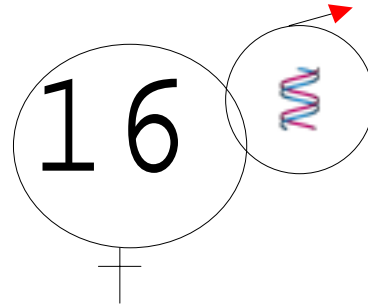


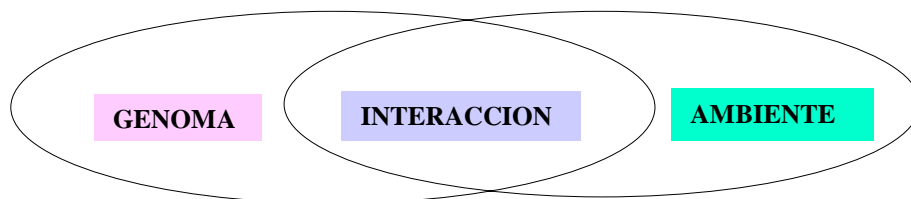
HERENCIA MULTIFACTORIAL

Araceli Lantigua Cruz



Existen, en el genoma humano, grupos de genes que participan simultáneamente en la expresión de caracteres cuantitativos y que por lo tanto, están sujetos o son más susceptibles, a modificaciones determinadas por factores ambientales. Expresan rasgos continuos o cuantitativos, pero sus anormalidades se nos presentan de forma abrupta en defectos congénitos aislados, o como enfermedades complejas sin aparentes defectos clínicos neonatales.

La herencia multifactorial se considera aun pobremente comprendida. Como su nombre indica, se encuentran involucrados tanto factores genéticos como ambientales, es un reto inmediato de las investigaciones que enfoca el PROYECTO GENOMA HUMANO, ya que involucra a un considerable número de enfermedades del adulto que causan baja calidad de vida o mortalidad precoz. Con el conocimiento de la función de los genes que tienen participación en estas enfermedades genéticas, o al menos la posibilidad de encontrar genes candidatos de susceptibilidad genética por encontrarse asociados a estas, se busca la posibilidad de su prevención, tanto preconcepcional como postnatal y hacia la comprensión y búsqueda de su patogénesis, y alternativas en farmacoterapia más individuales y efectivas.



En este capítulo abordaremos el análisis de la interacción de poligenes, cuyo efecto aditivo en la expresión de un carácter, explica la aparición de rasgos cuantitativos y al propio tiempo, la participación que el ambiente puede tener en la modificación fenotípica de la expresión de estos tipos de rasgos.

FRECUENCIAS DE GENOTIPOS Y FENOTIPOS PARA RASGOS DISCONTINUOS

Para comprender la herencia multifactorial es necesario analizar la distribución de genotipos de acuerdo con el número de loci involucrados y la expresión de sus correspondientes fenotipos.

Cuando analizamos un carácter monogénico determinado por un solo locus con sus respectivos alelos A y a, los heterocigóticos son los más frecuentes de los tres genotipos que se presentan, sin embargo, el fenotipo determinado por rasgos discontinuos solo distingue dos posibilidades dominante o recesivo, como se observa en la figura 16.1.

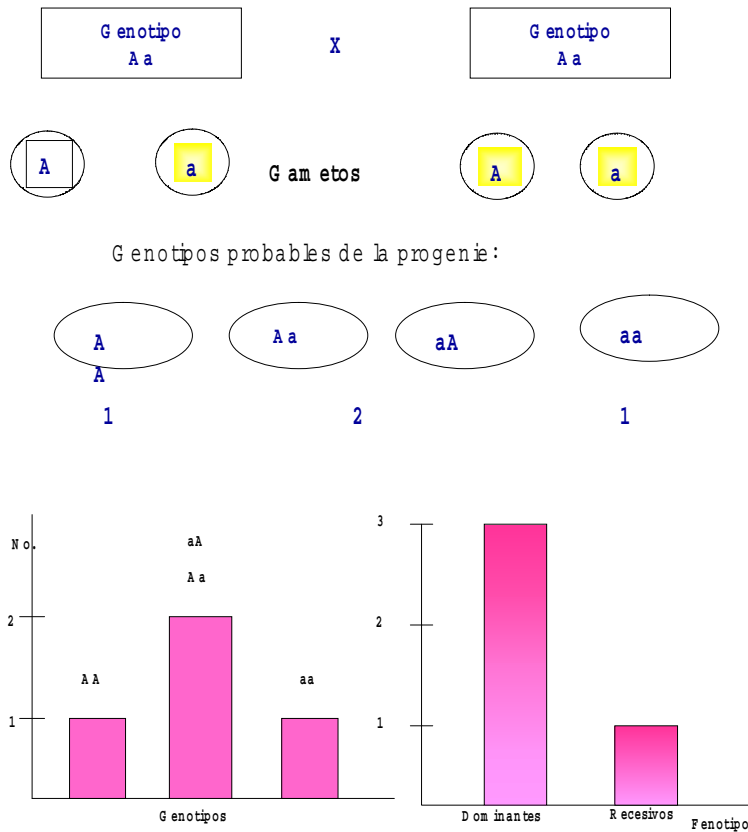


Figura 16.1. Distribución en la población de genotipos y fenotipos para dos alelos A y a, con relación de dominancia completa.

Por otra parte, al analizar cómo se distribuyen en la población las 16 combinaciones entre gametos que segregan dos caracteres independientes, estos se agrupan en la población de modo tal que las combinaciones doble heterocigóticas son los genotipos más frecuentes y el resto se distribuyen a ambos lados de la frecuencia mayor, siguiendo una distribución estadística normal, no sucede así con la distribución de fenotipos, que como se observa en el gráfico de la figura 16.2, las barras son mayores para los fenotipos dominantes.

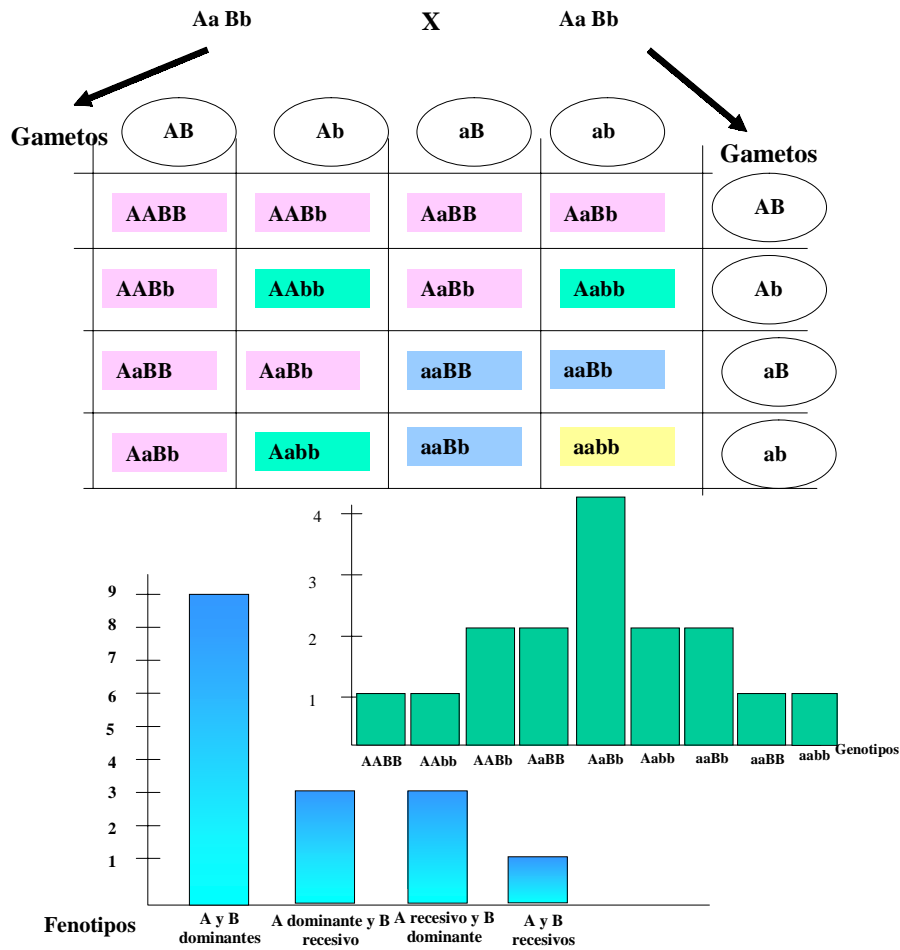


Figura 16.2. Distribución en la población de dos loci independientes y con relación de dominancia completa entre sus alelos.

FRECUENCIAS DE GENOTIPOS Y FENOTIPOS PARA RASGOS CONTINUOS

Pero si tenemos que para una planta el carácter talla está determinado por tres loci, cada uno de ellos con dos alelos que presentan interacción aditiva entre ellos; por ejemplo, el locus "X" (alelos X, x), locus "Y" (alelos Y, y), locus "Z" (alelos Z, z) de modo tal que el genotipo xx yy zz tiene una talla base de 60 pulgadas; mientras que cada alelo en mayúscula adiciona a esta talla base 3 pulgadas, proporcionando al genotipo XX YY ZZ una talla 78 pulgadas.

Si como aparece en el esquema de la figura 16.3, se produce un cruce entre dos líneas puras, para estos genotipos tendremos que la F1 estará formada genotípicamente por un trihíbrido, pero fenotípicamente por un fenotipo que resulta de la interacción entre los tres loci para expresar una talla intermedia de 69 pulgadas entre sus dos parentales que expresan tallas de 78 y 60 pulgadas respectivamente.

Analicemos entonces la descendencia de un cruce entre dos F1 y como se observa en la tabla de la figura 16.4, la cantidad de genotipos es tal que proporcionan una distribución estadística normal en la descendencia obtenida, donde la talla más frecuente se corresponde con 69 pulgadas. No es difícil comprender que cualquiera de estos genotipos tendrá gran predisposición a cambiar su fenotipo, con la acción de factores ambientales como el acceso al agua y nutrientes orgánicos y minerales de diferentes tipos y que pudieran incrementar o disminuir la talla de cualquiera de los genotipos, pero que sin embargo algunos de ellos podrían ser más vulnerables a estos factores.

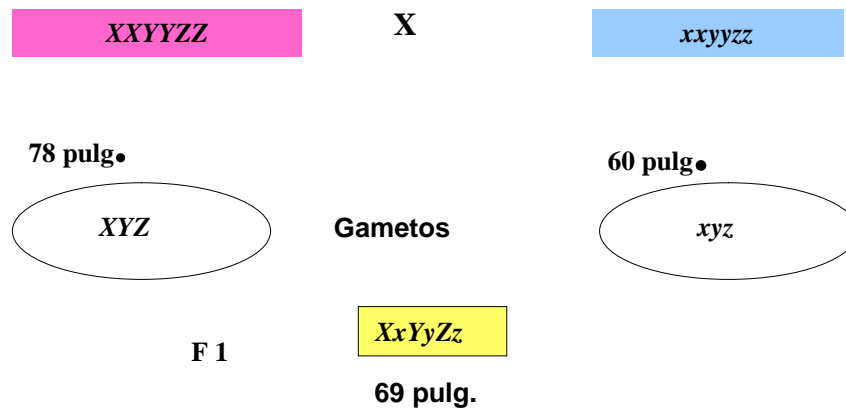


Figura 16.3 Cruzamiento entre líneas puras para tres loci con efecto aditivo en la talla de la planta

XxYyZz

XxYyZz

X

F1	GENOTIPO	ALTURA	F1	GENOTIPO	ALTURA
1	XXYYZZ	78	2	XxYYZZ	69
2	XXYYZz	75	4	XxYYZz	66
2	XXYyZZ	75	1	xxYYZZ	72
2	XxYYZZ	75	2	xxYYZz	69
4	XxYyZZ	72	2	xxYyZZ	69
4	XxYYZz	72	4	xxYyZz	66
4	XxYyZZ	72	1	xxYyZz	66
8	XxYyZz	69	2	Xzxxyy	63
1	XXYYzz	72	1	xxyyZZ	66
2	XXYyzz	69	2	xxyyZz	63
2	XxYYzz	69	1	xxYYzz	66
4	XxYyzz	66	2	xxYyzz	63
1	XXyyZZ	72	1	xxyyzz	60
2	XXyyZz	69			

Altura en pulgadas	60	63	66	69	72	75	78
Frecuencia en número	1	6	15	20	15	6	1

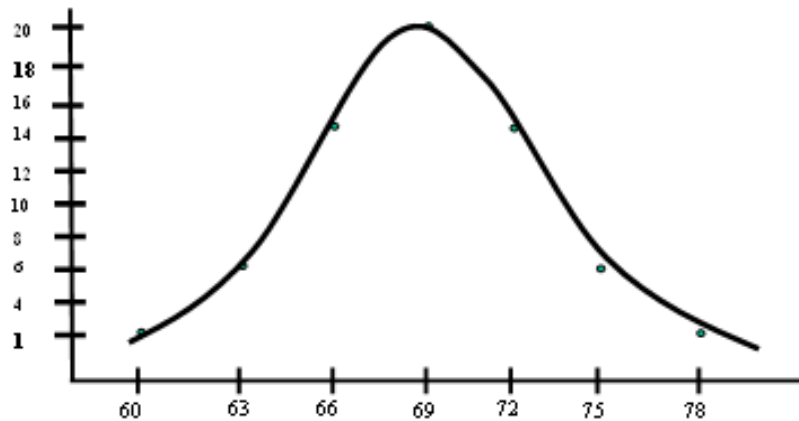


Figura 16.4. Distribución de fenotipos y genotipos para tres loci con dos alelos cada uno, con efecto aditivo en su expresión.

En este ejemplo, el carácter talla determinado por la acción aditiva de los loci X, Y y Z es el resultado de la acción de los alelos correspondientes a estos loci y que forman poligenes cuya segregación determina una herencia poligénica. A este tipo de herencia también se le conoce como herencia cuantitativa, porque estudia la expresión de rasgos que se miden y que tienen una expresión continua.

HERENCIA MULTIFACTORIAL

Las mutaciones que ocurren en alguno de los genes involucrados en un rasgo específico, dan lugar a genotipos más predispuestos a modificaciones condicionadas por situaciones ambientales de ahí que también se conozca a este fenómeno como herencia multifactorial.

Entre los caracteres genéticos con herencia multifactorial se encuentran:

- Rasgos cuantitativos como el coeficiente de inteligencia, la talla, la circunferencia cefálica, el conteo de crestas digitales de los dermatoglifos, el índice de refracción de los medios transparentes del ojo, los valores de tensión arterial, entre los más conocidos. En el histograma de la figura 16.5 las barras representan el número de individuos con un coeficiente de inteligencia determinado y en su interior aparecen los genotipos que expresan coeficiente de inteligencia específico.

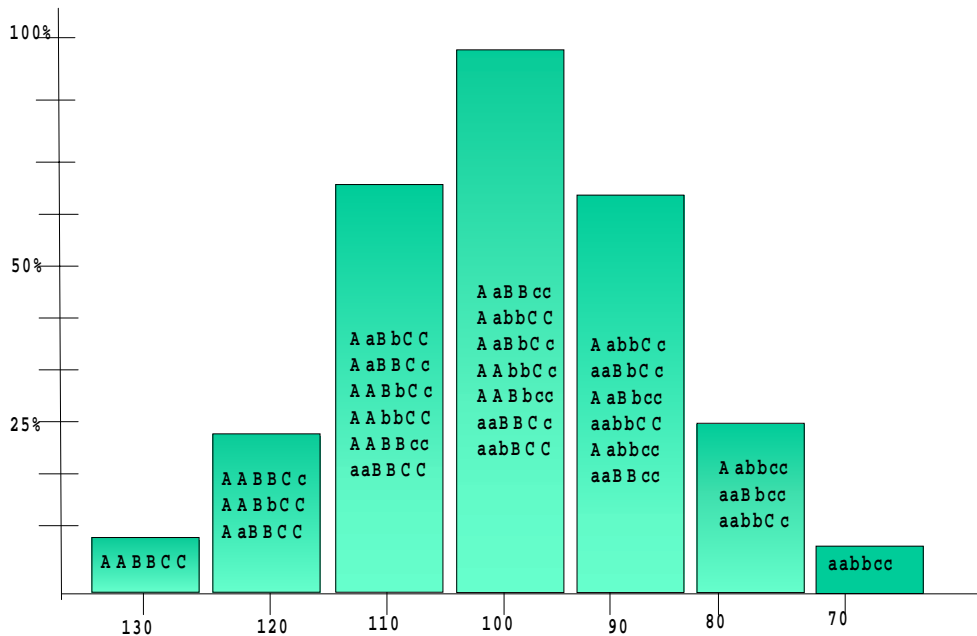


Figura 16.5. Distribución del coeficiente de inteligencia y de los genotipos posibles. Observe que en los extremos de la curva están los muy inteligentes con coeficientes de 120 y 130 y los menos inteligentes con coeficientes entre 80 y 70.

- . Un segundo grupo está representado por defectos congénitos con un umbral relacionado con un genotipo subyacente. Aquí a la predisposición genética, se le suma, una acción ambiental desfavorable que precipita el nacimiento de un niño con alguna de las malformaciones genéticas con este tipo de herencia como: los defectos de cierre del tubo neural, el labio leporino y paladar hendido, los defectos congénitos del corazón etc.
- . Un tercer grupo de defectos con este tipo de herencia, se encuentra formado por las denominadas enfermedades comunes del adulto, como son: la hipertensión arterial, las enfermedades coronarias, la diabetes mellitus, el asma bronquial, las depresiones o enfermedades bipolares, la esquizofrenia, el cáncer.

El fenotipo expresado por la acción aditiva de los genes involucrados en la herencia multifactorial, presentan una distribución normal. Los extremos de esta curva representan a la población cuyos genotipos son más resistentes o más predispuestos a la acción desfavorable del ambiente.

HEREDABILIDAD

Con el objetivo de separar los roles relativos a los genes y al ambiente, se ha desarrollado el concepto de *heredabilidad* y al propio tiempo se han diseñado métodos matemáticos para su estimación.

El término *heredabilidad* se refiere en sentido general, a conocer si el papel genético en determinado fenotipo, es mayor o menor, se expresa como h^2 . A diferencia del análisis que podemos realizar a partir del fenotipo expresado por una simple mutación, por la segregación de sus alelos en una familia, en el caso de la herencia multifactorial el componente genético ha de investigarse por la expresión del defecto en poblaciones específicas, y cada población tendrá su propia heredabilidad, es por esta razón que se trabaja con desviación estándar y varianzas.

El fenotipo (F) de un rasgo multifactorial está dado por la suma de tres valores:

1. g, contribución de un factor genético aditivo. Este valor se caracteriza por una varianza G.
2. b, contribución del ambiente dentro de la familia en estudio. Su varianza es B.
3. e, la contribución azarosa de los factores ambientales. Su varianza es E.

Entonces:
 $F = G + B + E$

Y la heredabilidad:
 $h^2 = G / G + B + E = G / V$

O sea, la relación entre la varianza genética (G) y la varianza fenotípica que se encuentra sometida a la acción genética y ambiental (V).

Otro método para el cálculo de la heredabilidad es el que se realiza a través de gemelos, comparando los datos relacionados con la concordancia que existe entre los gemelos con relación a un rasgo o defecto específico y que se estima se deba a variaciones en poligenes. Los gemelos monocigóticos (MZ) comparten el 100% de sus genes y siendo así cabe esperar que ambos gemelos presenten el rasgo o enfermedad, mientras en el caso de los dicigóticos (DZ) desde el punto de vista genético se comportan como dos hermanos que comparten la mitad de sus genes. El cálculo de la heredabilidad en estos casos se determina teniendo en cuenta la de la concordancia en gemelos DZ restando la varianza de concordancia entre gemelos MZ y dividiendo estos resultados entre la varianza de concordancia en DZ.

$$h^2 = (\text{Varianza en DZ} - \text{Varianza en MZ}) / \text{Varianza en DZ}$$

Si el rasgo está determinado fundamentalmente por el ambiente esta razón se aproxima a cero, por otro lado si la determinación tiene una base genética principal la varianza de concordancia debe ser muy alta en MZ y la razón se aproxima a 1.

Los estudios entre gemelares tienen una importancia particular para determinar heredabilidad, porque los gemelos monocigóticos tienen igual genoma y comparten el mismo ambiente intrauterino y los dicigóticos porque con genomas diferentes, comparten el mismo ambiente intrauterino.

PARENTESCO	PROPORCIÓN DE GENES EN COMÚN
GEMELOS MONOCIGOTICOS	1
FAMILIARES DE PRIMER GRADO	1/2
FAMILIARES DE SEGUNDO GRADO	1/4
FAMILIARES DE TERCER GRADO	1/8

MODELO DE PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

La incidencia poblacional de un defecto indica un umbral determinado por la carga genética de la población en el extremo de la curva donde se encuentran los individuos con mayor predisposición genotípica para el rasgo o defecto en estudio y que se expresa con el color azul de la figura 16.6.

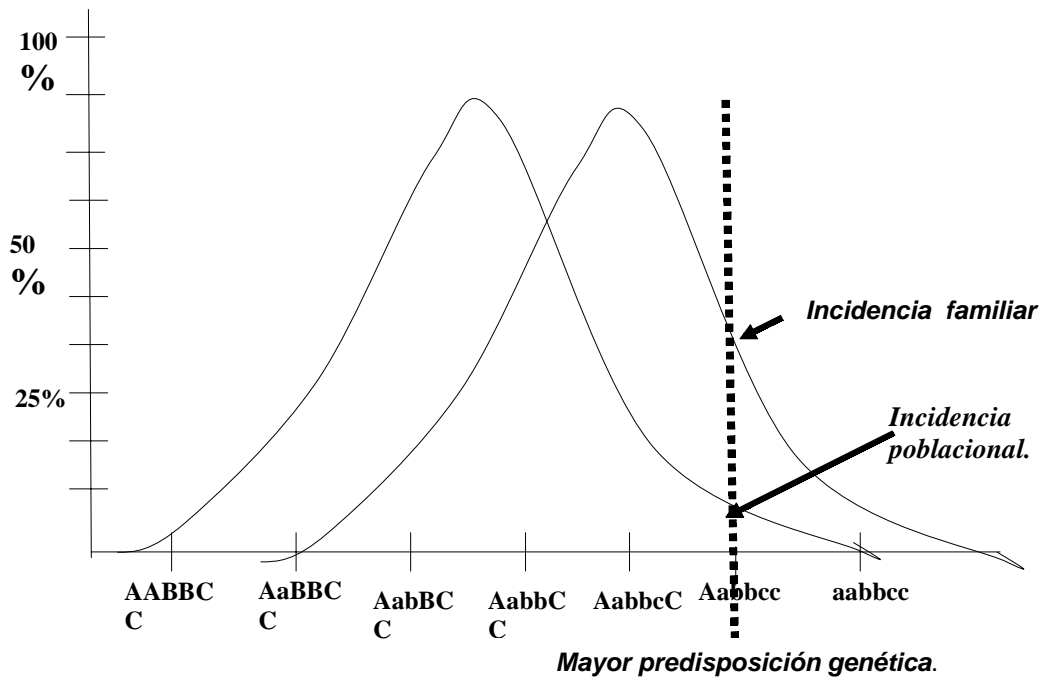


Figura 16.6. Modelo de carga genética y de umbral. Observe que los individuos emparentados con los individuos afectados comparten genotipos similares.

Al realizar la investigación de la incidencia del defecto entre los familiares de primer grado de los individuos afectados en la población, la predisposición genética aumenta cuando hay mayor agregación familiar y por tanto, la incidencia será mucho mayor en este grupo de familiares que la observada en la población general, o sea la carga genética es mayor y el umbral de incidencia también lo es, como se aprecia en la curva en rojo de la figura 16.6.

Si la incidencia poblacional y familiar son parecidas, la agregación familiar es de baja frecuencia y entonces la heredabilidad será baja, y el papel preponderante lo tiene el ambiente. Si ocurre lo contrario, significa que debe haber un componente genético importante y se puede suponer que el genotipo determinado por poligenes tiene mayor similitud con el genotipo del afectado, en sus familiares de primer grado, es decir hay una elevada predisposición genética a factores ambientales específicos.

El estudio de la heredabilidad en gemelos es el método preferible para conocer con mayor precisión la participación genética del carácter en estudio. Se basa como ya se ha referido, en determinar el grado de concordancia entre gemelos monocigóticos y dicigóticos. La concordancia entre gemelos monocigóticos, ha de ser alta si la participación genética es alta y baja si la participación en la ocurrencia del defecto, es predominantemente ambiental.

DEFECTOS CONGÉNITOS DE HERENCIA MULTIFACTORIAL

Hay poligenes que actúan en la morfogénesis y en casos de mutaciones de algunos de ellos, el genotipo puede tener determinada predisposición genética que lo hace más susceptible a defectos ambientales maternos prenatales que podrían ser de tipo nutricional como se conoce en los defectos de cierre del tubo neural y las deficiencias de ácido fólico antes y durante la gestación. En estos casos la expresión consiste en defectos congénitos aislados con gradaciones variables en cuanto a gravedad estética, funcional o ambas para el individuo como se refiere en el capítulo 17. Ejemplos de estos defectos son las malformaciones del tubo neural como los encefaloceles, meningoceles, acráneos, defectos de la cara como labio leporino con o sin paladar hendido.

La probabilidad de recurrencia se basa en análisis empírico y específico para cada defecto y para cada población, a diferencia del análisis que se puede hacer cuando se trata de la segregación de mutaciones simples como ocurre en las herencias mendelianas.

En ocasiones aparecen en una familia varios individuos con similares defectos sin que puedan determinarse criterios para definir una herencia mendeliana.

Esto se debe a que en familias específicas, cuando la heredabilidad es elevada, hay mayor probabilidad de que varios miembros tengan genotipos más parecidos, y sean más susceptibles a las variaciones del ambiente. La generalidad de los defectos congénitos con este tipo de herencia multifactorial, presentan gradaciones de severidad en cada uno de ellos que se suponen están en correspondencia con el genotipo de modo tal que los más severos por ejemplo labio leporino doble con paladar hendido tienen un genotipo más comprometido que los que presentan un simple labio leporino unilateral. Los padres de

personas con estos defectos en consecuencia, tendrán mayor probabilidad de tener otros hijos afectados mientras más severo es el defecto en estudio como se expone en el capítulo 18.

HERENCIA MULTIFACTORIAL DE ENFERMEDADES COMUNES

Las enfermedades comunes desde el punto de vista de la comprensión de la participación de genes específicos en estas, la posible heterogeneidad genética que desarrollan así como por las dificultades para precisar el punto de partida desde el cual un fenotipo correspondiente a un genotipo determinado puede ser reconocido como una enfermedad, resultan difíciles de estudiar.

Enfermedades como la epilepsia, la esquizofrenia, el asma bronquial, el cáncer, los defectos de atención, por nombrar solamente algunas, cuya alteración genética no obedecen a un defecto básico simple y en los que están implicados diversos mecanismos determinados por varios genes, se les denomina, dentro de esta etiología genética, enfermedades complejas

Los avances en la fisiopatología compleja de estos tipos de enfermedades y los mecanismos involucrados son elementos que justifican esta denominación. Los avances en la genética del cáncer son un ejemplo de ello.

La esperanza de vida ha ido variando en el humano a partir de los cuidados médicos y cambios en el panorama de las enfermedades infectocontagiosas así como en los factores nutricionales, todo ello apoyado por las medidas educativas y el incremento del nivel de instrucción, los medios de divulgación masiva y el acceso a estos. El crecimiento de la esperanza de vida es mayor en los países desarrollados y más lentamente pero en ascenso en países en vías de desarrollo.

Nuevas enfermedades con compromiso genético pueden delinearse a partir del adulto mayor de más de 65 años, se espera que en el año 2030, 1 de cada 5 personas tenga más de 65 años.

También aumenta el número de personas mayores de 85 años y más.

En este tipo de población hay un incremento de enfermedades comunes que se caracterizan por su cronicidad. Alrededor de dos tercios de la mortalidad de la población adulta es causada por enfermedades cardiovasculares, cáncer o padecen algún tipo de demencia o enfermedad bipolar.

Ahora bien el comienzo de la mayoría de las enfermedades crónicas tienen sus procesos patológicos subyacentes en el niño, adolescente y el adulto joven.

Casi todos tienen un significativo componente familiar, sugiriendo que la distribución de estas enfermedades no es al azar y que hay individuos con diferentes niveles de riesgo para su padecimiento.

No hay una definición apropiada ni aceptada para esta denominación. El término común se refiere a frecuencia y arbitrariamente se tiene en cuenta valores de un afectado por 1000 individuos de la población.

En algunos países enfermedades determinadas por defectos genéticos de la hemoglobina podrían ser catalogadas como tal.

Ejemplos de enfermedades comunes son:

- . Las cardiovasculares.
- . El cáncer.
- . El embolismo.
- . Enfermedades obstructivas crónicas.
- . El asma bronquial el enfisema pulmonar.
- . La diabetes.
- . Las enfermedades bipolares.
- . Las demencias.

SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA

La base genética subyacente y el constante poner a prueba el genoma frente a las condiciones ambientales adversas, desencadena la expresión del defecto genético ya sea monogénico o poligénico.

El término empleado para referirnos a este fenómeno es el de susceptibilidad genética.

Así existe susceptibilidad genética incrementada para enfermedades monogénicas específicas, mutaciones del ADN mitocondrial y para defectos que involucran a poligenes.

El componente genético de una enfermedad común del adulto, está determinado por la predisposición genotípica y la susceptibilidad genética individual. El desarrollo o no de la enfermedad depende de la interacción del genoma en cuestión, con factores ambientales tales como:

- . Dieta.
- . Actividad que realice.
- . Exposición al ambiente.
- . En algún grado, a variaciones biológicas azarosas, como ocurre en el sistema inmune.

- . Y también por factores ambientales que pueden operar durante el desarrollo.

No existe distinción absoluta entre enfermedad común y enfermedad monogénica, pues estas últimas también pueden ponerse de manifiesto solamente al exponerse a un agente ambiental específico.

El estudio genético y molecular de estos tipos de enfermedades complejas, traen en muchas ocasiones, hallazgos de genotipos que a su vez definen el comportamiento de estos a las farmacoterapias específicas, que explican porque unos pacientes con el mismo defecto fenotípico para algunas de ellas, responden con diferentes grados de tolerancia a los efectos secundarios de las drogas empleadas. A este campo actual de investigaciones sobre le Genoma Humano se le conoce como farmacogenómica .

Riesgos de susceptibilidad genética

Existen indicadores que pueden considerarse de riesgo de susceptibilidad genética para ciertas exposiciones ambientales

- . Personas heterocigóticas por ejemplo para alelos deficientes de la alfa 1 antitripsina.
- . Síntomas predictivos de susceptibilidad genética basados en el análisis de la historia natural de la enfermedad. Por ejemplo, un síntoma aislado puede ser predictor de susceptibilidad a una determinada situación ambiental para un individuo aun sano y que forma parte de una familia específica en la que se encuentran otras personas afectadas por la enfermedad en cuestión.
- . Susceptibilidad genética en respuesta a determinada farmacoterapia.
- . Susceptibilidad genética por presentar un marcador polimórfico fuertemente asociado con la enfermedad.

También existen mecanismos de reducción a la susceptibilidad, por ejemplo el heterocigótico para la hemoglobina S. Los heterocigóticos presentan manifestaciones clínicas más ligeras a la Malaria.

Polimorfismos para una mutación simple (frecuencia mayor de 1 al 2 % de heterocigóticos), un ejemplo la deficiencia de alcohol deshidrogenasa y su relación con la resistencia al alcoholismo en los asiáticos.

Hay grupos de enfermedades comunes que se encuentran asociados con simples mutaciones (monogénicas) por ejemplo la arterioesclerosis asociada a hipercolesterolemia en individuos con defectos del receptor a lipoproteínas de baja densidad (LDL) o el

enfisema pulmonar en individuos deficientes para alelos deficientes para la alfa 1 antitripsina como ya se ha expuesto.

La susceptibilidad para la mayoría de las enfermedades comunes es mucho más compleja, porque involucra a un número mayor de genes.

Aunque los genotipos poligénicos, involucrados para un carácter determinado, sean deficientes en alguno de sus genes, crearan respuestas en correspondencia con su susceptibilidad diferencial y las enfermedades comunes suelen ser muy heterogéneas.

Puede concluirse que diferentes mecanismos, llevan al mismo final clínico.

Por otra parte no todo individuo susceptible desarrolla la enfermedad, lo que hasta cierto punto demuestra y alienta sobre la eficiencia esperada de medidas preventivas específicas.

Al propio tiempo existen fenocopias causadas por agentes ambientales específicos, sin que se encuentren involucrados defectos genéticos subyacentes.

Por lo hasta aquí expresado, se puede esperar que en una población existan individuos tanto con una susceptibilidad genética aumentada como con una reducción de la susceptibilidad genética.

También podría esperarse resistencia genética, pero esta es más difícil de identificarse ya que no es posible por simple observación, encontrar diferencias genotípicas entre los individuos resistentes a una enfermedad específica y un individuo susceptible no enfermo.

Los ejemplos más conocidos de resistencia son los heterocigóticos para la anemia a hematies falciformes, las talasemias alfa y beta y para la deficiencia de G6PD en relación con la malaria.

DEMOSTRACIÓN DE LA EXISTENCIA DE UN COMPONENTE GENÉTICO EN LA EXPRESIÓN DE UNA ENFERMEDAD COMÚN

El componente genético de una enfermedad común, puede sospecharse por:

- . La agregación familiar.
- . Variación de la frecuencia de la enfermedad en varios grupos étnicos.

La frecuencia de úlcera duodenal en familiares de individuos afectados es el doble que en controles no afectados, mucho más alta en Escocia que en América del Sur.

Lo mismo ocurre para enfermedades como la diabetes, la arterioesclerosis, artritis reumatoide, cáncer del colon.

Pero esto aun no prueba el componente genético de una enfermedad común.

La agregación familiar, puede resultar frecuente en miembros de una familia, por probabilidad, cuando la frecuencia de la enfermedad es alta en una población con sus características socioculturales específicas.

La frecuencia de una historia familiar positiva es una pregunta insegura.

Una historia familiar positiva muchas veces es ambigua. ¿Cuántos afectados?, ¿Qué porcentaje representa? Además el grado de parentesco no se incluye.

A esto se agrega el sesgo que constituye el hecho de que el afectado conoce su enfermedad pero no identifica síntomas en los familiares, que reporta como supuestamente sanos.

La agregación familiar en parientes de primer grado del individuo afectado puede compararse con un grupo control o con la incidencia poblacional.

Por ejemplo, los familiares de primer grado de individuos diabéticos insulino dependientes tienen una frecuencia del 5 al 10 % muy elevada al compararla con la frecuencia poblacional de 1 en 500.

Los patrones de migración de grupos étnicos pueden sugerir que existe un factor genético involucrado.

Por ejemplo la frecuencia de diabetes insulino no dependiente en judíos yemenitas es del 5 al 10 % en una generación y disminuye en las generaciones que migran a Israel.

¿Por qué solamente una fracción de la población, manifiesta la enfermedad?

También las diferencias clínicas de la enfermedad, entre grupos étnicos son importantes, porque sugiere heterogeneidad genética mientras que las diferencias en frecuencias y en la clínica sugieren participación genética, ambiental o ambas.

El conocimiento del componente genético de una enfermedad común se apoya en:

1. El estudio de modelos en animales. Si existe una enfermedad análoga a la del humano en animales, se puede experimentar haciendo cruzamientos. Si el componente genético es inequívoco, habrá que preguntarse si será equivalente en el humano y plantearse nuevas exploraciones.
2. La ocurrencia de síndromes genéticos con implicaciones de la enfermedad en estudio, podría reflejar la existencia de factores genéticos para la enfermedad, por ejemplo la poliposis del colon, el síndrome caracterizado por diabetes insípida, diabetes insulino dependiente y atrofia óptica. Incluso el gen de la poliposis del colon, se ha localizado en el cromosoma 5 y esta información puede utilizarse para investigar el papel genético del cáncer común del colon.
3. Estudios en gemelos permiten conocer la tasa de concordancia de enfermedades en uno o en ambos miembros de gemelos mono o dicigóticos. Una alta concordancia

cia entre MZ en relación con DZ indica factor genético, igual tasa de concordancia indica mayor efecto ambiental. Algunas veces es difícil distinguir herencia o ambiente entre MZ ya que su idéntico genotipo los hace seleccionar idénticos ambientes, un ejemplo de ello se relaciona con enfermedades como la cardiopatía isquémica, la úlcera péptica, enfermedad celiaca, diabetes, esquizofrenia. En estas enfermedades, la tasa de concordancia es más alta en gemelos MZ que en DZ. Raramente la tasa de concordancia entre MZ es del 100% y esto evidencia componente ambiental de la enfermedad. En estos casos el análisis de incidencia entre diversos grupos étnicos sirven para inferir el componente genético y ambiental.

4. El control entre esposos permite investigar el componente ambiental en el adulto pero no en la infancia. Es importante la comparación entre los esposos y los familiares de primer grado de estos.
5. Estudios de adopción. En este caso el adoptado no comparte el genoma de la familia pero si el ambiente. Hay que tener en cuenta que las adopciones muchas veces se realizan por similitud fenotípica no solo entre niños de la familia sino también entre sus padres adoptivos.
6. Genes marcadores. Un estudio de la enfermedad en relación con genes marcadores conocidos como ocurre con los haplotipos de HLA, grupos sanguíneos, polimorfismos de ADN, pueden demostrar: Asociación en estudios poblacionales o ligamiento en estudios familiares. En el primer caso la comparación entre población afectada y población sana, en el segundo caso, se requiere la presencia de dos o más individuos afectados en la familia.

Ejemplos de asociaciones son el grupo sanguíneo A y la úlcera gástrica, el grupo sanguíneo O y la úlcera péptica; la asociación de HLA-B27 con la espondilitis anquilosante, con un riesgo relativo del 100%. La asociación entre bases genéticas y mecanismos inmunológicos.

MÉTODOS PARA DEMOSTRAR HETEROGENEIDAD GENÉTICA EN LA HERENCIA MULTIFACTORIAL

Las observaciones en estudios epidemiológicos en relación con las diferencias en los síntomas de la misma enfermedad común en diferentes grupos étnicos, diferencias fisiológicas, marcadores subclínicos familiares indican gran heterogeneidad genética que puede explicarse por tratarse de varios genes con similar efecto aditivo o por el efecto de diversos tipos de mutaciones que involucran a uno varios genes mayores en un grupo de poligenes específicos.

Lo hasta aquí expuesto justifica que para el análisis de una herencia multifactorial de un defecto específico de los relacionados en este capítulo, es necesario tener en cuenta en el diseño experimental, definiciones acerca de las características clínicas que han de tener los individuos afectados, por ejemplo si se quiere estudiar, la heredabilidad de la hipertensión arterial habrá que hacer un exámen clínico que permita identificar solamente a los casos que presenten hipertensión arterial esencial y excluir del estudio a los individuos que presenten hipertensión arterial secundario a una hipercolesterolemia familiar. Definir el espectro de síntomas que se observan en la enfermedad y cuales de ellos se tendrán en cuenta para definir si un familiar de primer grado está o no afectado.

CARACTERÍSTICAS COMUNES A TODO RASGO EN EL QUE SE SOSPECHE HERENCIA MULTIFACTORIAL

Es preciso resumir los aspectos que deben tenerse en cuenta en el análisis de la herencia multifactorial y que se relacionan a continuación:

- . Aunque la enfermedad o el defecto congénito tienen evidencia de herencia familiar no es posible distinguir un patrón mendeliano de la misma.
- . La presencia de familiares de primer grado afectados se debe a la predisposición genética o sea a la probabilidad de que sus genotipos sean más parecidos.
- . La probabilidad de afectados entre familiares de segundo y tercer grado declina o es menor porque ya sus genotipos no son tan parecidos.
- . La probabilidad de nuevos individuos afectados en la familia es mayor mientras más personas afectadas hay en la misma, lo que se explica por el parecido de sus genotipos o predisposición genética.
- . La consanguinidad es un fenómeno que conduce a una mayor probabilidad de hermanos con genotipos poligénicos similares y por tanto con mayor predisposición a presentar el mismo defecto congénito o enfermedad compleja del adulto. Por ejemplo retraso mental, esquizofrenia, enfermedad coronaria, labio leporino, cardiopatías congénitas por citar algunos ejemplos).
- . Entre gemelos monocigóticos y dicigóticos no hay la misma concordancia para los defectos congénitos, siendo esta mayor en los MZ, ya que tienen igual genotipo y comparten iguales factores ambientales en el claustro materno. De igual forma ocurre cuando ambos comparten el mismo ambiente postnatal.

RESUMEN

Los rasgos cuantitativos corresponden generalmente con la acción aditiva de varios loci en el efecto final del fenotipo, cuando se pueden medir es posible hacer hipótesis acerca de sus posibles genotipos. Para su estudio es imprescindible la realización de estudios poblacionales donde se midan uno a uno de los individuos estos caracteres como la talla la circunferencia cefálica o el coeficiente de inteligencia por solo mencionar a algunos de ellos. Los defectos congénitos de etiología genética son el resultado de un efecto umbral y se presentan abruptamente como los rasgos discontinuos, sin embargo cada día hay más evidencias de la relación aditiva que existe entre los genes que actúan durante el desarrollo y el efecto que factores ambientales, preferentemente de tipo nutricional ejercen sobre la expresión de estos genes. Un individuo puede tener por su genotipo una mayor o menor predisposición genética para una malformación específica pero si el efecto ambiental no hace diana en el proceso de desarrollo en el cual están involucrados esos genes, no aparecerá el defecto. Una evidencia de que se trata de defectos continuos lo constituye las gradaciones de severidad que se observan en los mismos y que de forma empírica se utilizan para determinar el rango de probabilidad de repetición del mismo en la familia. Una pareja que ha tenido un hijo con labio leporino unilateral aislado solamente a nivel de las estructuras labiales tiene menor probabilidad de tener otro hijo afectado que una pareja con un hijo que presenta como defecto malformativo único también labio leporino pero doble y que además tiene paladar hendido.

Otras enfermedades genéticas estudiadas en este capítulo se relacionan con las enfermedades comunes por su frecuencia unas características del adulto y cuya frecuencia se han incrementado con la prolongación de la vida y otras comunes en niños y adolescentes como el autismo, la epilepsia y otros trastornos del sistema nervioso central.

El cálculo de la heredabilidad es un instrumento de utilidad para los genetistas e investigadores del tema ya que permite identificar la magnitud del papel genético o ambiental en la expresión del carácter en cuestión y puede ser una guía valiosa para identificar prevención o la acción de genes específicos.

Poder esclarecer la genética de la herencia multifactorial a través del estudio poblacional de enfermedades de este tipo es uno de los objetivos actuales del proyecto Genoma Humano.