polymorphism in patients with recurrent miscarriage. Abstr. in: *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013; 92(8):974-7.
26. Flores-Alatríste J.D., Jacobo-Nájera S., Segura-Rodríguez R. et al. [Patients with inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss: incidence] Abstr. in: *Ginecol Obstet Mex.* 2014; 82 (6):383-8.
27. Torabi R., Zarei S., Zeraati H. et al. Combination of Thrombophilic Gene Polymorphisms as a Cause of Increased the Risk of Recurrent Pregnancy Loss. *J Reprod Infertil.* 2012; 13 (2): 89-94.
28. Tahlan A., Ahluwalia Factor XIII: congenital deficiency factor XIII, acquired deficiency, factor XIII A-subunit, and factor XIII B-subunit. *J. Arch Pathol Lab Med.* 2014; 138 (2): 278-81.
29. Dossenbach A., Trotsenburg M., Oberkanins C. et al. Risk for early pregnancy loss by factor XIII Val34Leu: the impact of fibrinogen concentration. *J Clin Lab Anal.* 2013; 27 (6): 444-9.

Vizitați site-ul

SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI

www.samf.ro