

HERENCIA MULTIFACTORIAL

Dra. María Teresa Lemus Valdés
Especialista de 2do Grado en Genética Clínica
Profesora e Investigadora Auxiliar

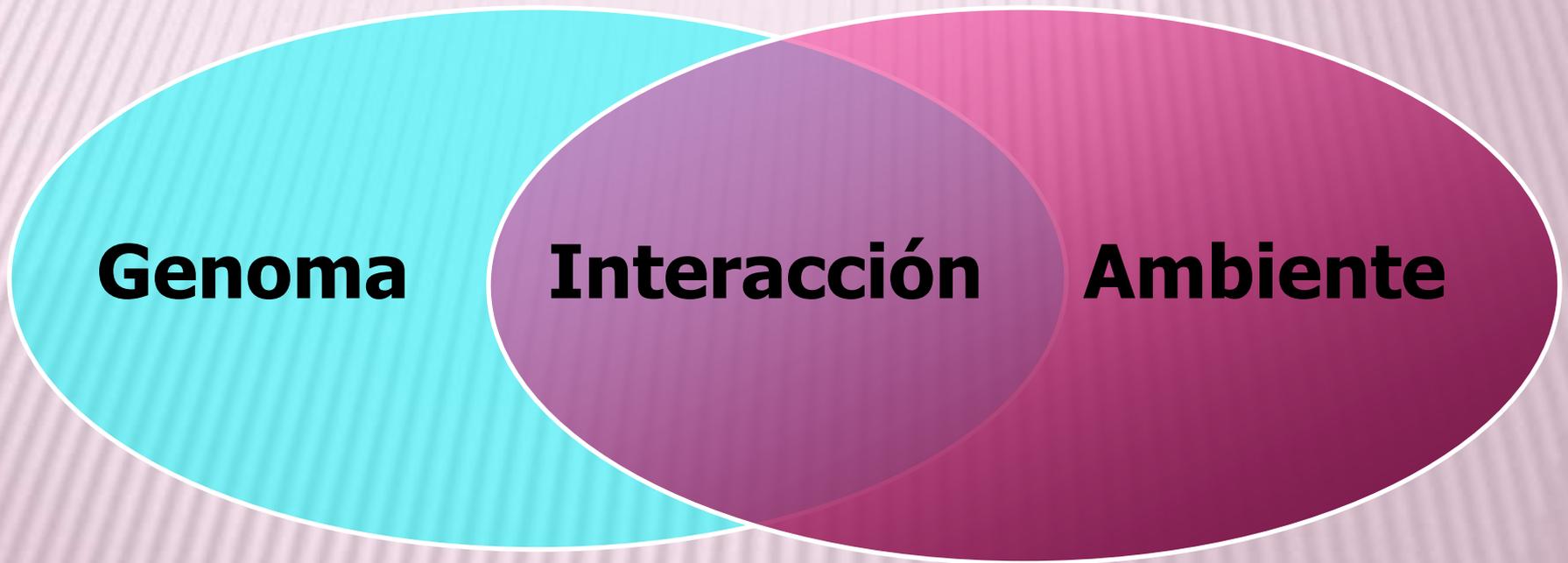
Objetivos:

- Describir las variaciones de expresión de rasgos cuantitativos o continuos como características de la herencia poligénica.
- Definir los conceptos de heredabilidad, predisposición genética, rasgo umbral, como efecto de la interacción genoma-ambiente.
- Mencionar ejemplos de defectos congénitos y enfermedades comunes con herencia multifactorial.
- Describir las características comunes que caracterizan a las herencias multifactoriales.
- Describir con ejemplos la susceptibilidad genética en las herencias multifactoriales y monogénicas.

Contenidos:

1. Herencia poligénica y herencia multifactorial.
2. Concepto de heredabilidad.
3. Rasgos continuos que presentan herencia multifactorial.
4. Susceptibilidad genética y factores ambientales.
5. Rasgos discontinuos: defectos congénitos y enfermedades comunes.
6. Predisposición genética y agregación familiar.
7. Características comunes de la herencia multifactorial.

Herencia Multifactorial

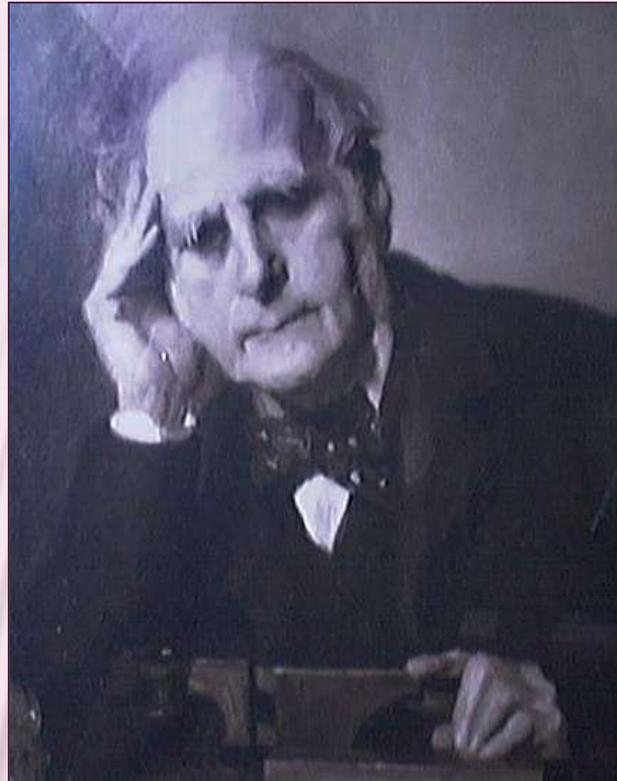


ANTECEDENTES



**Gregor
Mendel**

(1822-1884)



**Francis
Galton**

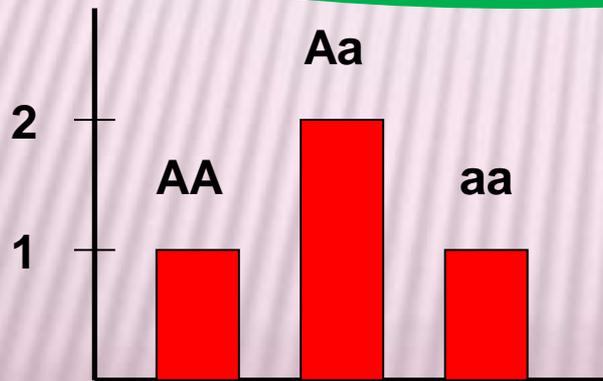
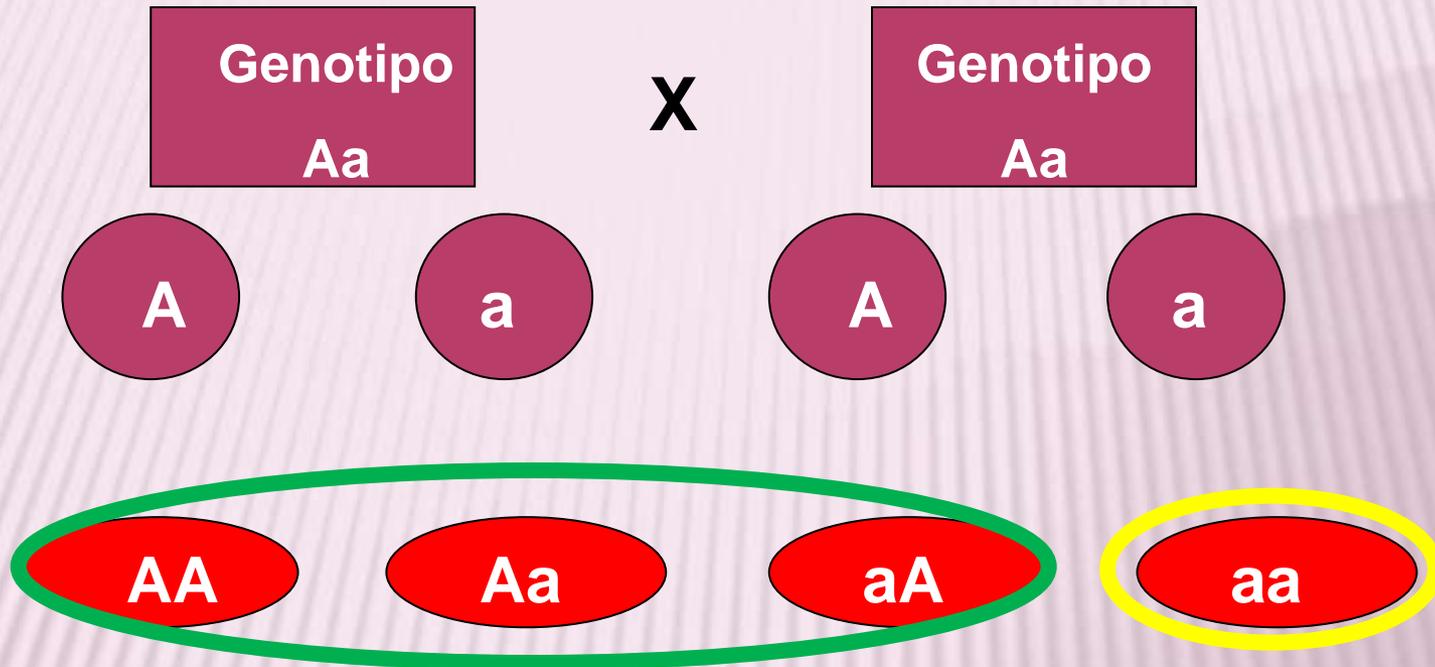
(1822-1911)



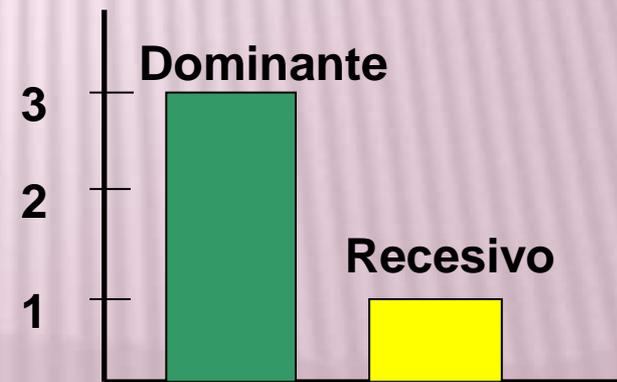
**Ronald
Fisher**

(1890-1962)

Carácter determinado por un solo locus:



Genotipos



Fenotipos

Carácter determinado por dos loci

AaBb

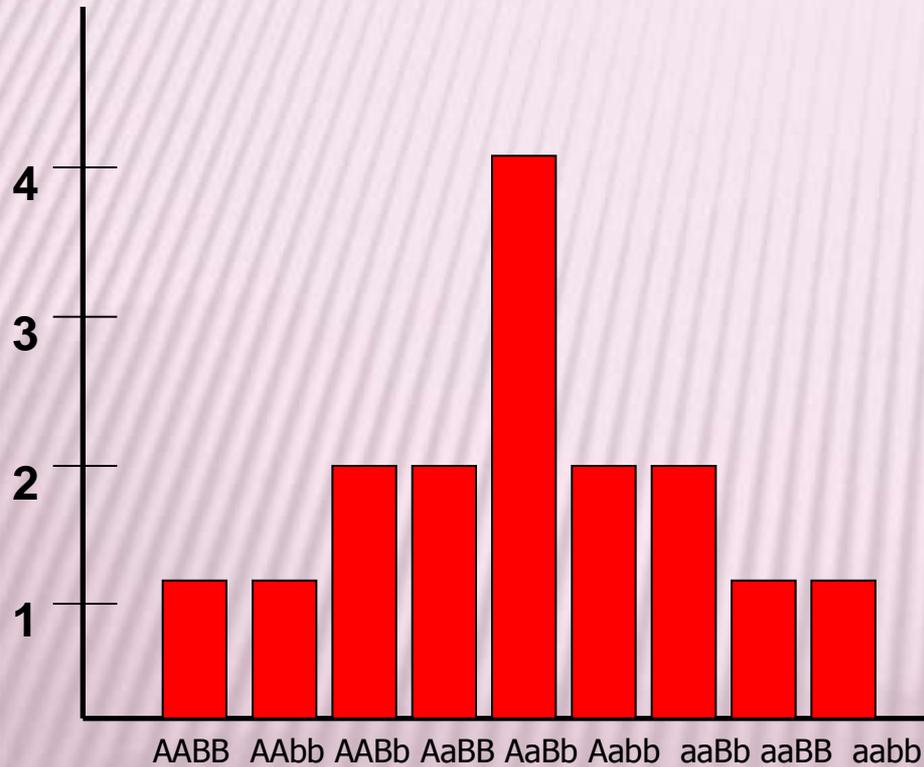
X

AaBb

Gametos	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

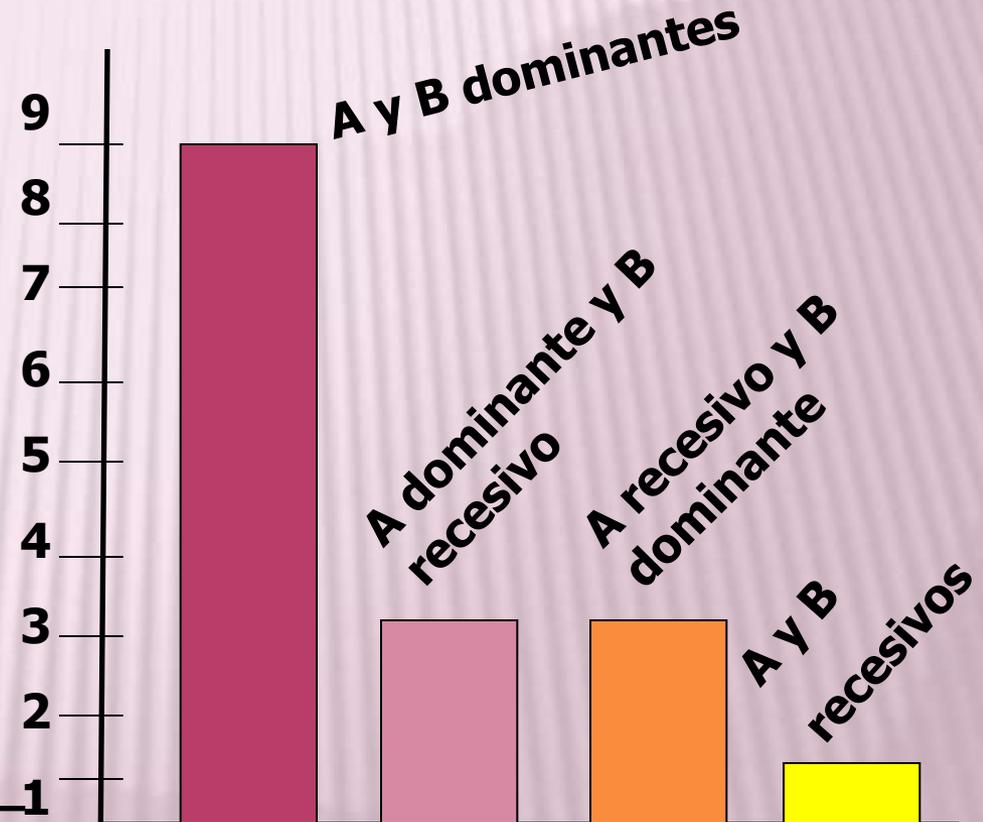
Carácter determinado por dos loci

Distribución de los genotipos



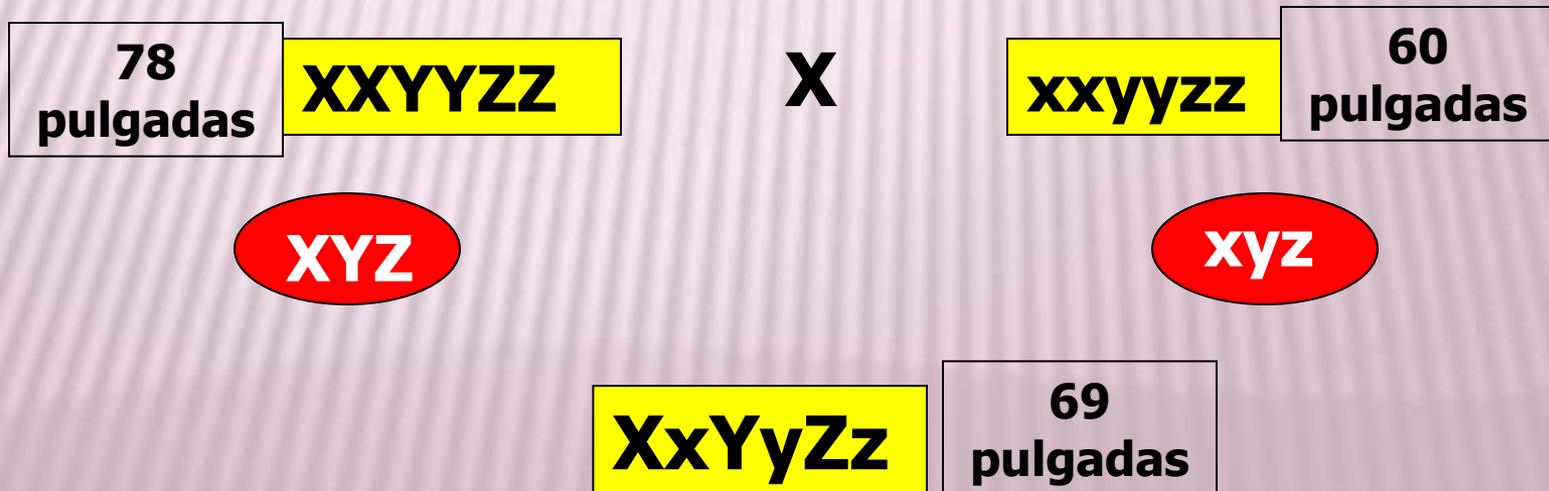
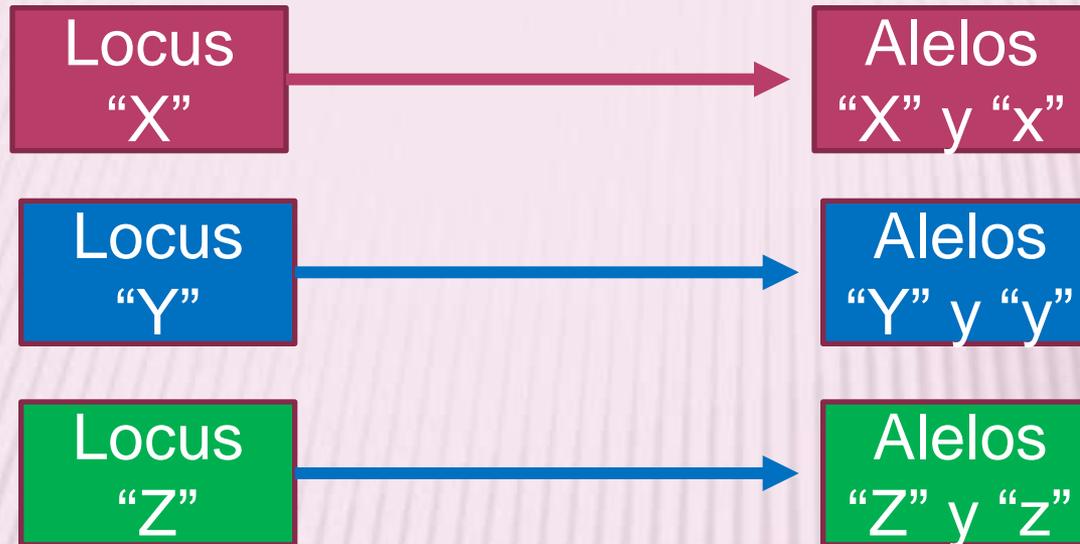
Genotipos

Distribución de los fenotipos



Fenotipos

Tres loci con alelos con interacción aditiva



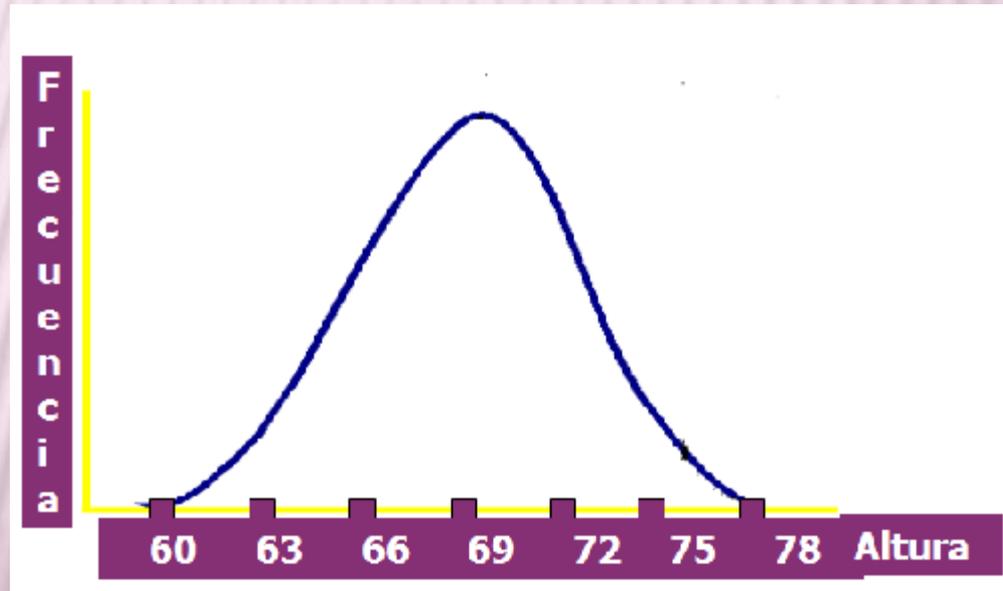
Tres loci con alelos con interacción aditiva

XxYyZz

X

XxYyZz

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



Nuevos enfoques

```
graph TD; A[Nuevos enfoques] --> B[Acción aditiva de genes de diferentes loci]; A --> C[Fenotipos que se miden con sentido de continuidad];
```

Acción aditiva de genes de diferentes loci

Fenotipos que se miden con sentido de continuidad

Herencia poligénica

Determinada por poligenes

Herencia cuantitativa

Rasgos con expresión continua

Herencia multifactorial

Los genes involucrados en un rasgo específico dan lugar a genotipos predispuestos a modificaciones ambientales.

RASGOS CON HERENCIA MULTIFACTORIAL

```
graph TD; A[RASGOS CON HERENCIA MULTIFACTORIAL] --> B[Rasgos con variación continua]; A --> C[Defectos congénitos malformativos]; A --> D[Enfermedades comunes del adulto];
```

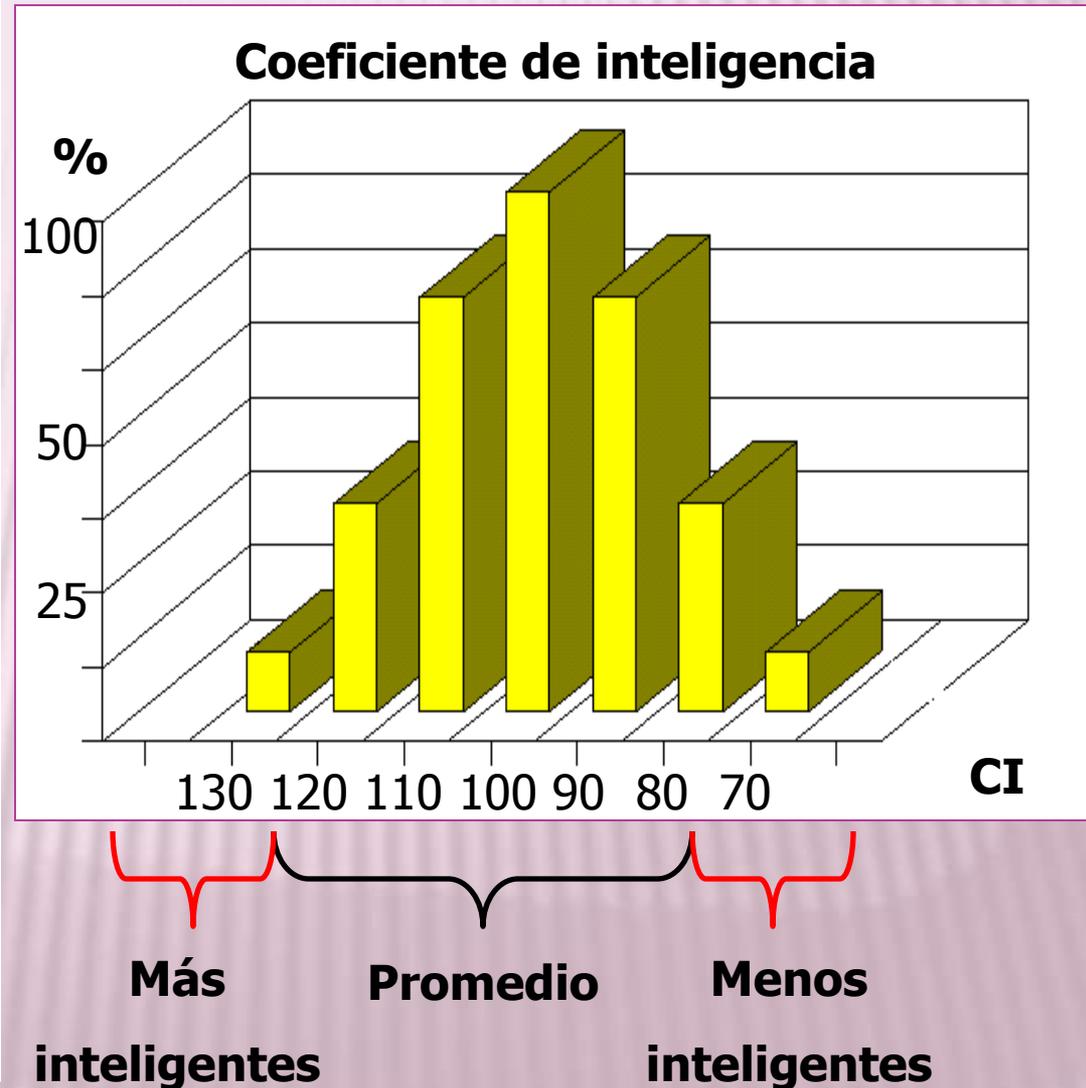
**Rasgos
con
variación
continua**

**Defectos
congénitos
malformativos**

**Enfermedades
comunes del
adulto**

Rasgos con variación continua

- Talla
- Peso
- Tensión arterial
- Coeficiente de inteligencia
- Índice de refracción
- Conteo de las crestas digitales
- Circunferencia cefálica



Otros rasgos con variación continua (± 2 DS)

- Baja y alta talla no sindrómica
- Microcefalia o macrocefalia aislada
- Retraso mental no sindrómico

Defectos congénitos malformativos

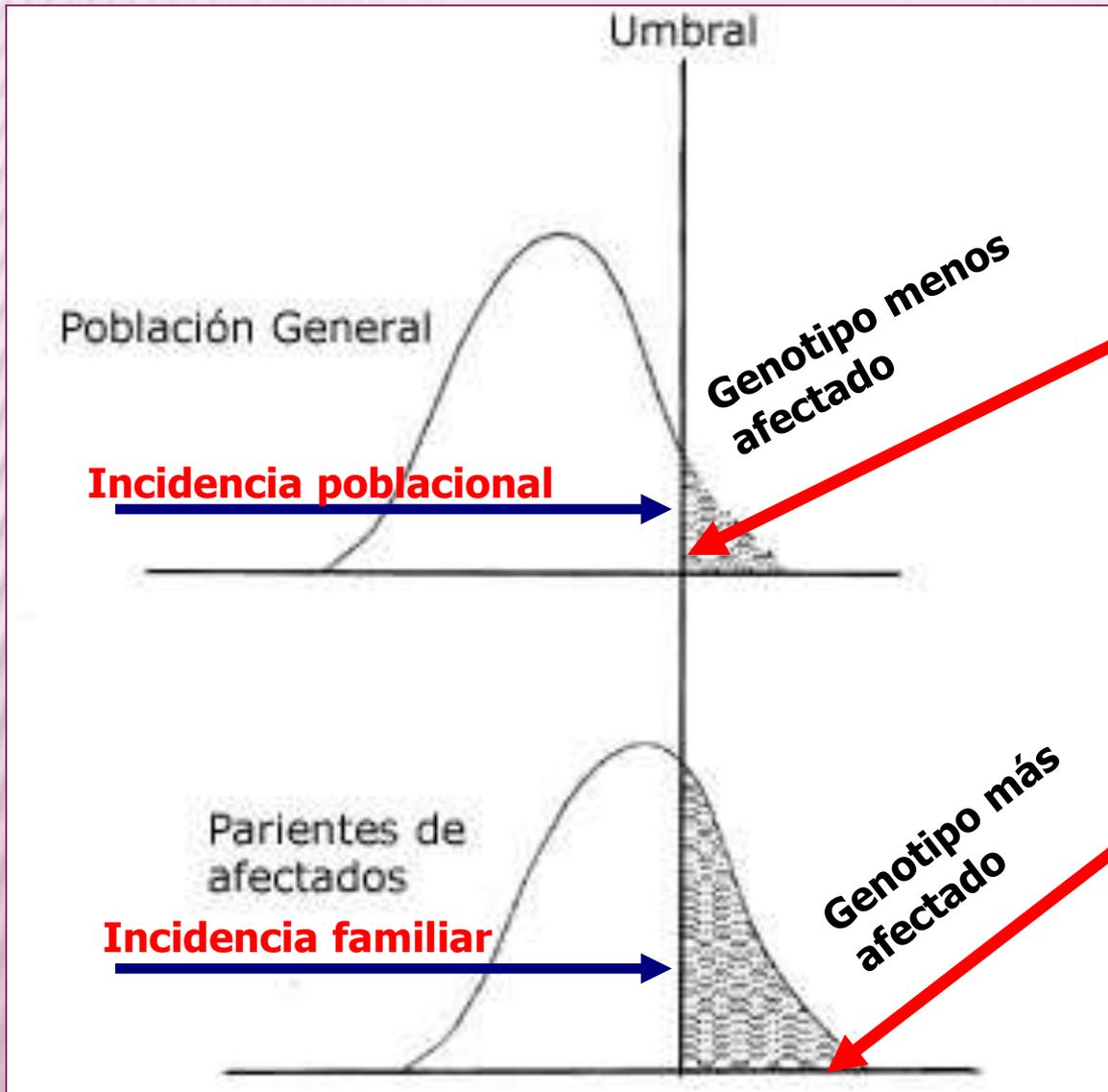
- Defectos de tubo neural
- Cardiopatías congénitas
- Estenosis congénita del píloro
- Labio leporino con o sin paladar hendido
- Luxación congénita de cadera



¿Qué características presentan estos defectos congénitos malformativos?

- Son discontinuos
- Gradación cualitativa de severidad del defecto con una variación genotípica subyacente con predisposición para un defecto en particular.
- El efecto fenotípico se produce cuando la predisposición genética y el componente ambiental alcanzan un umbral.
- Mayor severidad del defecto relacionada con genotipo más afectado.

Modelo de umbral



Defecto menos severo

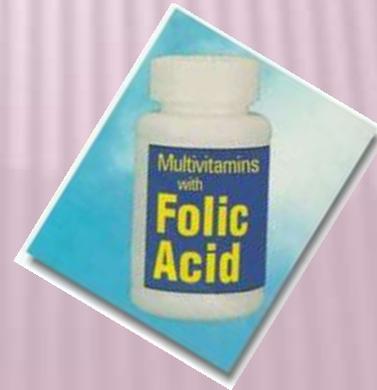
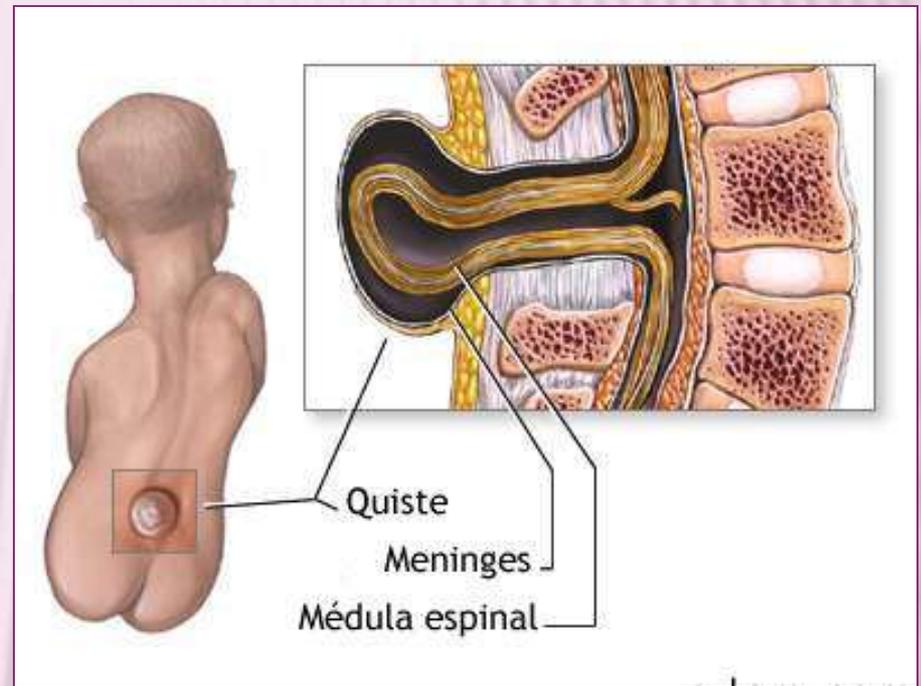


Defecto más severo



RASGO UMBRAL: Gradación de severidad del defecto.

INTERACCIÓN PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AMBIENTE



Enfermedades comunes del adulto



- Hipertensión arterial
- Cardiopatía isquémica
- Asma bronquial
- Diabetes mellitus
- Enfermedad bipolar
- Cáncer
- Epilepsia

¿Y la susceptibilidad genética?

Genoma



**Factores
ambientales
adversos**

Características comunes a las enfermedades multifactoriales

- No patrón mendeliano
- Familiares de 1er grado genotipos más parecidos
- Familiares de 2do y 3er grado genotipos no tan parecidos
- Gradaciones de la severidad influyen en probabilidad de nuevo miembro afectado

Características comunes a las enfermedades multifactoriales (Continuación)

- Número de individuos afectados influye en probabilidad de nuevos miembros afectados.
- Consanguinidad aumenta hermanos con genotipos poligénicos similares.
- Concordancia para la enfermedad mayor en gemelos monocigóticos que dicigóticos.

¿Cómo demostramos la existencia del componente genético en estas enfermedades?

Heredabilidad

Roles relativos genéticos y ambientales

Estimados de heredabilidad (Defectos congénitos. Inglaterra)

Defecto	Frecuencia (%)	Heredabilidad
Labio leporino	1	84
Defectos del tubo neural	1.5	68
Cardiopatía congénita	1.5	35
Estenosis congénita del píloro	0.5	75

Enfermedades comunes del adulto

Sospecha de componente genético

- Agregación familiar.
- Diferencias entre grupos étnicos.



Agregación familiar: frecuencia de familiares afectados en una población con herencia multifactorial. Nos da la posibilidad de conocer la proporción de genes en común entre diferentes individuos que tienen diferente grado de parentesco.

La proporción de genes en común se va separando de acuerdo con la lejanía que existe entre los grados de parentesco.

Parentesco en común	Proporción de genes
Gemelos monocigóticos	1
Familiares de primer grado	$\frac{1}{2}$
Familiares de segundo grado	$\frac{1}{4}$
Familiares de tercer grado	$\frac{1}{8}$

¿Cómo se **demuestra** entonces la participación de factores genéticos?

ESTUDIOS

Agregación familiar

- Gemelos

- Esposos

- Adopción

Análisis de segregación

Análisis de ligamiento

- Genes marcadores

Análisis de asociación

- Modelos de animales

El conocimiento de las enfermedades multifactoriales posibilitará su prevención y su tratamiento individualizado, mejorando la calidad y expectativa de vida.



Conclusiones

1. La herencia multifactorial tiene una base poligénica con predisposición a genotipos vulnerables a un fenómeno ambiental, que lo hacen susceptibles al mismo.
2. La participación genética en la herencia multifactorial puede estimarse utilizando como instrumento matemático la heredabilidad.
3. La herencia multifactorial se estudia analizando la epidemiología del defecto en la población y en los familiares de los afectados.

Conclusiones

4. Existen tres grupos de defectos con características de enfermedad multifactorial en humanos: fenotipos cuantitativos extremos, defectos congénitos malformativos y enfermedades comunes del adulto.

5. La asociación entre enfermedades comunes y marcadores genéticos resultan de alto valor para ejercer acciones preventivas, al identificar personas con predisposición genética y modificar factores ambientales específicos.

Bibliografía:

- **Libro de texto : Introducción a la Genética Médica
Capítulo 15: Herencia multifactorial. pág. 287-305**