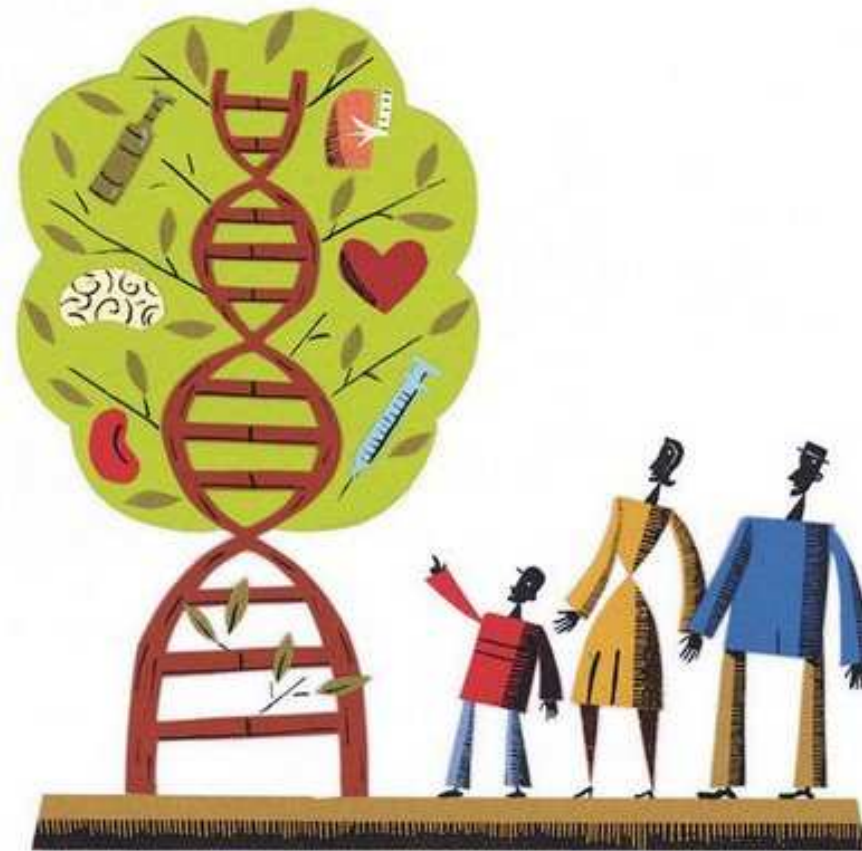


ANÁLISIS GENÉTICO

¿Cómo se puede demostrar en una especie en particular (hombre) que un carácter o rasgo es heredable es decir que constituye un fenotipo?



1. Método de contingencia Familiar

Para asegurarse que un rasgo de tipo familiar es realmente genético, hace falta comprobar que las proporciones de afectados en los diferentes grupos de parientes de los “probandos afectados”, sean mayores que la que se presenta en la población general del país.

1. Método de contingencia Familiar

❖ El estudio de esta “contingencia familiar” se efectúa a partir de una muestra de la población, con las siguientes características:

- Homogeneidad: sexo, edad, orden de nacimiento, origen étnico, situación socioeconómica, edad de los padres en el momento de su nacimiento y número de hermanos.
- No homogénea en cuanto al carácter investigado y a aquellos que se asocian con él.

Es importante establecer que el método de contingencia familiar sólo permite establecer si en la agregación familiar participan factores genéticos

Ejemplo para un carácter X

	% de Parientes Afectados	
	Probandos Afectados	Probandos Sanos
Padres	9,56	2,27
Hermanos	9,61	3,38
Tíos	5,81	2,31
Abuelos	1,47	0,57

Estudio de contingencia familiar para la epilepsia idiopática

Relación de Parentesco al Probando	PARIENTES			
	Probando Epiléptico		Probando Control	
	No. de Parientes	Prevalencia x 1000*	No. de Parientes	Prevalencia x 1000*
Primer Grado	1084	53.5 (58)	977	18.4 (18)
Segundo Grado	1487	30.9 (46)	1845	7.6 (14)
Tercer Grado	1285	25.7 (33)	1145	7.0 (8)
Total	3856	35.5 (137)	3958	10.0 (40)

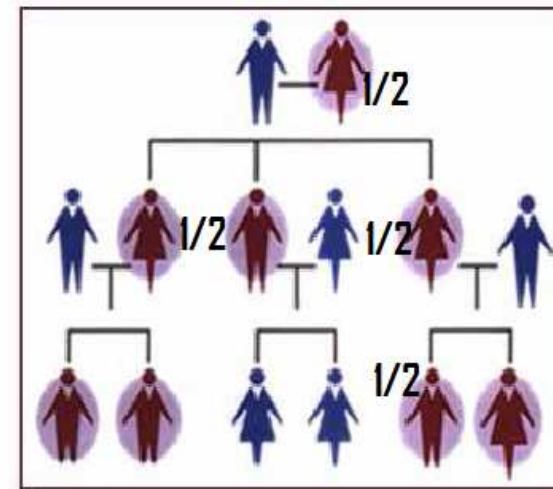
* El número entre paréntesis (), indica el número de probandos

Frecuencia poblacional de epilepsia en Chile: 18 x 1000

¿Cuál es la similitud genética en porcentajes de genes compartidos entre parientes en 1º, 2º y 3º grado?

La similitud genética se traduce en el **coeficiente de proximidad genética al probando**, el cual indica la proporción de genes que teóricamente tienen en común los distintos parientes con el probando.

Parientes del Probando	Coeficiente de proximidad genética
1. Mellizos monocigotos	1
2. Padre, madre, hermano, hermana	0,5
3. Tío, tía, paterno o materno(a), abuelo, abuela, paterno o materno(a)	0,25
4. Primo, prima, paterno o materno(a)	0,125



**padres: obtengo la mitad de su material genético.
abuelo: porque le da la mitad de su material a mi padre.
hermanos: también reciben la mitad de mis padres.**

Compare la frecuencia de parientes epilépticos, en probandos epilépticos y probandos controles

	Probandos enf.		Probandos sanos	
	N° parientes/ %afectados		N° parientes/ %afectados	
total	3.856	35,5 %	3.968	10%

Se ve claramente la superioridad del porcentaje de familiares enfermos de los probandos epilépticos que la de los probandos sanos.

Estudio de la agregación familiar: cálculo del riesgo relativo

λ = riesgo relativo en parientes de afectados

$$\lambda = \frac{\text{Frecuencia de la enfermedad en parientes}}{\text{Frecuencia de la enfermedad en la población general}}$$

λ es significativamente mayor a 1 cuando hay agregación familiar

(λ) Riesgo relativo en parientes de 1° grado para algunas enfermedades complejas

Enfermedad	Frecuencia en parientes 1° grado	Frecuencia en la población general	λ
Fisura lab/palatina	4 %	0,1 %	40
Diabetes No ID	15 %	4,0 %	3,8
Displasia de caderas	5 %	0,2 %	25
Esquizofrenia	11 %	1 %	11

2. Método de Mellizos

Consiste en comparar parejas de mellizos dicigóticos con parejas de mellizos monocigóticos, en cuanto a la presencia en ambos, del carácter a estudiar

- ❖ Mellizos monocigóticos: igual ambiente e igual genotipo. se forman a consecuencia de la división en dos de un huevo fecundado, en etapas muy tempranas del desarrollo.
- ❖ Mellizos dicigóticos: igual ambiente pero distinto genotipo. son consecuencia de la fecundación de dos óvulos por dos espermios; por lo tanto, difieren genéticamente tal como lo harían dos hermanos.

La tabla muestra los resultados obtenidos en un conjunto de mellizos monocigóticos y dicigóticos, clasificados según presencia o ausencia de epilepsia no atribuible a una lesión cerebral provocada por agentes externos.

Tipos de mellizos	Ambos epilépticos	Uno sano Uno epiléptico	Total
Monocigóticos	45	6	51
Dicigóticos	6	41	47
Total	51	47	98

a) Calcule la tasa de concordancia para ambos tipos de mellizos

$$\% \text{ concordancia} = \frac{\text{Nº de parejas de mellizos concordantes}}{\text{Nº de mellizos concordantes + discordantes}} \times 100$$

% concordancia monocigóticos = (45/51) x100 = 88.24%

% concordancia dicigóticos = (6/47) x 100 = 12.77%

b) ¿Qué puede concluir en base a sus cálculos respecto de la determinación genética de esta patología?

Que la epilepsia idiopática es una enfermedad determinada genéticamente, ya que la concordancia de los mellizos monocigóticos es mucho mayor que la de los mellizos dicigóticos, con lo que se descarta la influencia determinante del medio ambiente sobre este carácter patológico, que se evidenciaría si las concordancias fueran similares.

Tasa de concordancia entre mellizos para distintas patologías

<u>Enfermedades</u>	% concordancia	
	<u>m. monocigóticos</u>	<u>m. dicigóticos</u>
Hipertensión arterial	63	36
Pie Bot	32	3
Diabetes Mellitus	85	37
Sarampión	95	87
Tuberculosis	54	22
Raquitismo	88	22
Esquizofrenia	58	10

Datos de cigosidad en 173 pares de mellizos clasificados según presencia o ausencia de epilepsia, con o sin daño cerebral

Tipos de Mellizos	Lesión	% ambos epilépticos*	% uno sano, uno epiléptico*	Total
Monocigóticos	Cerebro intacto	88.2 (45)	11.8 (6)	51
	Lesión cerebral	34.6 (9)	65.9 (17)	26
	Total	70.1 (54)	29.9 (23)	77
Dicigóticos	Cerebro intacto	12.8 (6)	87.2 (41)	47
	Lesión cerebral	12.2 (6)	87.8 (43)	49
	Total	12.5 (12)	87.5 (84)	96

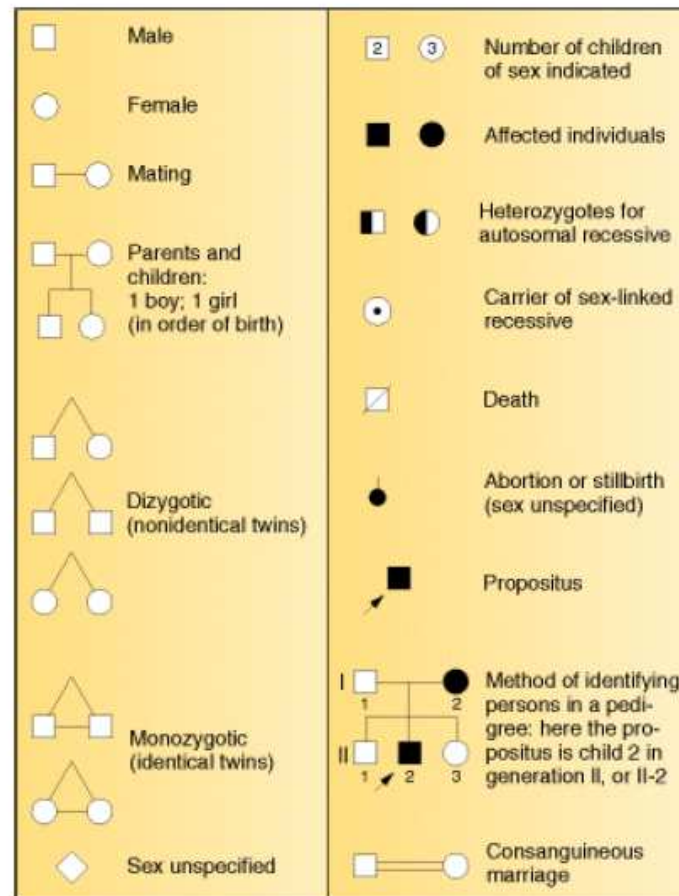
Una vez que hemos demostrado mediante alguno de estos métodos, que una característica en particular está determinada por factores genéticos, nos interesa poder definir de qué modo se transmite este rasgo de una generación a otra, es decir, cuál es su modo de herencia.



ANÁLISIS GENEALÓGICO

Análisis de información que proviene de familias en que se presenta el fenotipo en cuestión,

Análisis Genealógico y Segregacional



- ❖ El análisis de genealogías generalmente no proporciona evidencias suficientes para tener certeza acerca del modelo de transmisión de un rasgo.

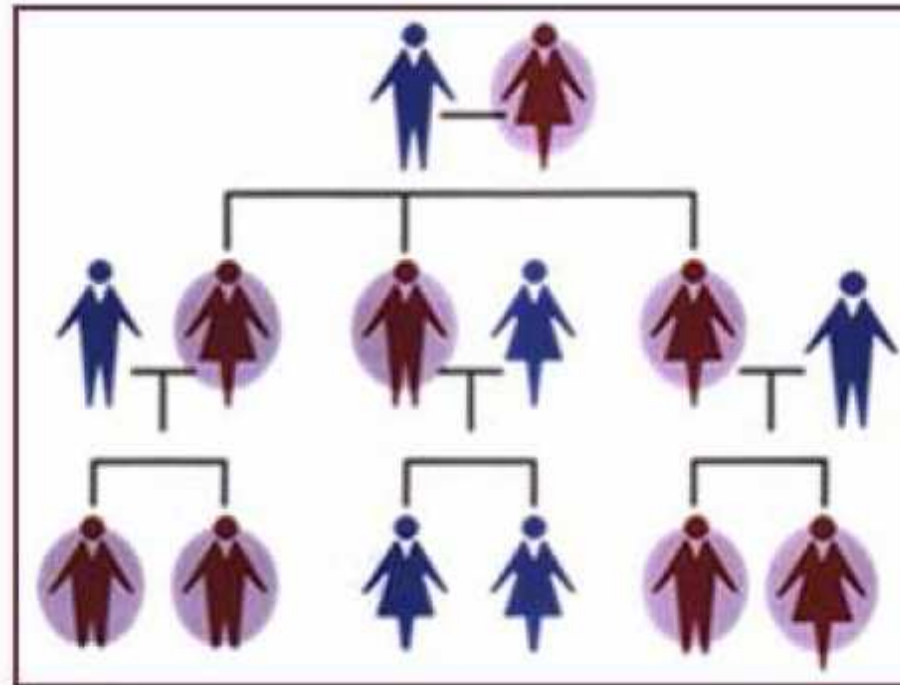
Cómo se hace un estudio de análisis segregacional

- 1. Disponer de una colección de genealogías para un carácter dado para un fenotipo determinado.**
- 2. De las proporciones obtenidas entre afectados y no afectados y considerando todas las posibilidades de sesgo en la investigación, se puede calcular el ajuste de estas proporciones a uno de los modelos mendelianos conocidos.**
- 3. Se puede comparar la proporción observada de padres afectados y de progenie afectado de esos mismos padres, con la proporción esperada de acuerdo a alguna hipótesis genética.**

Dificultades que implica un análisis segregacional

- 1. Si obtenemos todas las familias a partir de hijos afectados (o portadores de los rasgos), se nos van a escapar aquéllas familias en que no ha habido ninguno afectado por azar.**
- 2. También surgen complicaciones por existencia de penetrancia incompleta, limitación al sexo, fenocopias, participación de factores raciales, influencia de la edad.**
- 3. Representa un problema el hecho de reunir en una sola “muestra” los datos de diferentes familias, lo cual se hace necesario porque ninguna familia “nuclear” aislada es lo suficientemente numerosa como para poder probar una hipótesis genética.**

Herencia materna: Herencia mitocondrial



La herencia mitocondrial puede afectar a ambos sexos, pero es heredada sólo a través de madres afectadas.

HOMOPLASMIA vs HETEROPLASMIA