

Genética de las enfermedades comunes con herencia compleja

Rasgos cualitativos y cuantitativos

Análisis genético de los rasgos de las enfermedades cualitativas

Agregación familiar de las enfermedades

Una característica primaria de las enfermedades con herencia compleja

Los individuos afectados pueden presentar un agrupamiento familiar (agregación familiar).

Los miembros de una familia pueden desarrollar el mismo rasgo o la misma enfermedad sencillamente por azar

Incluso cuando la agregación no se debe al azar, las familias comparten algo más que los genes

A menudo tienen en común actitudes y comportamientos culturales, estatus socioeconómico, dieta y exposiciones ambientales

Concordancia y discordancia

Cuando dos individuos emparentados presentan la misma enfermedad, se dice que son concordantes para ese trastorno

cuando sólo un miembro de un par de familiares está afectado y el otro no, los parientes son discordantes para ese trastorno

Las enfermedades con herencia compleja resultan del efecto de los factores ambientales sobre determinados genotipos.

La discordancia del fenotipo en los parientes que comparten un genotipo en unos loci que predisponen a la enfermedad

En el caso de que el individuo que no está afectado no ha experimentado los demás factores

(ambientales o factores aleatorios)

Necesarios para desencadenar el proceso de la enfermedad y hacer que se manifieste

Medida de la agregación familiar en rasgos cualitativos

La agregación familiar de una enfermedad puede medirse comparando la frecuencia de la enfermedad en los parientes

Un probando afecto con la frecuencia (prevalencia) en la población general

El subíndice r se utiliza aquí para referirse a los familiares Y

La práctica, se mide para un tipo concreto de parientes y

$r = h$ para los hermanos, $r = p$ para los padres

El valor de Yr es una medida de la agregación familiar que depende tanto del riesgo de recurrencia de la enfermedad en la familia

Cuanto mayor el r , mayor la agregación familiar

Estudios de casos y controles.

Otro método para la determinación de la agregación familiar son los estudios de casos y controles

los pacientes con una enfermedad (los casos) se comparan con individuos sin la enfermedad (los controles)

Determinación de la contribución relativa de los genes y del ambiente en las enfermedades complejas

Concordancia y alelos compartidos entre parientes

Cuanto más cercano es el parentesco entre dos individuos, más alelos comparten heredados de sus antepasados comunes.

cuanto más lejano sea el parentesco entre el familiar y el probando, menos alelos compartirán

Una pareja de hermanos heredan los dos mismos alelos en un locus determinado el 25% de las veces

Ningún alelo en común en ese locus otro 25% de las veces y un solo alelo en común el 50% de las veces

En un locus cualquiera, el número promedio de alelos que se espera que un hermano comparta con otro viene dado por

$0,25 (2 \text{ alelos}) + 0,5 (1 \text{ alelo}) + 0,25 (0 \text{ alelos}) = 1 \text{ alelo}$

Genética de las enfermedades comunes con herencia compleja

Estudios de gemelos

Otro método muy utilizado para separar la influencia génica de la ambiental en una enfermedad es el estudio de gemelos, tanto monocigóticos (MC) como dicigóticos (DC).

Los gemelos dicigóticos criados juntos permiten a los genetistas medir la concordancia de una enfermedad en parientes

En ambientes muy parecidos pero que no comparten todos los genes

los gemelos monocigóticos ofrecen la oportunidad de comparar los parientes con genotipos idénticos que pueden o no haber sido criados juntos en el mismo ambiente o en ambientes distintos

Los estudios de gemelos han desempeñado un importante papel en las evaluaciones

Llevadas a cabo por los genetistas para determinar las contribuciones relativas de los genes y el ambiente a la aparición de las enfermedades

Concordancia de la enfermedad en gemelos monocigóticos

El examen de la frecuencia constituye un método eficaz para determinar si el genotipo por sí solo es suficiente para producir esa enfermedad

Ejemplo

sí un gemelo monocigótico tiene anemia de células falciformes, el otro también la tendrá

Sin embargo, cuando un gemelo monocigótico tiene diabetes mellitus tipo 1

sólo alrededor del 40% de los otros gemelos la tendrán

Comparación de la concordancia entre gemelos monocigóticos y dicigóticos

Los gemelos monocigóticos y los dicigóticos del mismo sexo comparten un ambiente intrauterino

la comparación de la concordancia para una enfermedad entre gemelos monocigóticos y dicigóticos de un mismo sexo muestra con qué frecuencia se presenta la enfermedad en parientes cuando han tenido un mismo ambiente

Una concordancia mayor en gemelos monocigóticos que en dicigóticos aporta una evidencia sólida de que existe un componente genético en la enfermedad

Genética y modificadores ambientales en las enfermedades monogénicas

las diferencias en el genotipo de una persona pueden explicar las variaciones en el fenotipo de muchos trastornos monogénicos

Se ha propuesto que los genotipos situados en otros loci genéticos podrían actuar como modificadores genéticos

Ejemplo

Genes con alelos que ejercen un efecto sobre la severidad de la enfermedad pulmonar encontrada en pacientes con fibrosis quística

La fibrosis quística (FQ) la presencia o ausencia en un paciente de una insuficiencia pancreática que requiera sustitución enzimática

Ejemplo

Puede explicarse en gran medida según los alelos que estén mutados en el gen CFTR

La reducción en el FEV1

Sin embargo, la correlación puede no ser perfecta para otros alelos, loci y fenotipos.

(volumen espiratorio forzado en el primer segundo)

Es una medida de uso corriente para la determinación del deterioro de la función pulmonar en pacientes con fibrosis quística

El FEV1, calculado como el porcentaje del valor esperado para los pacientes con fibrosis quística

El porcentaje de FEV1 específico para los pacientes con fibrosis quística

Puede ser considerado un rasgo cuantitativo

Ejemplos de rasgos multifactoriales con factores genéticos y ambientales conocidos

