

Enfermedades complejas

Katherine Marcelain
Genética-Tecnología Médica
2008

- Las enfermedades complejas corresponden a un grupo de condiciones que presentan un carácter hereditario no definido. Es decir, existe agregación familiar de la enfermedad, pero no siguen un patrón mendeliano de herencia. Pueden afectar a un sexo más que al otro y presentan expresión variable.
- Estas características obedecen a que, a diferencia de las enfermedades mendelianas que hemos analizado a lo largo del curso, las enfermedades complejas son el producto de muchos genes (POLIGÉNICA) y de factores ambientales.
- Ejemplos de estas enfermedades son la hipertensión arterial esencial, la diabetes, obesidad, etc.

Influencia de los genes y del ambiente en las distintas causas de morbilidad y mortalidad. Enfermedades mendelianas, como la hemofilia tienen un componente ambiental que puede variar su expresividad y penetrancia. Sin embargo, el componente genético es fundamental (casi 100%). En cambio, la muerte por una herida de bala podría tener algún componente genético mínimo (Ej. Personalidad agresiva), pero sin duda el principal factor determinante de esta muerte es ambiental (la bala).

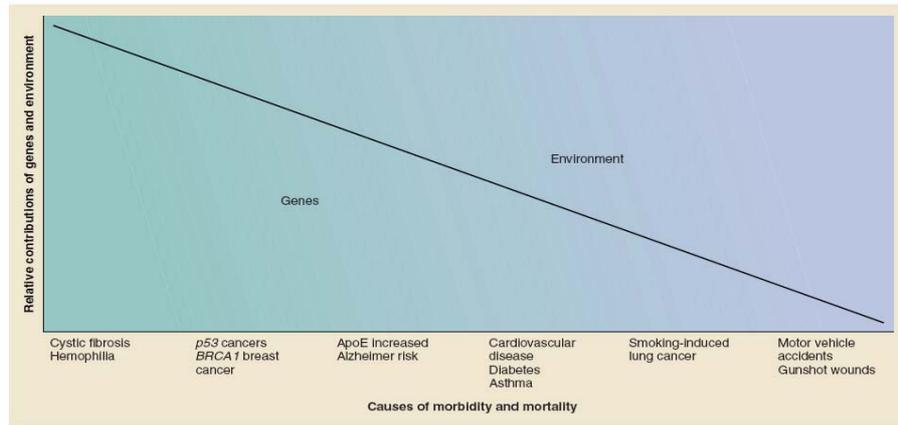


figure 7.1

Genes and environment. The comparative contributions of genes and the environment in causing traits and disorders form a continuum. In this schematic representation, the examples toward the left are caused predominantly by genes, and those to the right, more by environmental effects. The classic multifactorial conditions are in the middle—these are polygenic and influenced by the environment.

La herencia de este tipo de fenotipos determinados por genes (poligénica) y por el medio ambiente se denomina **HERENCIA MULTIFACTORIAL**.

¿Cómo medir la importancia relativa del genotipo y del ambiente?

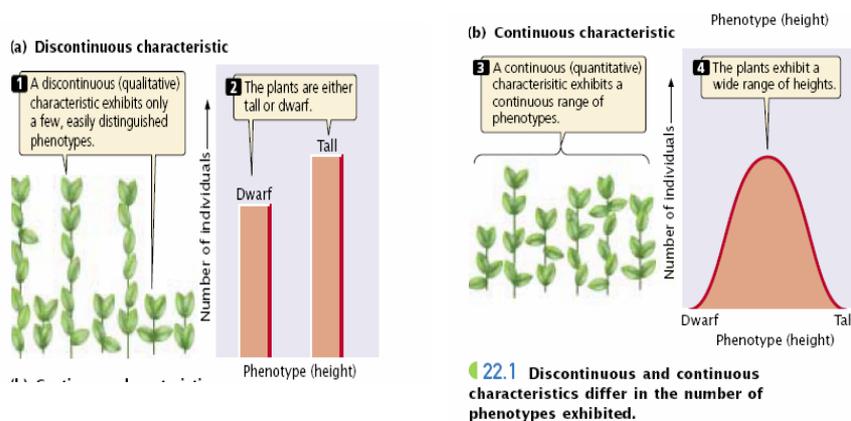
Para esto, se recurre a la Genética de caracteres cuantitativos, o **Genética cuantitativa**.

Genética cuantitativa

Genética cualitativa v/s Genética cuantitativa

1. Caracteres de clase. (Ejemplo color de la semilla: amarilla v/s verde)	1. Caracteres de grado (se miden) (Ej. La estatura)
2. Variación discontinua. Diferentes clases fenotípicas (clase amarilla y clase verde)	2. Variación continua. Espectro o gama. Personas pueden ser muy bajas hasta muy altas pasando por las estaturas intermedias.
3. Efectos patentes de un solo gen (A y a. AA y Aa: verde; aa: amarillo)	3. Control poligénico. Los efectos de genes individuales son difícilmente detectables
4. Estudio de apareamientos individuales y su progenie	4. Estudio de poblaciones
5. Análisis mediante cálculo de proporciones y relaciones. Ej, en una familia, dos heterocigotos tienen $\frac{1}{4}$ de probabilidades de tener un hijo afectado	5. Análisis de tipo estadístico. Cálculos en base a parámetros poblacionales. Ej, de acuerdo a las estadísticas poblacionales se estima el riesgo que tiene una persona de padecer o no una enfermedad.

Ejemplo de un carácter discontinuo (la altura de las plantas utilizadas en los experimentos de Mendel: enanas y altas). Y un fenotipo continuo: la altura de las plantas silvestres. Estas van desde un fenotipo enano hasta altas, pero pasando por una gama de fenotipos intermedios. Cabe destacar que las plantas usadas por Mendel son una excepción (eran de una variedad especial obtenida en cultivo). Lo normal es que la altura se manifieste como un fenotipo continuo.



Ejemplo: estatura en humanos.

Si agrupamos a los individuos por clase fenotípica, es decir, en grupos con estaturas en un rango de 5cm (156-160, 161-165 cm, etc) y analizamos 100 personas obtendremos una gráfica como en (a). Si las clases se limitan a grupos de 1cm (156cm, 157cm, 158cm, etc) y analizamos 1000 individuos, la gráfica cambiará y será como en (b). Pero si ya no agrupamos en clases, sino que se grafica la variación continua de la estatura y se considera un número infinito de personas, entonces tenemos lo que se denomina una **DISTRIBUCIÓN NORMAL**, que es una curva con forma de campana, en que la mayoría de los individuos se localizan en el centro (parte más alta de la campana) y de ahí se reparten hacia los extremos. Los caracteres cuantitativos y aquellos que aún no siendo cuantitativos, pero que están determinados por poligenes y el ambiente, presentan una **DISTRIBUCIÓN NORMAL** en la población.

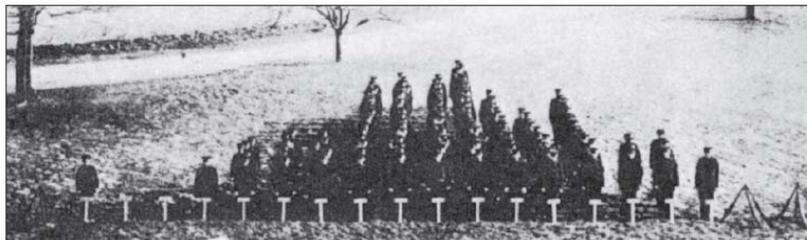
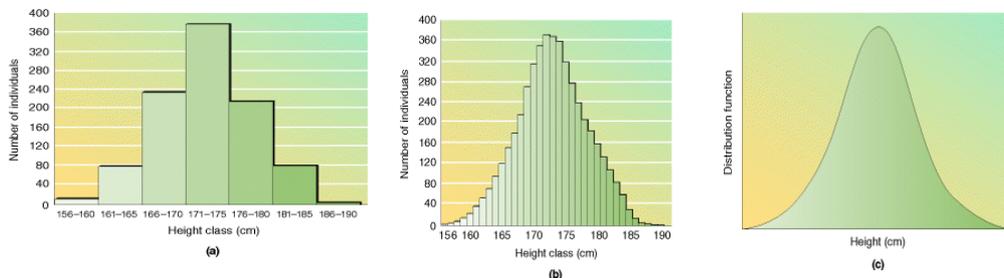
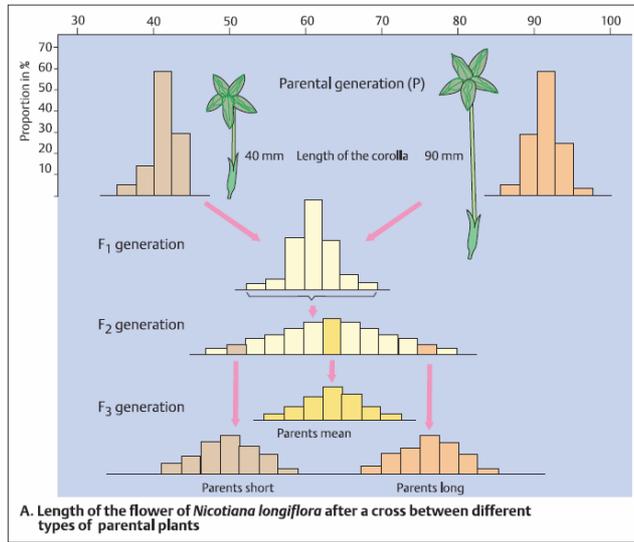


figure 7.3

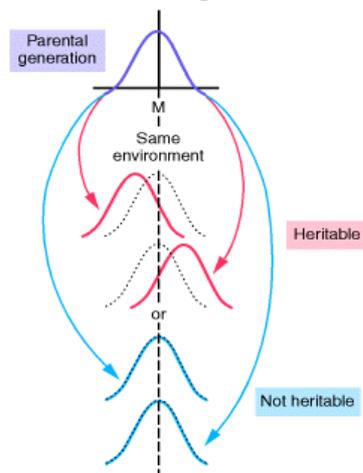
The inheritance of height. Previous editions of this (and other) textbooks have used the photograph in (a) to illustrate the continuously varying nature of height. In the photo, taken around 1920, 175 cadets at the Connecticut Agricultural College lined up by height. In 1997, Professor Linda Strausbaugh asked her genetics students at the school, today the University of Connecticut at Storrs, to recreate the scene (b). They did, and confirmed the continuously varying nature of human height. But they also elegantly demonstrated how height has increased during the 20th century. Improved nutrition has definitely played a role in expressing genetic potential for height. The tallest people in the old photograph (a) are 5'9" tall, whereas the tallest people in the more recent photograph (b) are 6'5" tall.



¿cómo determinar si un carácter que presenta una alta variabilidad en la población es hereditario?

Los experimentos de Johanssen a comienzos del 1900 mostraron que si se cruzan **líneas puras** de plantas que se encuentran a en los extremos de la curva normal (las más enanas y las más altas), se obtiene una F1 (100% heterocigota, ya que se parte con líneas puras) que es intermedia entre los parentales. Pero en la F2, la curva normal se extiende hacia los lados, y aparecen fenotipos en los extremos, iguales a los parentales. Si se toman individuos de los extremos en la F2, las descendencias van a tener una altura media igual a la de sus progenitoras. Estos experimentos van a relucir el carácter hereditario de este fenotipo y la participación de más de un gen en la determinación de este.

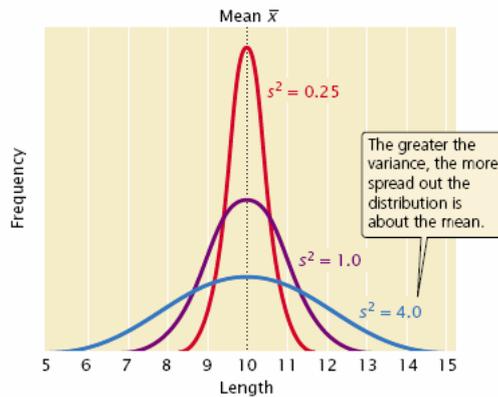
Método para testear heredabilidad en organismos experimentales.



- Si distintos genotipos de una población presentan distintas distribuciones para un carácter, decimos que el carácter es heredable

La extensión (el ancho) de la curva normal (campana) determina una mayor variabilidad fenotípica. Osea, mientras más ancha, más tipos fenotípicos hay en esa población.

El punto medio de la curva (el más alto) determina la media (promedio) y cuánto se extienda la curva desde la media hacia los extremos es lo que se denomina **Varianza Fenotípica (Vp)**. En términos simples, la varianza fenotípica indica cuán variado es el fenotipo dentro de una población.



$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$$

$$s^2 = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}$$

En la figura se muestran tres curvas normales que tienen la misma media (10 cm), pero distinta varianza (indicada como S²). La población en rojo tiene una menor varianza. En ella el promedio de las plantas tiene 10cm, pero podemos encontrar plantas desde 8,5 a 11,5cm. Mientras que la población en azul también tiene un promedio de altura de 10cm, pero hay plantas que van desde los 5 hasta los 15 cm.

22.9 The variance provides information about the variability of a group of phenotypes. Shown here are three distributions with the same mean but different variances.

¿Qué determina la forma de la campana (varianza fenotípica)?: los genotipos y el ambiente

Para caracteres poligénicos, la varianza fenotípica (Vp) va a estar determinada por las variaciones genotípicas y las ambientales

$$V_p = \text{Varianza genética (V}_g\text{)} + \text{Varianza ambiental (V}_e\text{)}$$

La contribución de los genes se explica por el **MODELO DE HERENCIA POLIGÉNICA ADITIVA**. En este modelo, cada gen se suma al efecto del otro gen. Este modelo surge de los experimentos de Nilsson-Ehle (1909):

- Experimento Nilsson-Ehle (1909) cruzó dos variedades de trigo puras que diferían en el color de los granos de trigo: rojo y blanco. La F_1 era intermedia en color y al cruzarla entre sí obtuvo al menos 7 clases de color en la F_2 . ¿Cómo explicarlo?

Supongamos control del carácter por un gen con dos alelos sin dominancia	P	Rojo	X	Blanco
		AA		aa
	F_1	Color intermedio		
		Aa		
	F_2	Rojo : Intermedio : Blanco		
		AA	Aa	aa
		1: 2: 1		

Supongamos el control del carácter por dos genes con dos alelos cada uno, SIN dominancia, y donde la intensidad del color rojo depende del número de alelos mayúsculas (que son los que producen el pigmento rojo)

P	Rojo	X	Blanco
	AABB		aabb
F_1	Color intermedio (Rojo medio)		
	AaBb		
F_2	Rojo oscuro:	Rojo medio oscuro :	Rojo medio : Rojo claro : Blanco
	AABB	AaBB	AaBb Aabb aabb
		AABb	aaBb
		aaBB	
	1: 4 : 6: 4 : 1		

Mientras más alelos mayúscula haya, más intenso es el rojo

Si ahora consideramos la participación de 3 genes, tenemos:

F1 AaBbCc X AaBbCc

	ABC							
ABC	6	5	5	5	4	4	4	3
ABc	5	4	4	4	3	3	3	2
AbC	5	4	4	4	3	3	3	2
aBC	5	4	4	4	3	3	3	2
Abc	4	3	3	3	2	2	2	1
aBc	4	3	3	3	2	2	2	1
abC	4	3	3	3	2	2	2	1
abc	3	2	2	2	1	1	1	0

Esto explica la aparición de los 7 Fenotipos diferentes en el experimento de Nisson-Ehle

Lo mismo se puede aplicar para la estatura: por ejemplo, cada alelo mayúscula aporta 1 cm

Estos 7 fenotipos es considerando sólo 3 genes. Imaginen la participación de 10 o 100 genes distintos.

Herencia poligénica Aditiva. Nisson Ehle, 1909

Ej, modelo de herencia poligénica aplicado a la pigmentación de la piel. Considera 3 genes con dos pares de alelos cada uno. Los alelos en mayúscula aportan una dosis de pigmento (ojo: aquí la mayúscula **NO** indica dominancia) y los en minúscula no aportan pigmento)

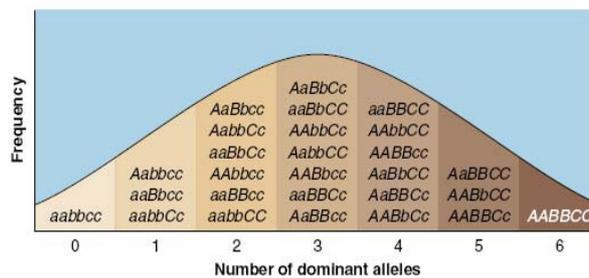


figure 7.5

Variations in skin color. A model of three genes, with two alleles each, can explain some of the hues of human skin. In actuality, this trait likely involves many more than three genes.

Herencia multifactorial con **umbral de expresión** explica la herencia de las enfermedades complejas

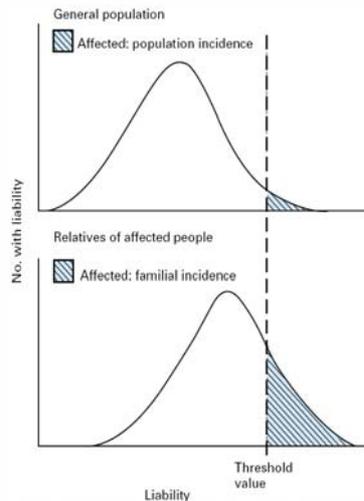


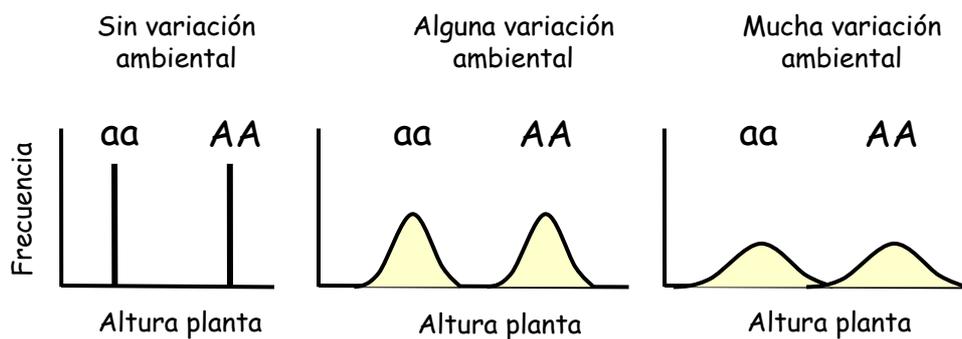
Figure 12.2 Hypothetical distribution of liability of a multifactorial disorder in general population and affected families

En una población, la susceptibilidad a desarrollar una enfermedad compleja adopta una distribución normal (campana). En esta distribución, los individuos que se encuentran en el extremo derecho (zona achurada) manifiestan la enfermedad.

En familias con individuos afectados de la enfermedad, esta curva se mueve hacia la derecha, de manera tal que MAS individuos caen en la zona pasado el umbral y, por lo tanto hay más individuos afectados.

Si llevamos esto al modelo de herencia poligénica aditiva, piensen que cada alelo mayúscula suma un riesgo para desarrollar la enfermedad. Los individuos hacia la derecha de la curva tienen más alelos mayúscula que lo de la izquierda.

Efecto del ambiente (V_e) sobre la varianza fenotípica



Si consideramos sólo un gen, las clases fenotípicas van a ser bien diferenciadas, pero debido a la influencia ambiental, estas clases van a ser más variadas.

Recordemos que:

Varianza fenotípica (V_p)= Varianza genética (V_g) + Varianza ambiental (V_e), o sea, **$V_p = V_g + V_e$**

- ¿Cómo podemos estimar la importancia del genotipo en la variabilidad fenotípica?
- R: homogenizando el ambiente. Ej. Cultivar plantas bajo las mismas condiciones ambientales controladas. Esto lleva la varianza ambiental (V_e) cercana a cero. Por lo tanto, en un mismo ambiente:

$$V_p = V_g + 0$$

$V_p = V_g$, o sea, toda la variabilidad fenotípica observada se debe a la variabilidad debida a factores genéticos.

- ¿Cómo podemos estimar la importancia de un los factores ambientales en la varianza fenotípica?
- R: homogenizando el genotipo. Ej: Cultivando plantas de un mismo genotipo (líneas puras) en distintos ambientes. Por lo tanto, la variabilidad va a estar determinada sólo por el ambiente:

$$V_p = 0 + V_e,$$

osea, $V_p = V_e$

OJO: esto es sólo en teoría, porque en la práctica NO se obtiene V_g o $V_e =$ cero.

Conociendo estos factores, se puede estimar la
Heredabilidad (H^2):

Proporción de la variabilidad fenotípica observada en la población, que obedece a diferencias genotípicas entre los individuos

$$H^2 = \frac{\text{Varianza genética (} V_g \text{)}}{\text{Varianza fenotípica (} V_g + V_e \text{)}}$$

En general la heredabilidad de un rasgo es diferente en cada población y en cada ambiente. No se puede extrapolar de una población y/o ambiente determinado a otra.

- Para el estudio de las enfermedades complejas en humanos, obviamente no podemos hacer las manipulaciones que se hacen en modelos experimentales (llevar V_e o V_g a cero, por ejemplo) para estimar la H^2 de un rasgo.
- Los estudios útiles son:
 - los de mellizos monocigotos (igual genotipo, igual ambiente) comparados con mellizos dicigotos (distintos genotipo, igual ambiente) (los que vimos en clase de análisis genético en el hombre). De esta forma se “controla” parcialmente el ambiente.
 - Los estudios de adopción de mellizos: se estudia mellizos (mismo genotipo) que han sido criados en familias adoptivas (distinto genotipo, mismo ambiente) (ver capítulo 7 , Lewis)

Table 6.2 Concordance of monozygotic and dizygotic twins for several traits

Trait	Monozygotic Concordance (%)	Dizygotic Concordance (%)	Reference
Heart attack (males)	39	26	1
Heart attack (females)	44	14	1
Bronchial asthma	47	24	2
Cancer (all sites)	12	15	2
Epilepsy	59	19	2
Rheumatoid arthritis	32	6	3
Multiple sclerosis	28	5	4

References: (1) B. Havalid and M. Hauge, U.S. Public Health Service Publication 1103 (pp. 61-67), 1963. (2) B. Havalid and M. Hauge, *Genetics and the Epidemiology of Chronic Diseases*, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, 1965. (3) J. S. Lawrence, *Annals of Rheumatic Diseases* 26(1970):357-379. (4) G. C. Ebers et al, *American Journal of Human Genetics* 36(1984):495.

Datos de estudios de concordancia

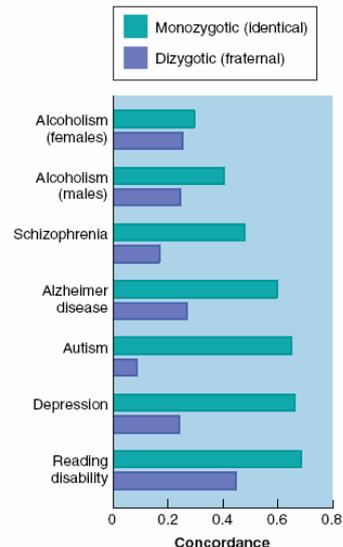
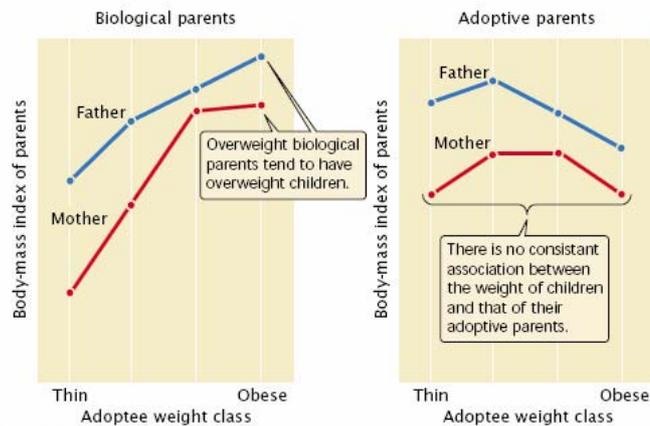


figure 7.9

Twin studies. A trait more often present

Ej. Estudio de adopción



6.14 Adoption studies demonstrate that obesity has a genetic influence. (Redrawn with permission of the *New England Journal of Medicine* 314:195.)

Ejemplos de heredabilidad para algunos rasgos humanos

table 7.2

Heritabilities for Some Human Traits

Trait	Heritability
Clubfoot	0.8
Height	0.8
Blood pressure	0.6
Body mass index	0.5
Verbal aptitude	0.7
Mathematical aptitude	0.3
Spelling aptitude	0.5
Total fingerprint ridge count	0.9
Intelligence	0.5–0.8
Total serum cholesterol	0.6

Table 12.2 Estimates of heritability

	Heritability (%)
Schizophrenia	85
Asthma	80
Cleft lip and palate	76
Coronary heart disease	65
Hypertension	62
Neural tube defect	60
Peptic ulcer	37

Mientras mayor es la heredabilidad, mayor es la Probabilidad de transmitir el rasgo a la descendencia

En las enfermedades complejas, el consejo genético se basa en el riesgo de recurrencia de una enfermedad.

Factores que aumentan el riesgo de recurrencia de una enfermedad compleja en los familiares de un paciente:

- Alta heredabilidad de la enfermedad
- Relación de parentesco cercana
- Varios individuos afectados en la familia
- Enfermedad severa en el paciente
- Paciente es del sexo que se afecta con menos frecuencia

table 7.1

Empiric Risk of Recurrence for Cleft Lip

Relationship to Affected Person	Empiric Risk of Recurrence
Identical twin	40.0%
Sibling	4.1%
Child	3.5%
Niece/nephew	0.8%
First cousin	0.3%
General population risk (no affected relatives)	0.1%

table 8.3

Risk of Recurrence for Schizophrenia within Families

Relationship of Affected Person	Risk of Recurrence
MZ twins, offspring of affected person	46.0%
Sibling, DZ twins	15%
Child of one affected parent	≈13.0%
Child of two affected parents	40.0%
Nice/nephew, half-siblings	3.0–5.0%
First cousin	2.0%
General population risk (no affected relatives)	0.8%

Ej. Riesgo de recurrencia Para dos enfermedades Complejas en humano

Por ser enfermedades complejas, los factores de riesgo genético son variados, así como también los ambientales. Ej., Enfermedad cardiovascular.

table 7.5

Risk Factors for Cardiovascular Disease

Uncontrollable	Controllable or Treatable
Age	Fatty diet
Male sex	Hypertension
Genes	Smoking
Lipid metabolism	High serum cholesterol
Apolipoproteins	Low serum HDL
Lipoprotein lipase	High serum LDL
Blood clotting	Stress
Fibrinogen	Insufficient exercise
Clotting factors	Obesity
Homocysteine metabolism	Diabetes
Leukocyte adhesion	

En general, los trastornos de la conducta tienen una alta heredabilidad- La siguiente tabla muestra la heredabilidad de distintos desórdenes y los genes candidatos que se han asociado a estas patologías.

table 8.5

Review of Behavioral Traits and Disorders

Condition	Heritability	Candidate Genes
ADHD	0.80	Dopamine transporter Dopamine D(4) receptor (DRD4)
Eating disorders	0.50–0.80	Leptin Leptin transporter Leptin receptor Neuropeptide Y Melanocortin-4
Intelligence	0.80	Neural cellular adhesion molecule (NCAM)
Addiction	0.40–0.60	Dopamine D(2) receptor (DRD2) Myelin synthesis
Depression	0.40–0.54	Serotonin synthesis, transporter, receptor Norepinephrine synthesis, transporter, receptor
Bipolar disorder	0.80	Serotonin transporter, receptor Monoamine oxidase A control
Schizophrenia	0.80	Dopamine synthesis, transporter, receptor Glutamate synthesis, transporter, receptor

Bibliografía

- 1. Pierce. Genetics, A Conceptual Approach.**
- 2. Lewis. Human Genetics, Concept and Applications.**
- 3. Griffith. An Introduction to Genetic Analysis.**