

En toda enfermedad podemos distinguir:

-Etiología o causa de la enfermedad

-Patogenia: Mecanismos involucrados en el desarrollo de la enfermedad, tanto la acción del agente etiológico como la respuesta del huésped frente a éste.

Las causas de una enfermedad pueden ser:

- Genéticas o intrínsecas
- Adquiridas

Enfermedad

Genética



Enfermedad

ambiental

¿ Cómo demostrar que factores genéticos participan en una patología humana ?:

- **Método de contingencia familiar**
- **Método de mellizos**
- **Estudios de adopción**
- **Estudios de inmigración**
- **Asociaciones con polimorfismos genéticos**

Método de mellizos

Mellizos monocigóticos: igual ambiente e igual
genotipo

Mellizos dicigóticos: igual ambiente pero
distinto genotipo

Si la concordancia entre mellizos monocigóticos, para un rasgo, es mayor que la concordancia para mellizos dicigóticos:



Entonces existen factores genéticos en la determinación de ese rasgo





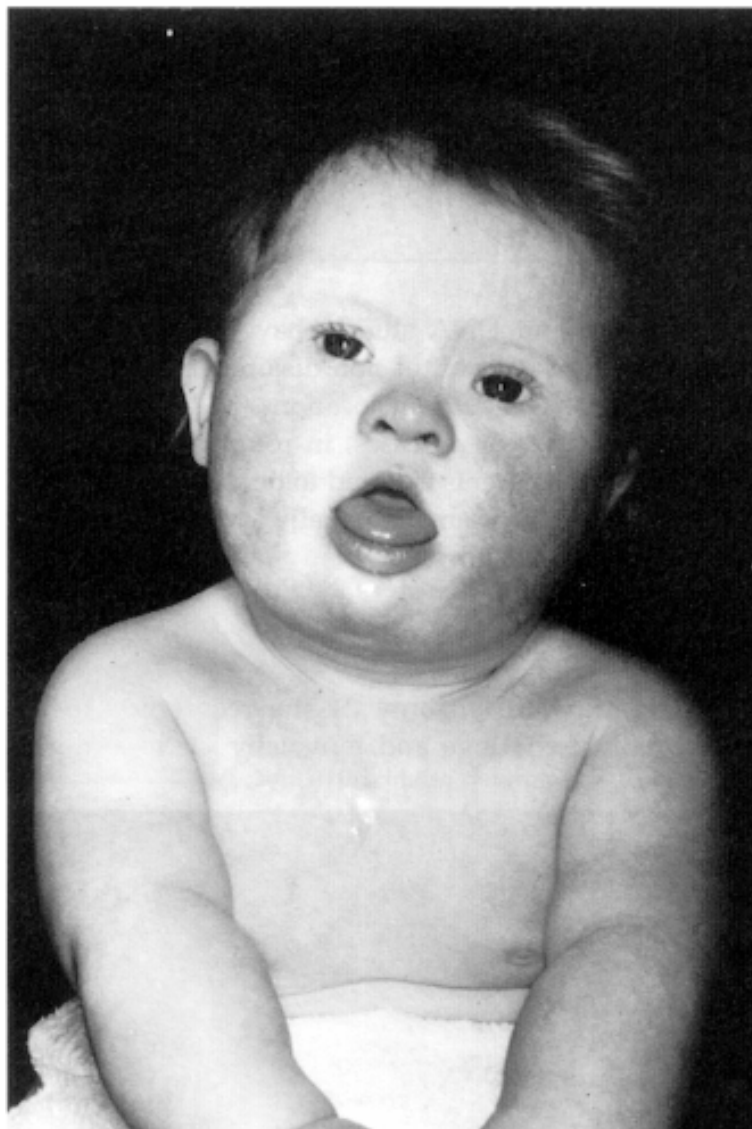
Tasa de concordancia entre mellizos para distintas patologías:

% concordancia

<u>Enfermedades</u>	<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

Tipos de enfermedades genéticas:

- **Anomalías cromosómicas:** ej: Sind. De Down
- **Enfermedades monogénicas:** ej: hipercolesterolemia familiar, fenilquetonuria, albinismo
- **Enfermedades multifactoriales:** ej: malformaciones congénitas, hipertensión arterial, diabetes mellitus
- **Enfermedades mitocondriales:** ej: neuropatía óptica de Leber, epilepsia mioclónica



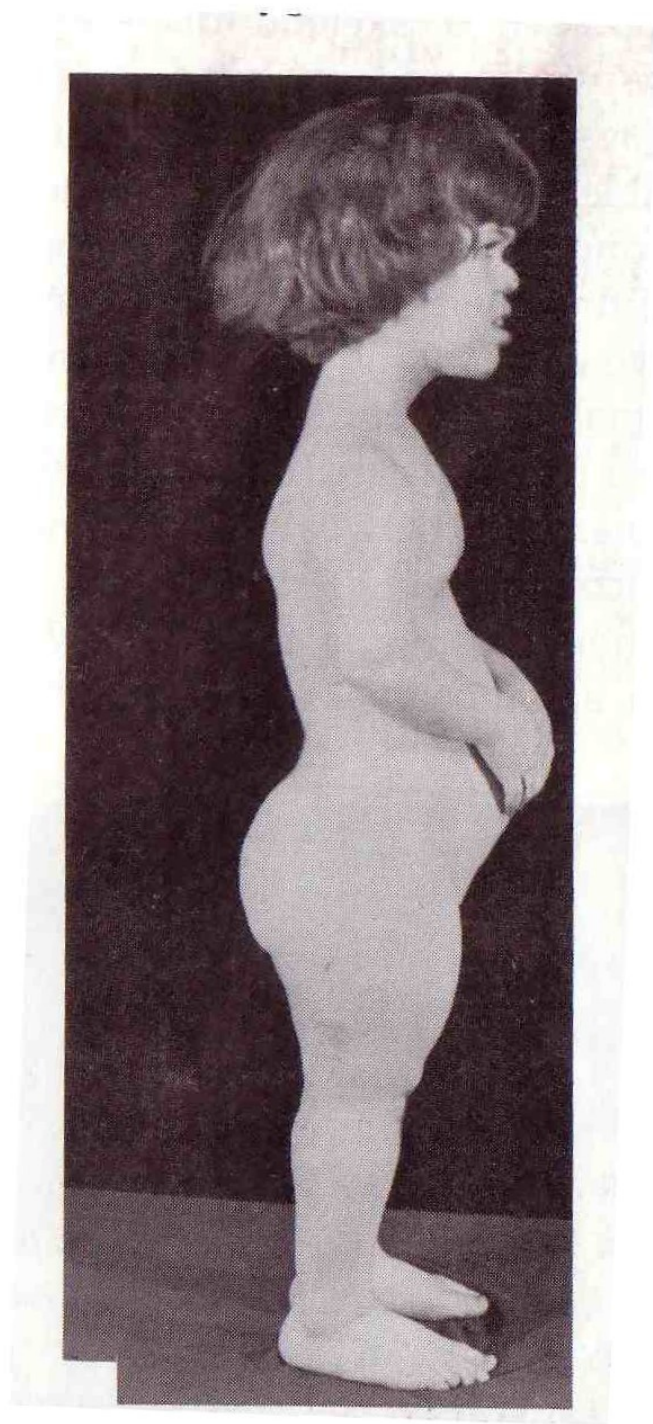
**El riesgo de tener un hijo con S. De Down,
aumenta cuando la madre tiene más de 35 años o
menos de 20 años**

CATÁLOGO DE ENFERMEDADES MENDELIANAS EN EL HOMBRE:

**On Mendelian Inheritance in Man
OMIM**

Año 1970 : 1.900

Año 2002: 9.500





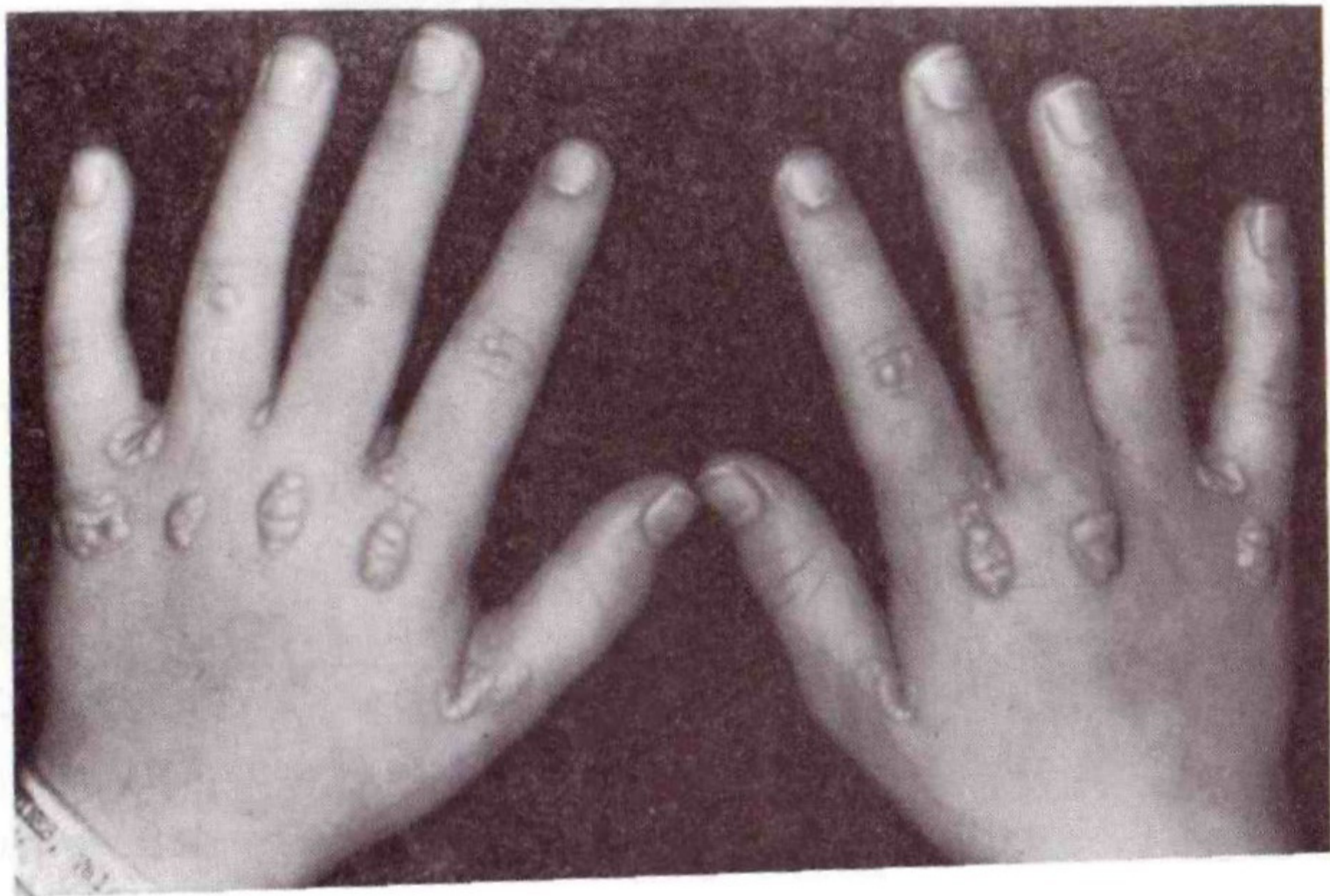
Picture Press/Bettmann/Corbis

The Lilliput Troupe at the Bat Galim immigrant camp, Haifa, Israel, 1949



Herencia autosómica dominante

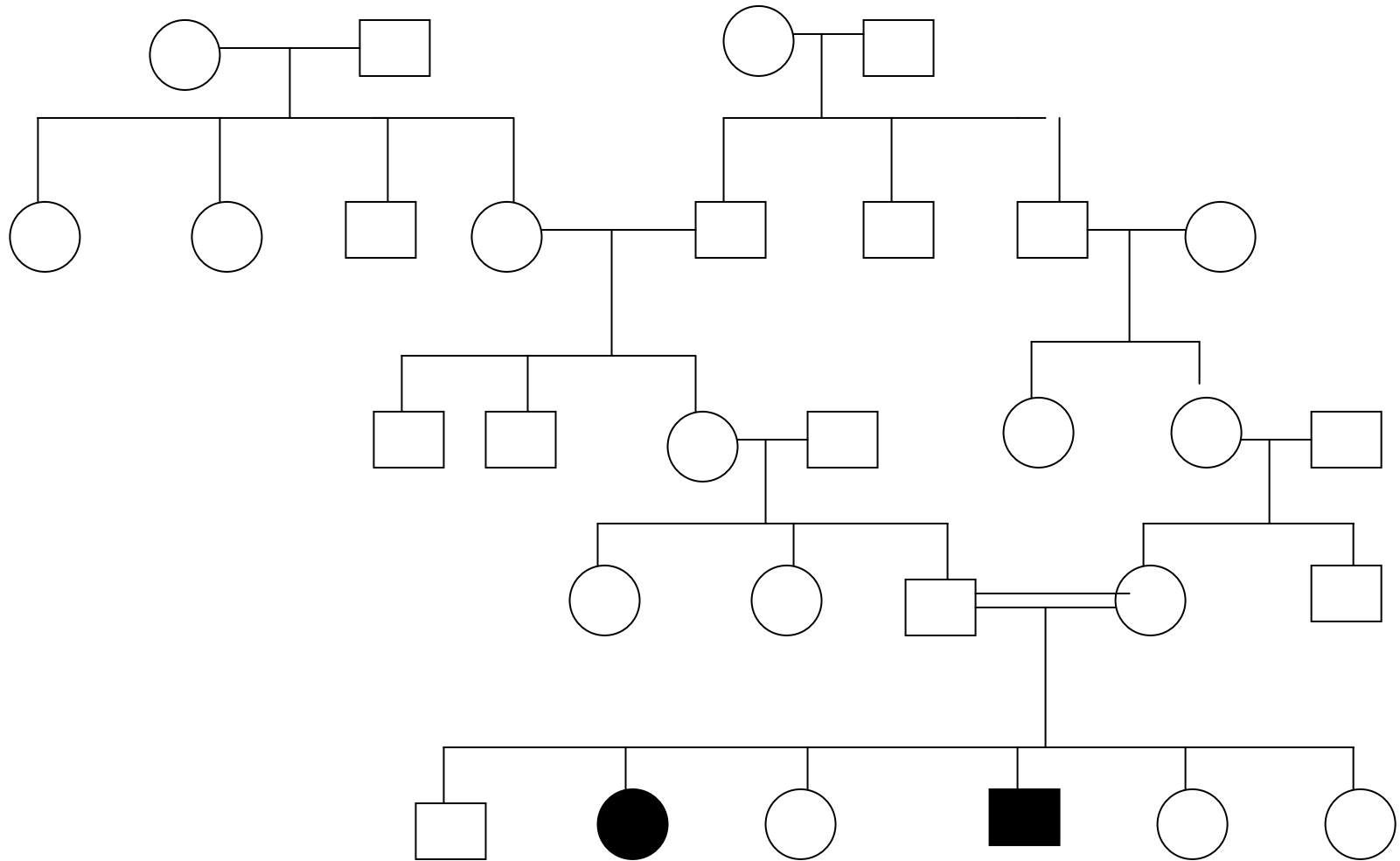


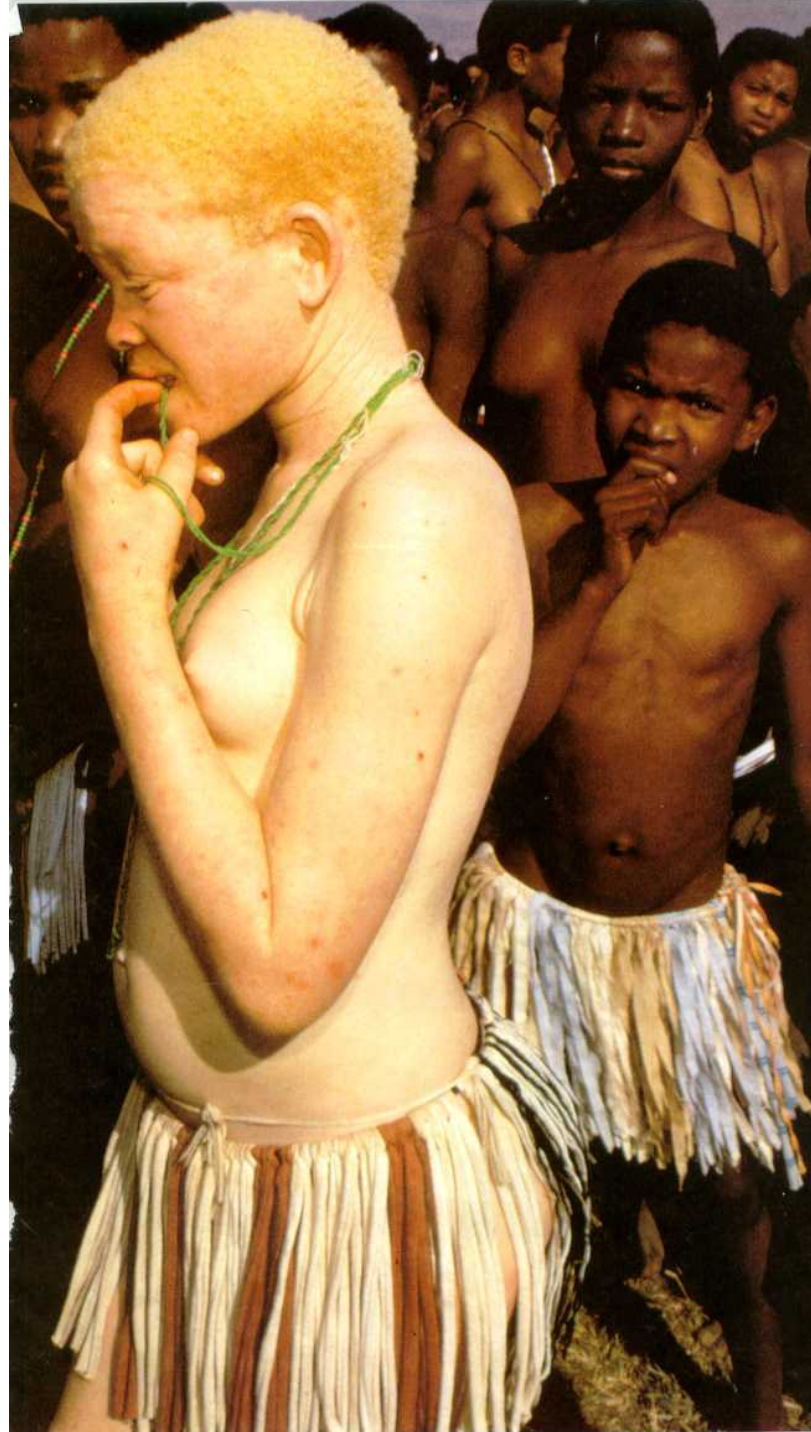




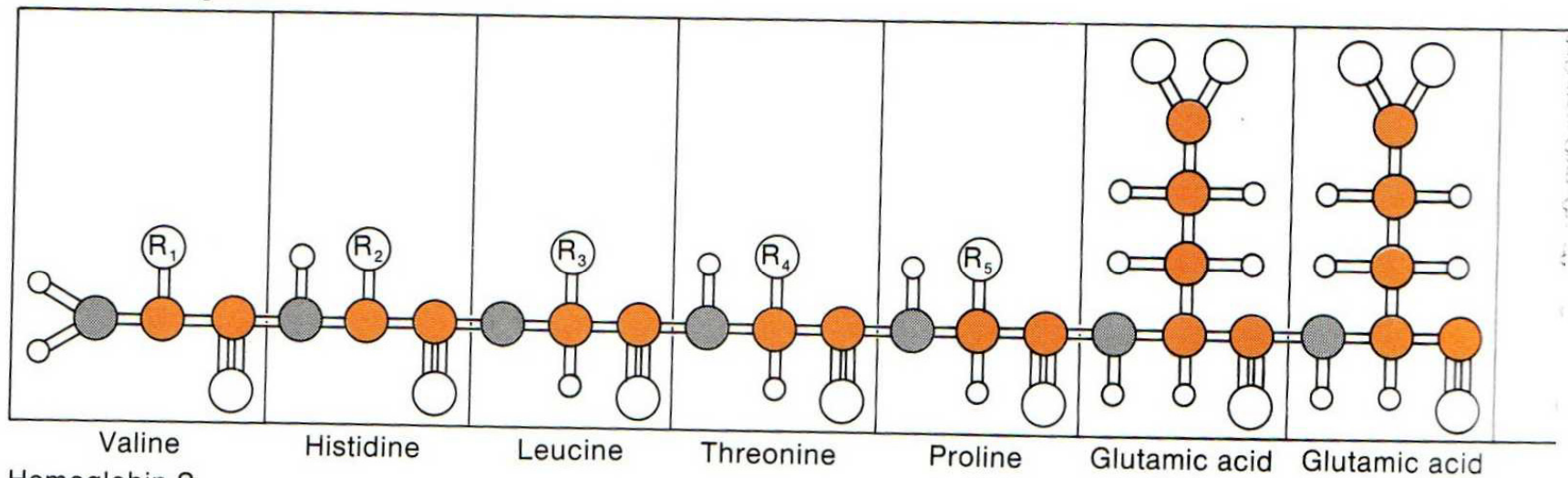
Un gen con penetrancia incompleta

Herencia autosómica recesiva

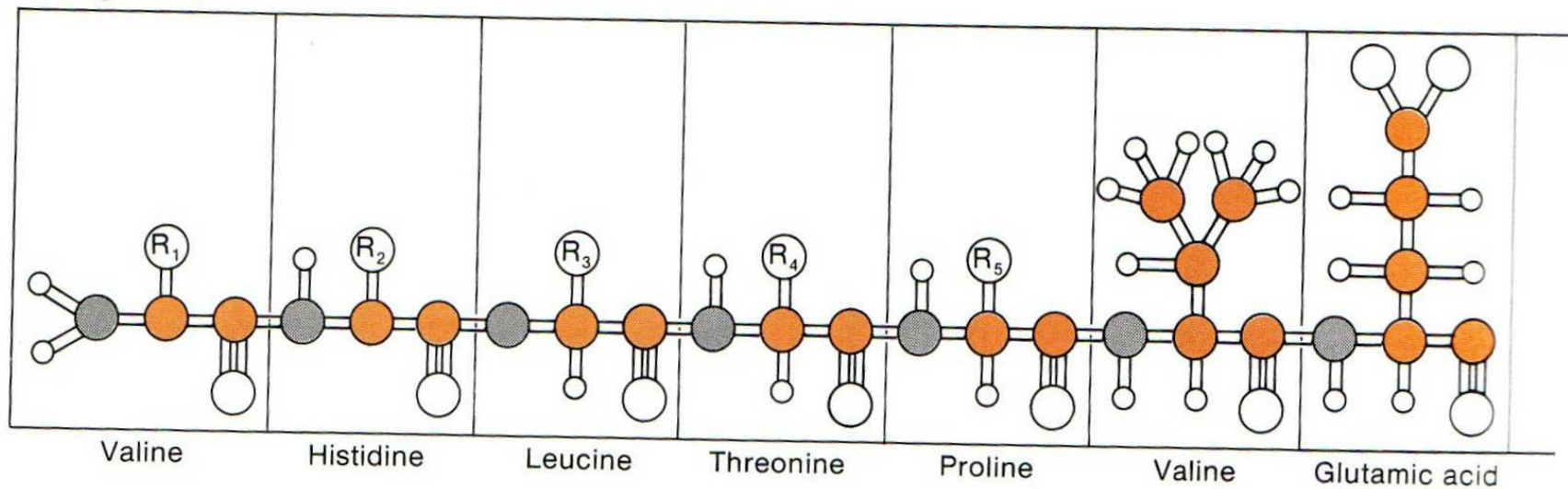


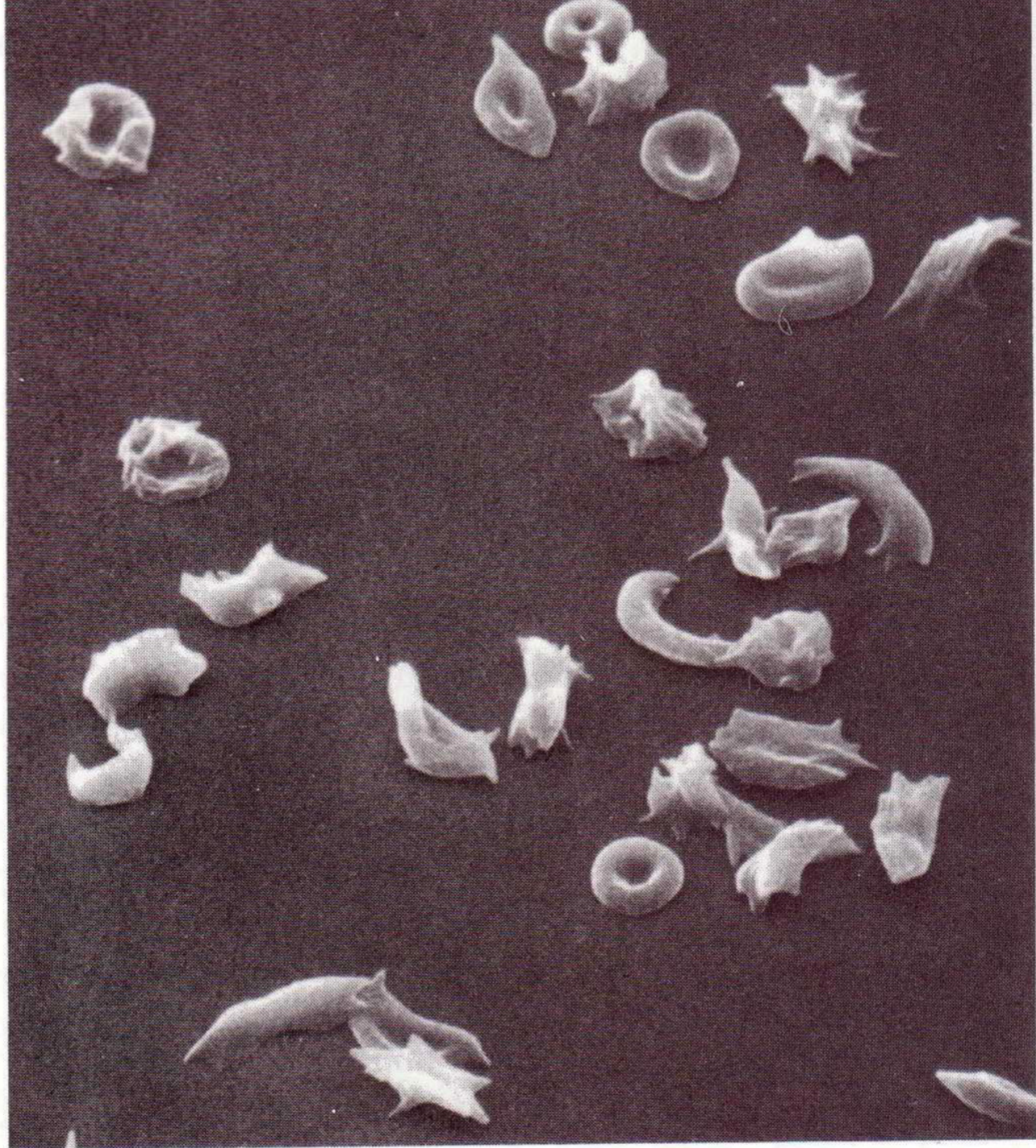


Normal hemoglobin

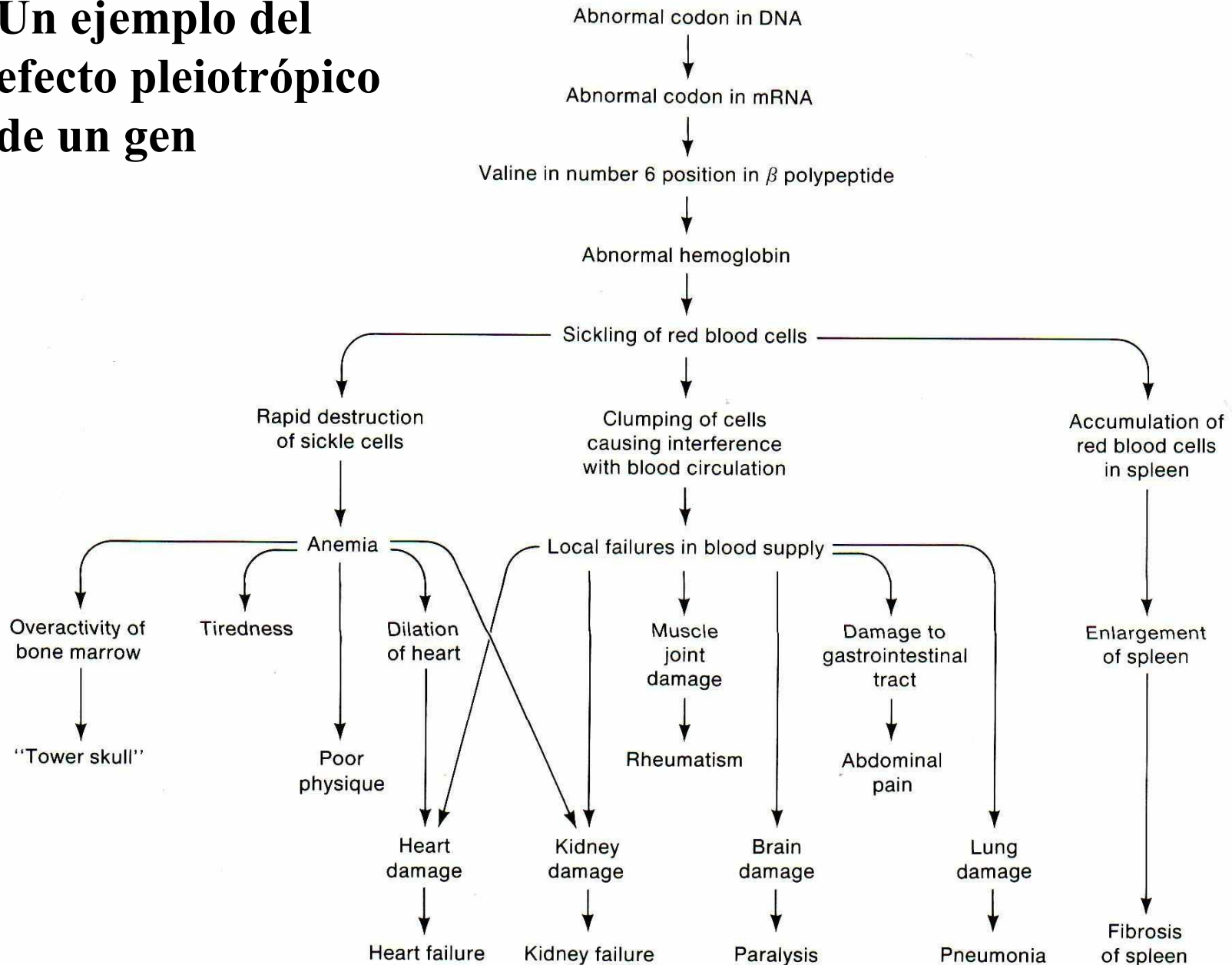


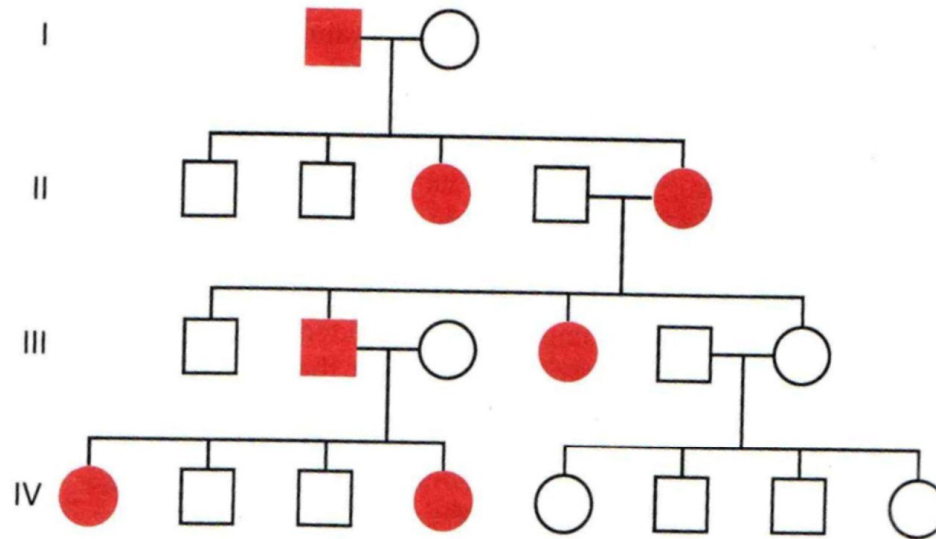
Hemoglobin S



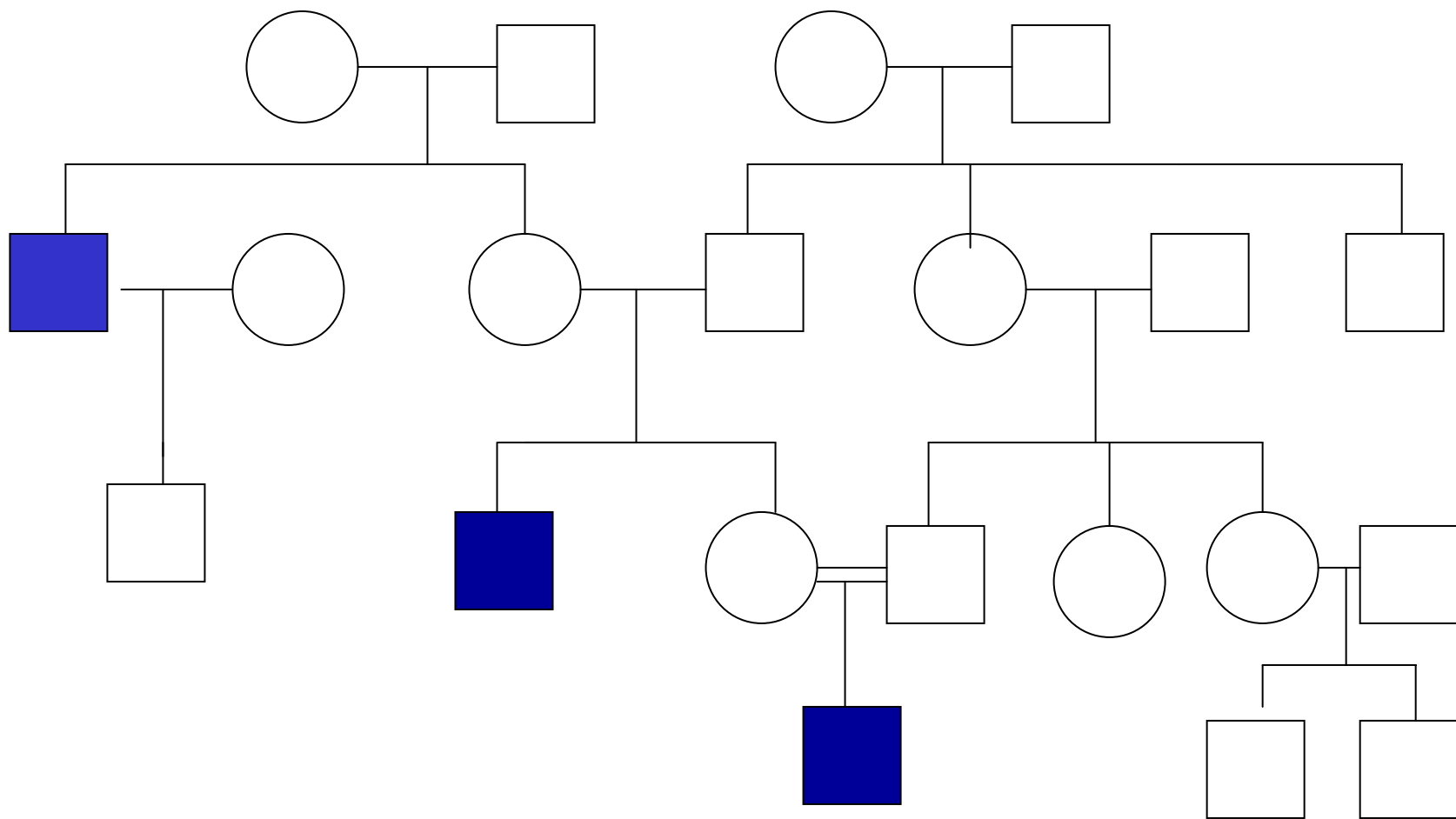


Un ejemplo del efecto pleiotrópico de un gen





Herencia ligada al X dominante



Herencia recesiva ligada al X

ENFERMEDADES DE HERENCIA MULTIFACTORIAL:

- **Malformaciones congénitas**
- **Hipertensión arterial**
- **Diabetes mellitus**
- **Enfermedad coronaria**
- **Esquizofrenia**
- **Enfermedad bipolar**
- **Úlcera péptica**

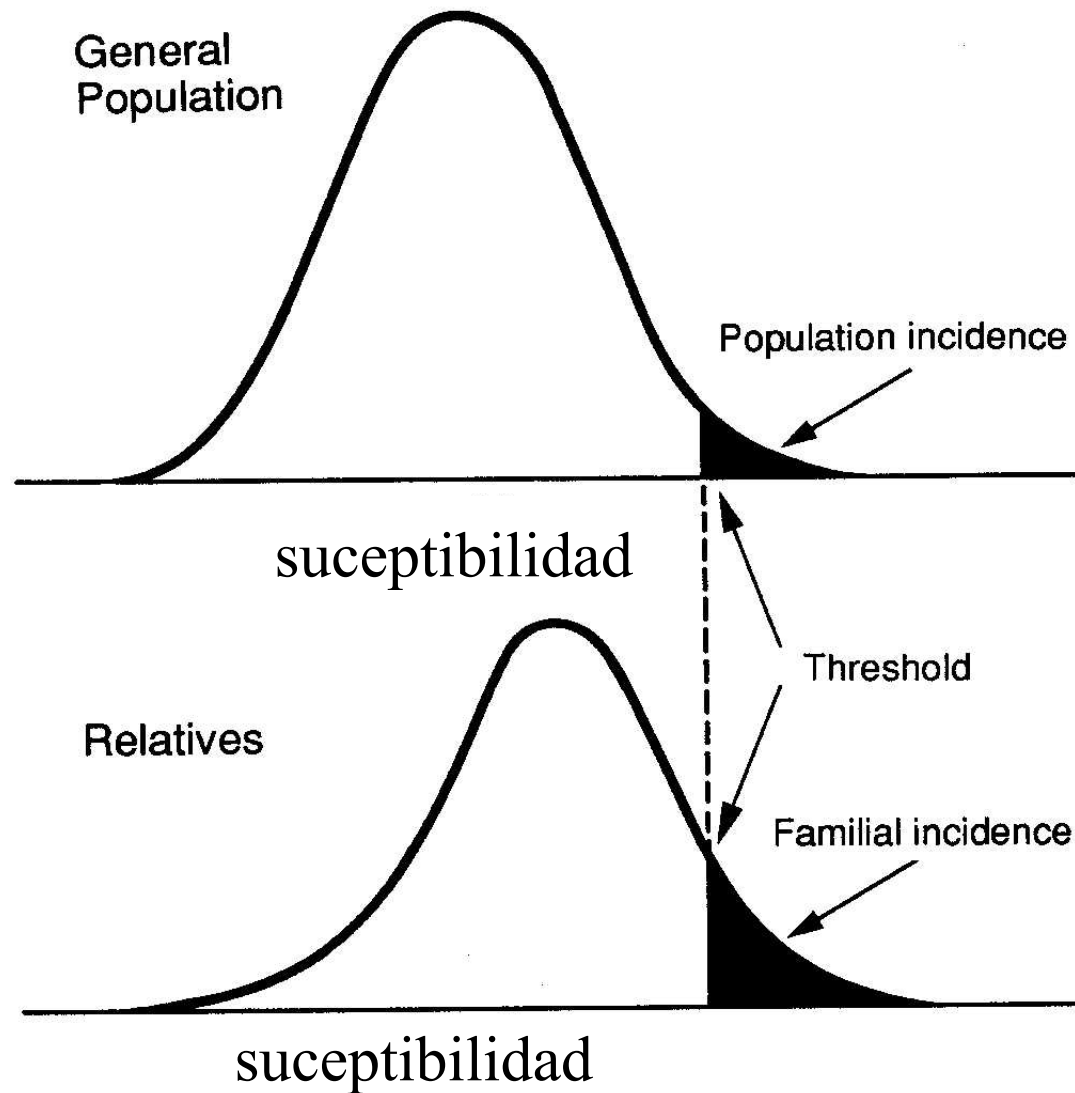


Fig. 8.3

Hypothetical liability curves in the general population and in relatives for a hereditary disorder in which the genetic predisposition is multifactorial.

El riesgo de recurrencia de una enfermedad multifactorial en los familiares de un paciente, es mayor que el riesgo que tiene un individuo sin parientes afectados

Tabla 14.2. Población y riesgo de recurrencia para la DMNID y para la DMID

Grupo	%
Diabetes Mellitus No insulino dependiente	
Población	4-5 (edades 20-74)
Familiares de primer grado	10-15
Diabetes Mellitus insulino dependiente	
Población	0.2
1 Alelo de alto riesgo (DR3 o Dr4)	0.25
HLA Dr3/3 o HLA DR4/4	0.75
HLA DR3/4	2.5
Familiares	
Gemelos	7
No comparten antígenos	1
Comparten 1 antígeno	5
Comparten 2 antígenos	16
Comparten 2 antígenos DR3/4	20-25
Descendencia	4
Descendencia de la mujer afecta	2-2.5
Descendencia del varón afecto	5

De Rotter JJ, Vadheim C M, Rimonin D L. Diabetes mellitus, Capítulo 21, en King, Rotter y Motulsky 1992.

Genes candidatos a estar involucrados en la hipertensión arterial esencial:

Gen	Estudio realizado	
	Asociación	Ligamiento
• Subunidad canal de sodio	----	positivo
• Angiotensinógeno	positivo	positivo
• Enzima convertidora de angiotensina	negativo	negativo
• Renina	negativo	negativo
• Receptor de glucocorticoide	positivo	----
• Proteína de célula endotelial	positivo	----
• Apolipoproteína C III	positivo	----
• Receptor de insulina	positivo	----

Tabla 14.3. Riesgos de recurrencia de la hipertensión

Grupo	%
Población	5
2 padres normotensos	4
1 padre hipertenso	8-28
2 padre hipertensos	25-452

De Burke W, Motlsky A G. Hipertensión. Capítulo 10 en King, Rotter y Motulsky 1992