

“Herencia Mendeliana en el Hombre: Métodos de Análisis”

Prof. Elena Llop R.

Método de Contingencia Familiar para el Estudio de una Enfermedad ósea

Relación de parentesco al probando	Parientes de Probandos con enfermedad ósea			Parientes de Probandos Controles		
	Nº Parientes estudiados	Nº Individuos enfermos	% Individuos enfermos	Nº Parientes estudiados	Nº Individuos enfermos	% Individuos enfermos
Padre	400	38	9.50	500	11	2.2
Hermanos	800	77	9.62	1200	36	3.0
Tíos	700	41	5.86	800	18	2.25
Abuelos	200	9	4.50	400	10	2.25
Primos	1020	24	2.35	2000	44	2.2
Total	3120	189	6.06	4900	119	2.43

Grado de Parentesco

Grado	Parientes	Coefficiente de Proximidad Genética
1 ^{er} Grado	Padre, madre, hermano, hermana, hijo, hija	0.5
2 ^{do} Grado	Tíos paternos y maternos, tías paternas y maternas, medio hermanos, abuelos, sobrinos, nietos	0.25
3 ^{er} Grado	Primos hermanos paternos y maternos, primas hermanas paternas y maternas	0.125

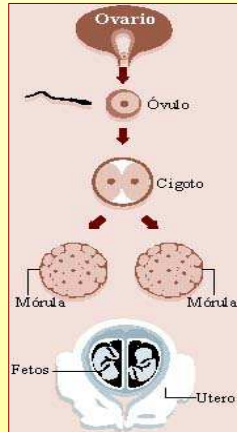
Método de Contingencia Familiar para el Estudio de una Enfermedad ósea

Relación de parentesco al probando	Parientes de Probandos con enfermedad ósea			Parientes de Probandos Controles		
	Nº Parientes estudiados	Nº Individuos enfermos	% Individuos enfermos	Nº Parientes estudiados	Nº Individuos enfermos	% Individuos enfermos
Padre	400	38	9.5	500	11	2.2
Hermanos	800	77	9.62	1200	36	3.0
Tíos	700	41	5.86	800	18	2.25
Abuelos	200	9	4.5	400	10	2.25
Primos	1020	24	2.35	2000	44	2.2
Total	3120	189	6.06	4900	119	2.43

El Origen de los Mellizos Monocigotos y Dicigotos

Mellizos Monocigotos

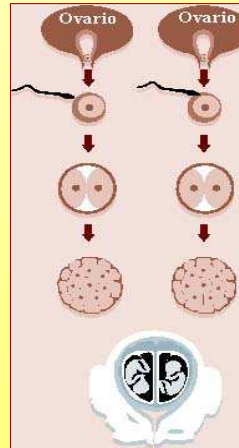
Se forman cuando un óvulo fecundado por un espermio, se divide en dos en las primeras divisiones del embrión



Los mellizos monocigotos son genéticamente iguales y fenotípicamente son muy parecidos.

Mellizos Dicigotos

Proceden de dos o más óvulos que son fecundados por distintos espermatozoides.



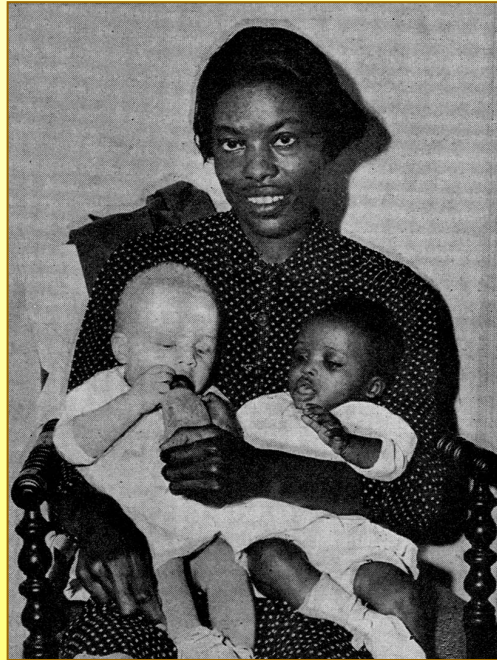
Los mellizos dicigotos son genéticamente diferentes, pueden ser de distinto sexo y fenotípicamente son tan parecidos como dos hermanos.

Fuente: <http://www.el-mundo.es/salud/Snumeros/97/S252/S252ginecologia4.html>



Lois y Louise son mellizas monovitelinas extraordinariamente parecidas. Fueron separadas ocho días después de nacer y excepto en breves visitas no estuvieron en contacto hasta que se encontraron en la Universidad, a la edad de dieciocho años. (Según Gardner y Newman. J. Heredity, 31: 120, 1940).

Gemelos bivitelinos o fraternos. Mrs. Olivia Strong con sus gemelos, Eddie Ray, Albino y Lucy May, de pigmentación normal. (*International News Services*).





Estudio de Concordancia

$$\text{Frecuencia de Concordancia MZ} = \frac{\text{Nº parejas mellizos MZ concordantes}}{\text{Nº parejas MZ concordantes} + \text{Nº parejas MZ discordantes}}$$

$$\text{Frecuencia de Concordancia DZ} = \frac{\text{Nº parejas mellizos DZ concordantes}}{\text{Nº parejas DZ concordantes} + \text{Nº parejas DZ discordantes}}$$

Nota : MZ = monocigoto, DZ = dicigoto. El porcentaje de concordancia se calcula multiplicando la frecuencia de concordancia x 100

Método de Mellizos

Datos de cigocidad en mellizos monocigotos y dicigotos clasificados según presencia o ausencia de Hipertensión Arterial

Tipo mellizos	Nº parejas de mellizos concordantes (ambos hipertensos)	Nº parejas de mellizos discordantes (uno sano, uno enfermo)	Total	Frecuencia Concordancia	Índice de determinación genética (H)
Monocigotos	12	6	18	0.67	0.67
Dicigotos	0	49	49	0.00	
Total	12	55	67		

• $\chi^2 = 43.42$ $p < 0.01$

• Tomado de: Harvald and Hauge (1965), en Cavalli-Sforza y Bodmer, 1971.

Método de Mellizos

Datos de cigocidad en mellizos monocigotos y dicigotos clasificados según presencia o ausencia de Tuberculosis

Tipo mellizos	Nº parejas de mellizos concordantes (ambos tuberculosis)	Nº parejas de mellizos discordantes (uno sano, uno enfermo)	Total	Frecuencia Concordancia	Índice de determinación genética (H)
Monocigotos	50	85	135	0.37	0.26
Dicigotos	78	435	513	0.15	
Total	128	520	648		

- $\chi^2 = 31$ $p < 0.01$
- Tomado de: Harvald and Hauge (1965), en Cavalli-Sforza y Bodmer, 1971.

Datos de cigocidad en mellizos monocigotos y dicigotos clasificados según presencia o ausencia de psicosis maníaco depresiva

Tipo de Mellizos	Concordancia (C) (ambos con psicosis maniaco depresiva) Nº parejas Mellizos	Discordancia (D) (uno sano, uno enfermo) Nº parejas Mellizos	Total	Frecuencia de Concordancia	Índice de determinación genética (H)
Monocigotos	10	5	15	0.667	0.649
Dicigotos	2	38	40	0.050	
Total	12	43	55		

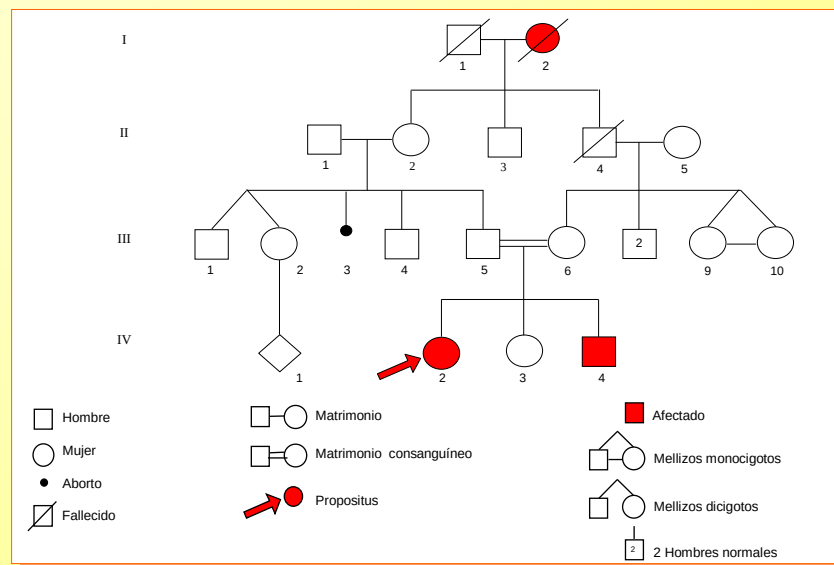
- $\chi^2 = 27.1$ $p < 0.01$
- Modificado de : Cavalli-Sforza y Bodmer, The Genetic of Human Populations. W.H. Freeman and Company, USA, 1971.

Valores de concordancia en mellizos monocigotos (MZ) y dicigotos (DZ) para algunos rasgos en seres humanos.

Rasgo	% de Concordancia	
	MZ	DZ
Grupos sanguíneos	100	66
Color de ojos	99	28
Retraso mental	97	37
Síndrome de Down	89	7
Artritis reumatoidea	12.3	3.5

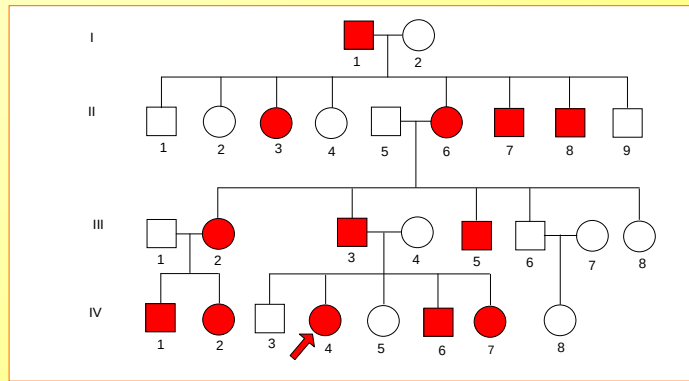
• Modificado de: Cummings, R. Herencia Humana, Principios y Conceptos. Interamericana de España 1995.

Representación de una genealogía y su simbología



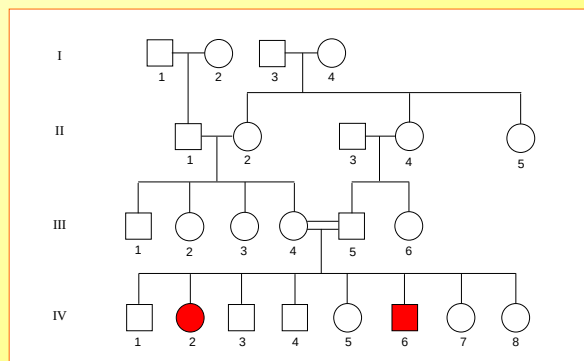
Herencia dominante autosómica

- El rasgo se transmite en forma continua de generación en generación.
- Cada individuo con el rasgo proviene de al menos un progenitor con dicho rasgo (a excepción de los mutantes).
- Ambos sexos presentan el rasgo en la misma proporción
- Parejas en las cuales ninguno de los dos posee el rasgo, no lo transmiten a la progenie.



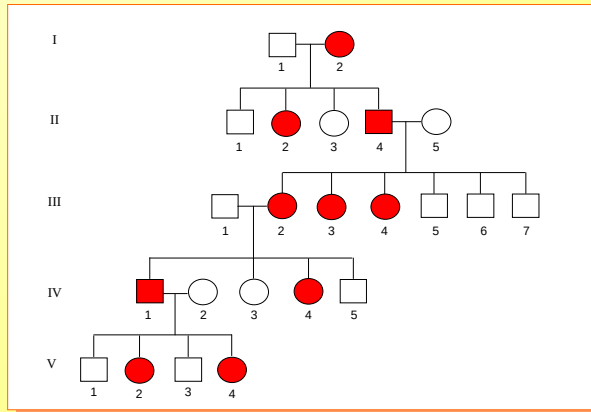
Herencia recesiva autosómica

- Se observan individuos con el rasgo en estudio y, sin embargo ninguno de sus dos padres presenta el rasgo.
- Si el rasgo en estudio es poco frecuente todos los familiares del individuo que posee el rasgo, excepto sus hermanos, generalmente no presentan el rasgo.
- Dos progenitores que presenten el rasgo, dan una descendencia 100% con el rasgo.
- La frecuencia de individuos con el rasgo es mayor entre los hijos de matrimonios consanguíneos.
- Los matrimonios entre individuos heterocigotos (fenotípicamente no expresan el rasgo), dan una descendencia de individuos con el rasgo de un 25%.
- Ambos sexos se encuentran afectados en la misma proporción.



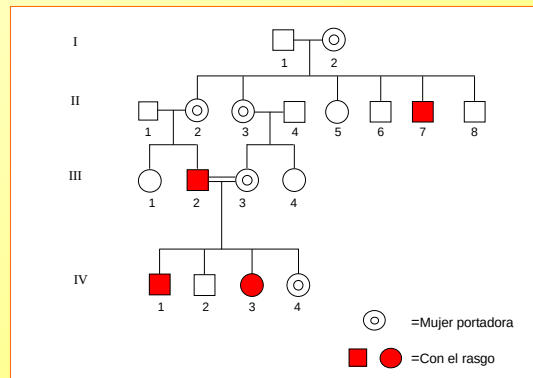
Herencia dominante ligada al cromosoma X.

- Las madres heterocigotas transmiten el rasgo a sus hijas e hijos.
- Los varones que presentan el rasgo, lo transmiten sólo a sus hijas.
- Los hijos varones con el rasgo tienen una madre con el rasgo, a excepción de los mutantes.
- La frecuencia de mujeres con el rasgo es mayor que la de hombres con el rasgo.
- La herencia dominante ligada al cromosoma X, no puede distinguirse de la herencia autosómica dominante a través de la progenie de mujeres con el rasgo, sino sólo por la progenie de varones con el rasgo.



Herencia recesiva ligada al cromosoma X.

- Las mujeres portadoras (heterocigotas) no expresan el rasgo, pero lo transmiten a la mitad de sus hijas que serán portadoras y a la mitad de sus hijos que expresarán el rasgo.
- Los varones con el rasgo no lo transmiten a sus hijos, pero tienen hijas portadoras, las cuales lo transmitirán a la mitad de sus hijos varones.
- Cada varón con el rasgo es hijo de una madre portadora (heterocigota) a excepción de los mutantes.
- Las mujeres con el rasgo provienen de un padre con el rasgo y una madre portadora.
- La incidencia del rasgo es mayor en varones que en mujeres.
- Si el carácter es poco frecuente, los padres y otros parientes del individuo que presenta el rasgo, no lo presentarán a excepción de los tíos maternos y otros parientes varones de la línea materna.

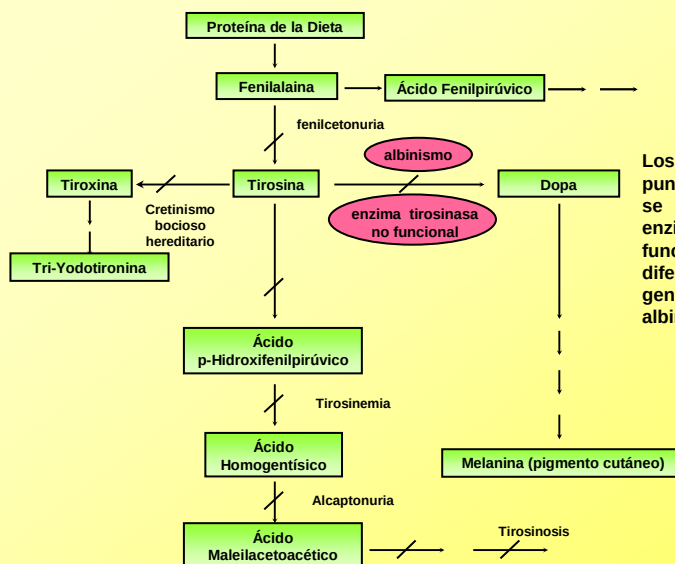


Albinismo



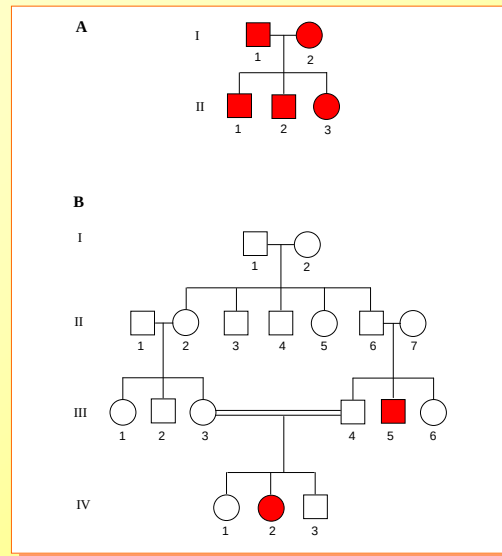
Fuente: <http://www.albinism.org>

Vía metabólica de la fenilalanina



Los bloqueos en diferentes puntos de la vía metabólica, se producen porque las enzimas respectivas son no funcionales, produciéndose diferentes enfermedades genéticas, entre ellas, el albinismo.

Genealogías de albinismo (AOC) en dos familias (A y B)



Modificado de Cummings , M. Herencia Humana Interamericana de España , 1995

Algunas enfermedades genéticas que se heredan en forma recesiva autosómica en el ser humano.

Rasgo	Características
Albinismo	Ausencia de pigmento en la piel, ojos, cabello.
Fibrosis quística	Secreción de abundante moco que taponan los conductos de ciertas glándulas y del pulmón; frecuentemente mortal a comienzos de la edad adulta.
Anemia de Fanconi	Crecimiento lento, defectos cardíacos, elevada frecuencia de leucemia.
Galactosemia	Acumulación de galactosa en el hígado; retraso mental
Fenilcetonuria	Acumulación excesiva de fenilalanina en la sangre, retraso mental.
Anemia de células falciformes	Hemoglobina anormal, obstrucción de vasos sanguíneos, muerte prematura.

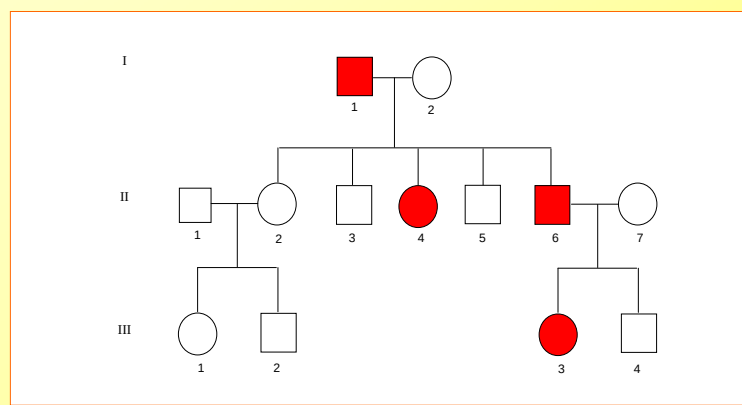
• Modificado de Cummings, .Herencia Humana . Interamericana de España , 1995

Acondroplasia



Fuente: <http://www.achondroplasia.com> y <http://www.bcf.org>

Genealogía de acondroplasia en una familia



Algunas enfermedades genéticas que se heredan en forma dominante autosómica en el ser humano.

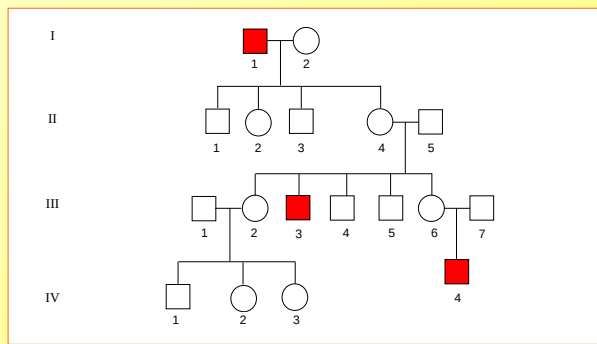
Rasgo	Características
Acondroplasia	Enanismo asociado a defectos en las zonas de crecimiento de los huesos largos.
Braquidactilia	Malformación de las manos con dedos cortos.
Hipercolesterolemia familiar	Niveles altos de colesterol; predispone al desarrollo de placas en las arterias y de cardiopatía; puede ser la enfermedad hereditaria más prevalente.
Enfermedad poliquística renal	Formación de quistes en los riñones; produce hipertensión arterial e insuficiencia renal.
Enfermedad de Huntington	Degeneración progresiva del sistema nervioso, demencia y muerte prematura.
Hipercalcemia	Niveles elevados de calcio en suero sanguíneo.
Síndrome de Marfan	Defecto del tejido conectivo; muerte por rotura de la aorta.

Modificado de Cummings, .Herencia Humana . Interamericana de España , 1995

Hemofilia

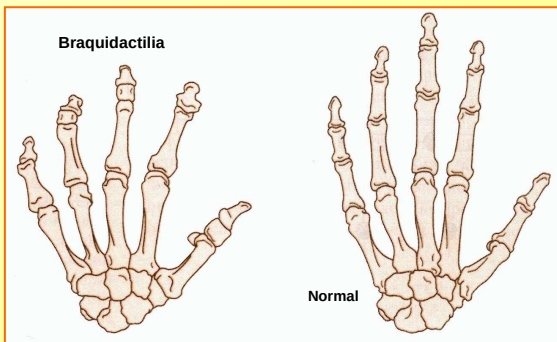
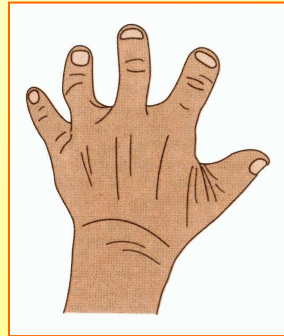
La hemofilia es un trastorno hereditario en el cual la sangre no coagula en forma normal. Hay varios tipos de hemofilia entre los cuales podemos mencionar la hemofilia A, producida por una deficiencia del factor VIII de la coagulación (ver recuadro). Para mayor información ver <http://www.yourgenesyourhealth.org/>

Genealogía de Hemofilia A en una familia

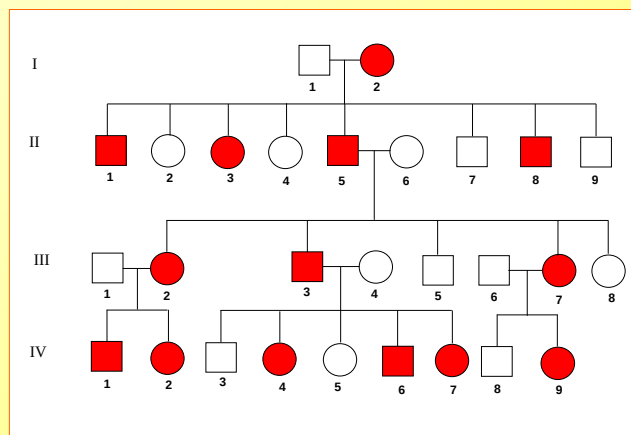


Modificado de Thompson y cols. Thompson y Thompson. Genética en Medicina. Masson S.A. Barcelona, 1996.

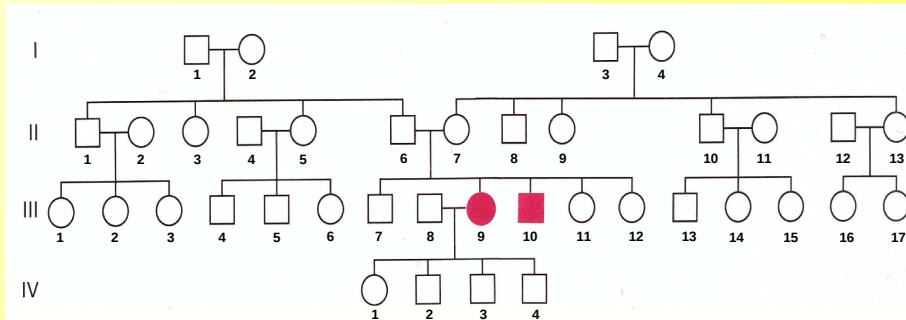
Braquidactilia



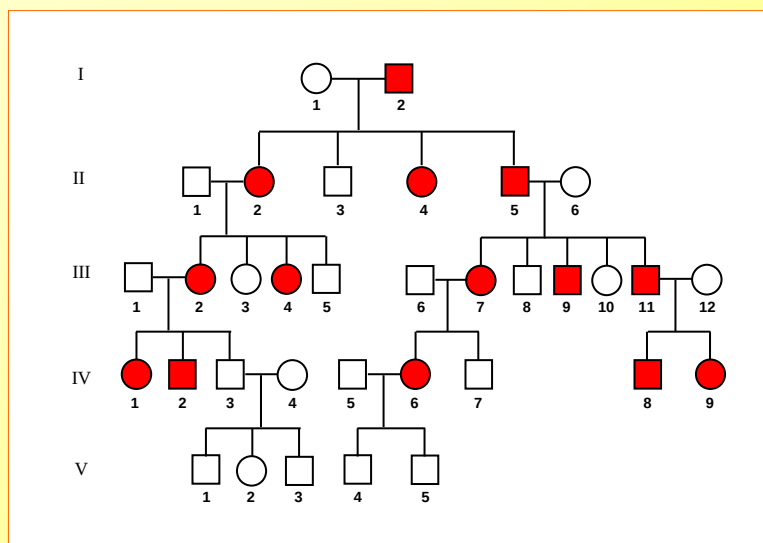
Genealogía de una familia con Braquidactilia



Genealogía de una familia con fibrosis quística



Genealogía de una familia con una enfermedad ósea



Análisis Segregacional

Distribución del Rasgo Braquidactilia en 26 Familias según Tamaño de la Progenie

Tamaño de la progenie	Número de Familias	Hijos		Hijas	
		Afectados	Normales	Afectadas	Normales
2	15	8	7	9	6
3	7	4	5	7	5
4	4	3	3	4	6
5	2	1	3	3	3
6	1	1	1	2	2
Total	26	17	19	25	22

- Características de las familias incluidas en el estudio

- Cada familia con al menos 2 hijos.
- Un progenitor de cada familia con braquidactilia.

Análisis Segregacional para Braquidactilia

PROGENIE	AFECTADOS	NORMALES	TOTAL
Observados	42	41	83
Esperados	41.5	41.5	83
$(O - E)^2$	0.25	0.25	-
$\frac{(O - E)^2}{E}$	0.006	0.006	0.012

$$\chi^2 = 0.012$$