

nes que no siempre son objetivables en el nivel de observación microscópico (síndrome del cromosoma X frágil, distrofia de Duchenne-Becker y otras entidades).

2. La herencia poligénica, multifactorial, que se repite en un segundo o tercer descendiente, puede confundirse con un patrón de herencia recesivo.

3. Las infecciones congénitas por toxoplasmosis, rubéola, hepatitis, listeriosis, citomegalovirus o lúes son claros ejemplos de fenocopias a veces difíciles de distinguir de una enfermedad de base genética.

4. Los agentes exógenos con capacidad terotogénica demostrada, entre ellos el alcohol y las hidantoínas, pueden recordar también, cuando persisten en su acción, la herencia simple.

5. Las mismas circunstancias ambientales compartidas por los miembros de una familia originan cuadros clínicos que, al repetirse, darían lugar a confusión. En este punto quizá sea necesario precisar que, aun en el caso de la demostración ambiental de una agregación familiar para un determinado cuadro clínico, no se excluye la contribución mendeliana que básicamente dirigiría el tipo de respuesta.

Por último, hay un tipo de herencia poco frecuente que remeda la transmisión dominante, vertical, y no siempre es fácil de distinguir. Se trata de la herencia citoplasmática, también denominada mitocondrial porque está vehiculada por las mitocondrias que sólo están presentes en el citoplasma del gameto materno (óvulo). Sus características

principales son: *a*) transmisión materna con hijos de ambos sexos afectados, en mayor número de lo que cabría esperar de una herencia autosómica dominante, y *b*) gran variabilidad en la expresión fenotípica, incluso en el nivel tisular, debida a la distinta proporción del número de copias del gen mutado en las diferentes mitocondrias; cuando las células contienen sólo DNA mutado (condición homoplásmica) el efecto es mayor que cuando coexisten DNA mutado y no mutado (condición heteroplásmica); esta situación es cambiante debido a la segregación en cada una de las divisiones celulares siguientes. Ejemplos de este tipo de herencia son la neuropatía óptica de Leber y las miopatías mitocondriales (síndromes de Kearns-Sayne, MERRF y MELAS; v. parte XIII, cap. 7).

Bibliografía

- COOPER DN, KRAWCZAK M. Human gene mutation. Oxford: Bios Scientific Publishers, 1993.
- CHEN H. Medical genetics handbook. Saint Louis: Warren H. Green, 1988.
- EMERY AEH, RIMOIN DL. Principles and practice of medical genetics, 2.^a ed. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1990.
- GARDNER RJM, SUTHERLAND GR. Chromosome abnormalities and genetic counselling. Oxford: Oxford University Press, 1989.
- GELEHRTER TD, COLLINS FS. Principles of medical genetics. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990.
- WEATHERALL DJ. The new genetics and clinical practice, 3.^a ed. Oxford: Oxford University Press, 1991.

10

Herencia multifactorial

F. Palau Martínez y E. Monrós Marín

□ **INTRODUCCIÓN.** Existe un gran número de enfermedades comunes (diabetes mellitus, hipertensión arterial, esquizofrenia y otras), así como muchas malformaciones congénitas, que no se comportan como enfermedades hereditarias clásicas, pero cuyo componente genético se intuye por su recurrencia dentro de un mismo grupo familiar.

La etiología y la patogenia de estas enfermedades son complejas y poco conocidas. En ellas intervienen múltiples factores genéticos, a los que se suman interacciones con el medio ambiente.

Por dichas razones, estas enfermedades se consideran de origen multifactorial, a diferencia de las enfermedades monogénicas, causadas por un único gen mutante y que suelen seguir un patrón de herencia mendeliano, y de las cromosomopatías, en las cuales la alteración subyacente es una anomalía estructural o numérica de los cromosomas.

■ HERENCIA MULTIFACTORIAL Y CARACTERES CONTINUOS

La herencia multifactorial se define como la herencia debida a la combinación de factores genéticos con participación, en muchos casos, de factores no genéticos, y en la cual cada factor individual ejerce un efecto relativamente pequeño sobre la expresión del fenotipo. El término herencia poligénica es más restrictivo y se refiere a la herencia debida a la adición de los efectos de un número variable de genes, sin interacción con el ambiente.

La mayoría de los caracteres normales, como por ejemplo la estatura, tienen una herencia multifactorial y se caracterizan por una variación continua en la población, opuesta a los rasgos estrictamente mendelianos o discontinuos. En la herencia multifactorial, el fenotipo anormal o patológico es la expresión de un extremo del espectro de la

variación en que se manifiesta dicho carácter. El retraso mental inespecífico o la talla corta constituyen ejemplos típicos. De hecho, el concepto de herencia multifactorial se originó a partir de estudios genéticos de rasgos mensurables o cuantitativos que se distribuían en una población según el modelo de la distribución normal o en campana de Gauss, como ocurre con la distribución de la estatura en una población concreta.

La evidencia de que muchas enfermedades comunes y malformaciones congénitas tienen en su origen un componente genético proviene, sobre todo, de estudios epidemiológicos en los cuales se compara la frecuencia de la enfermedad entre individuos genéticamente emparentados con su frecuencia en la población general. En este sentido, se ha observado que ciertas malformaciones son más prevalentes en determinados grupos étnicos. Por otro lado, existe una mayor frecuencia de malformaciones específicas entre los familiares de individuos afectados (tendencia familiar), la cual es proporcional al grado de parentesco, como ocurre con el labio leporino, con paladar hendido o sin él, en Europa y en Norteamérica. Pero el argumento más definitivo acerca del papel que desempeñan los factores hereditarios en la génesis de estas enfermedades comunes y malformaciones congénitas son los estudios de gemelos. En caso de que un rasgo, ya se trate de una enfermedad o de una malformación, sea enteramente genético, se manifestará en el 100 % de los gemelos monocigotos, mientras que únicamente lo presentarán el 50 % de los gemelos dicigóticos, dado que comparten tan sólo la mitad de su carga génica. Sin embargo, si un rasgo no es genético, la concordancia entre pares de gemelos monocigotos y de gemelos dicigotos será similar y menor del 100 %. Por el contrario, si el rasgo es multifactorial con un componente genético relevante, los monocigotos serán más concordantes entre sí que los dicigotos, aunque menos del 100 %. Con todo, y una vez demostrado que un rasgo fenotípico tiene un origen parcialmente genético, es necesaria la presencia de factores ambientales para que se manifieste.

■ FACTORES GENÉTICOS Y MODELO DE UMBRAL

Se ha propuesto un modelo que combina la acción de factores genéticos y ambientales en la génesis de una enfermedad común o una malformación congénita; se trata del modelo de umbral, según el cual la susceptibilidad genética para una enfermedad se distribuye en forma continua en la población, siguiendo una distribución normal. La aparición en un individuo de un fenotipo anormal—considerado como rasgo discontinuo— sobre el sustrato continuo de la susceptibilidad genética, se define por el salto de un umbral (fig. 10-1). El modelo sitúa a los individuos enfermos en un extremo de la curva de distribución gaussiana, tal como se distribuirían los individuos de mayor talla en una población si analizáramos en ésta la distribución de la estatura. Este modelo explicaría la presencia de rasgos o de enfermedades discontinuas—es decir, que se padecen o no se padecen— como la forma extrema de una susceptibilidad distribuida de un modo continuo en la población. El hecho de que los familiares de un individuo afectado tengan un mayor riesgo de padecer la enfermedad que el resto de la población porque comparten con él una parte mayor de su carga génica, se explicaría también por el modelo de umbral (fig. 10-2): la

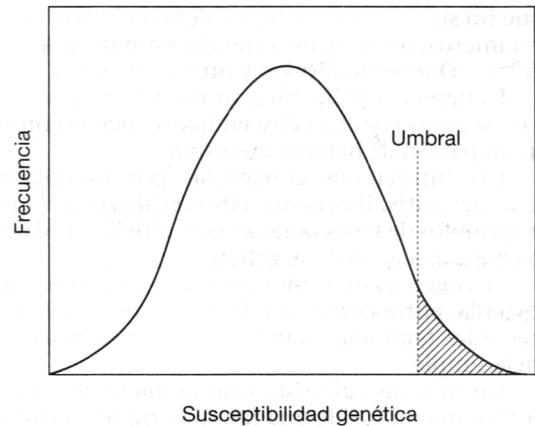


Figura 10-1 Modelo de umbral de la herencia multifactorial.

curva de distribución normal en los familiares se encuentra desplazada hacia la derecha; este desplazamiento es más acentuado cuanto más cercano es el grado de parentesco con el paciente probando. La curva de distribución en los familiares en primer grado (padres, hijos y hermanos), que comparten 1/2 de su carga génica con el probando, se desplaza 1/2 de la diferencia que hay entre la media de la susceptibilidad genética en individuos enfermos y la de la población general. Con esto, la cantidad relativa de familiares con riesgo de desarrollar la enfermedad será mayor que la proporción de individuos de la población general. En el caso de familiares en segundo grado (abuelos, nietos, tíos carnales), la proporción de carga génica compartida con el probando es de 1/4, y éste será el desplazamiento que sufrirá en ellos la curva gaussiana. En caso de familiares en tercer grado (primos hermanos), la curva se desplazará 1/8, exactamente la cantidad de carga génica compartida. Para un umbral determinado, puede observarse cómo el riesgo de recurrencia en la familia disminuye a medida que lo hace la relación de parentesco. Debido, pues, a las propiedades geométricas de la distribución normal, habría un riesgo importante en los familiares en primer grado, pero este riesgo iría disminuyendo progresivamente para familiares más alejados (tabla 10-1).

El modelo de umbral multifactorial permite realizar una serie de predicciones del riesgo de recurrencia de enfermedades comunes o malformaciones en los familiares de un paciente probando; de ahí su utilidad clínica. Estas predicciones, distintas de las que ofrece la herencia mendeliana, son: *a)* los riesgos de recurrencia son siempre riesgos promedio, empíricos, y pueden variar de una familia a otra; *b)* el riesgo aumenta con el número de familiares afectados; *c)* el riesgo se incrementa también con la gravedad de la enfermedad o malformación; *d)* el riesgo diferencial para los familiares de un probando afectado se acrecienta a medida que disminuye la frecuencia de la enfermedad en la población, y *e)* cuando el cociente sexual entre los pacientes probandos que padecen una enfermedad es distinto de 1, los descendientes de aquellos pacientes cuyo sexo es el menos afectado tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.

El hecho de que tanto la gravedad de la enfermedad como la presencia de más de un afectado en una familia influyan sobre el riesgo de recurrencia no se debe a que ambos fenómenos alteren el riesgo *per se*; lo que sugiere es que la susceptibilidad genética está desplazada hacia la

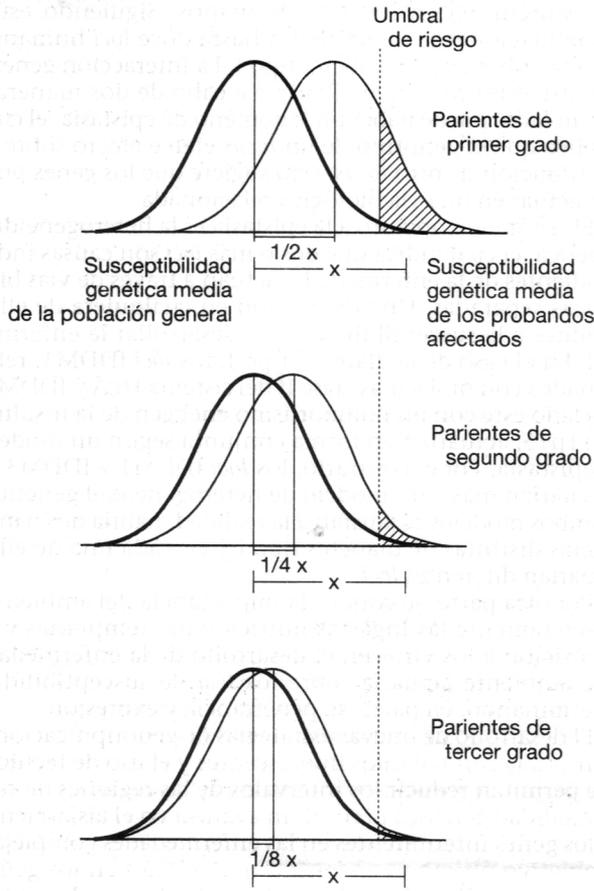


Figura 10-2 Modelo de umbral multifactorial: distribución de la susceptibilidad genética entre los familiares de pacientes con enfermedades comunes o malformaciones congénitas. La distribución en la población general está indicada con trazo grueso, mientras que la distribución relativa a los familiares de los individuos enfermos se representa con trazo fino. X indica la diferencia entre la media de la susceptibilidad genética de los pacientes probandos y la de la población general. (Modificado de Carter CO, 1970.)

derecha de la curva de Gauss de la población general. De ello se deduce que en determinadas familias hay mayor riesgo de recurrencia que en otras. No es esto lo que ocurre

con las enfermedades monogénicas como la fibrosis quística. En esta entidad, por ser su herencia autosómica recesiva, el riesgo de que una pareja de portadores sanos tenga otro hijo afectado es siempre del 25 %, sea cual fuere el número de hijos enfermos que haya tenido previamente. Sin embargo, el riesgo de recurrencia en un hermano de un niño con labio leporino es del 4 %, pero aumenta hasta el 10 % si hay en la familia dos familiares en primer grado afectados. En las enfermedades monogénicas, el riesgo de recurrencia tampoco se ve influido por la frecuencia de la enfermedad en la población, pero sí ocurre esto en las enfermedades multifactoriales, como se puede observar en el labio leporino con paladar hendido o sin él y en la estenosis congénita del píloro (tabla 10-1). Esta última entidad es un ejemplo claro del fenómeno descrito en el apartado e de las predicciones que se derivan del modelo de umbral. El cociente varón:mujer en la estenosis del píloro es de 5:1, lo cual sugiere que el umbral de susceptibilidad genética para las niñas es mayor que para los niños y, por lo tanto, la prevalencia en ellas de la enfermedad es menor. Por otra parte, se podría esperar que una niña enferma tuviera un mayor grado de susceptibilidad genética y, por consiguiente, sus familiares más cercanos tendrían un riesgo mayor de recurrencia que los familiares de niños enfermos. De hecho, los hijos de mujeres que padecieron la enfermedad durante la lactancia tienen 3 veces más riesgo de desarrollarla que los hijos de varones afectados. Con todo, en ambos casos el riesgo de los hijos varones sigue siendo mayor que el de las hijas.

Aunque las consideraciones mencionadas tengan valor en la práctica clínica, la validez científica del modelo de umbral multifactorial no está confirmada. El riesgo de recurrencia que se observa entre familiares en primer grado de pacientes varía, según las enfermedades, entre el 3 y el 10 %. Éste es un riesgo menor que el de las enfermedades mendelianas; sin embargo, es mayor que el de la población general. Dado que en la etiopatogenia de estas enfermedades se ha comprobado la existencia de factores genéticos que tienen probablemente un efecto pequeño y aditivo, cabría preguntarse cuántos genes están involucrados y cuál es la proporción relativa de cada uno ellos en el efecto final, es decir, en la aparición de un fenotipo anormal. En la década de los años ochenta la moderna genética molecular humana ha hecho posible la comprensión molecular de un número importante —cada vez mayor— de enfermedades monogénicas, como la distrofia muscular de Duchenne o la fibrosis quística. No obstante, a pesar

Tabla 10-1 Patrones familiares de algunas malformaciones

MALFORMACIÓN	INCIDENCIA CON RESPECTO A LA POBLACIÓN GENERAL				
	INCIDENCIA EN LA POBLACIÓN GENERAL (%)	GEMELOS MONOCIGOTOS	FAMILIARES DE PRIMER GRADO	FAMILIARES DE SEGUNDO GRADO	FAMILIARES DE TERCER GRADO
Labio leporino (con paladar hendido o sin él)	0,001	× 400	× 40	× 7	× 3
Defectos del tubo neural	0,002		× 8		× 2
Luxación congénita de cadera (sólo mujeres)	0,002	× 200	× 25	× 3	× 2
Estenosis congénita del píloro (sólo varones)	0,005	× 80	× 10	× 5	× 1,5

De Carter CO, 1970.

globulina, codificada por un gen localizado en el cromosoma 15.

El *locus* de clase II está compuesto por varias subregiones que codifican los antígenos HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR. Estos antígenos se expresan primariamente en las células B, los macrófagos y los linfocitos T activados. Cada molécula de clase II es un heterodímero formado por subunidades α y β , ambas codificadas en el CMH. Al igual que los antígenos de clase I, son moléculas integrales de la membrana e intervienen en las interacciones celulares y en las funciones inmunológicas. Tanto los antígenos de clase I como los de clase II son esenciales a la respuesta inmunológica.

Los antígenos HLA son muy polimórficos; los alelos de los distintos genes están ligados estrechamente, de tal manera que se transmiten conjuntamente como un haplotipo. Estos haplotipos HLA muestran un marcado desequilibrio de ligamiento o asociación genética. Algunos de los haplotipos son mucho más frecuentes de lo esperado mientras que otros son excepcionalmente raros, entre los más de 3×10^7 combinaciones haplotípicas teóricamente posibles.

El sistema HLA se ha transformado en un paradigma para el análisis de las asociaciones poblacionales entre marcadores genéticos y una determinada enfermedad y, en segundo lugar, como sistema polimórfico empleado en el estudio de familias con múltiples enfermos, a modo de ligamiento genético.

A medida que aumenta el número de alelos HLA reconocidos para los distintos genes del sistema, se van poniendo de manifiesto diversas asociaciones alélicas o de haplotipos con determinadas enfermedades. Esto es más evidente en el caso de las enfermedades autoinmunes o con algún sustrato inmunológico relevante, como la diabetes mellitus insulino dependiente o tipo I, la espondilitis anquilopoyética o la esclerosis múltiple. La asociación HLA-enfermedad más fuerte es la que existe entre el anti-

geno HLA-DR2 y la narcolepsia; casi el 100 % de los enfermos narcolépticos expresan este antígeno de clase II, mientras que sólo lo hace el 16 % de la población general sana. Sin embargo, la proporción de individuos con HLA-DR2 que desarrollan narcolepsia es pequeña. Algo similar ocurre con el antígeno clase I HLA-B27, que se encuentra en el 90 % de los pacientes con espondilitis anquilopoyética de origen caucásico. Otro ejemplo de asociación es la que se ha establecido entre la diabetes mellitus tipo I y los antígenos HLA-DR3 y HLA-DR4, especialmente en personas heterocigotas DR3/DR4. Con todo, la relevancia etiopatogénica de la mayoría de estas asociaciones HLA- enfermedad permanece oscura. La asociación se relaciona, en principio, con la respuesta inmunitaria y su modulación, sin que haya una relación de proximidad física entre el gen causante de la enfermedad y los *loci* HLA.

El estudio de las asociaciones HLA-enfermedad, siendo HLA un sistema genéticamente polimórfico, permitió llevar a cabo estudios de ligamiento y de desequilibrio de ligamiento en biología humana. En la actualidad con el desarrollo de un gran número de marcadores polimórficos a lo largo de todo el genoma humano, es posible realizar estudios de asociación alélica y de desequilibrio de ligamiento en una gran cantidad de enfermedades, tomando el sistema HLA como un modelo ya clásico.

Bibliografía

- CARTER CO. Multifactorial genetic disease. *Hosp Pract* 1970; 5:45-59.
 GELEHRTER TD, COLLINS FS. Principles of medical genetics. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990.
 LANDER ES, SCHORK NJ. Genetic dissection of complex traits. *Science* 1994; 265: 362-374.
 PATTERSON M, TODD JA. Multifactorial inheritance. *Trends Genet* 1995; 11: 493-523.
 THOMPSON MW, MCINNES RR, WILLARD HF. Genetics in medicine, 5.ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 1991.

11

Cromosopatías y síndromes debidos a genes contiguos

F. Prieto García

■ CARIOTIPO HUMANO

El material genético de las células que constituyen un individuo se encuentra localizado en el núcleo formando la cromatina, cuyo componente principal es el DNA; éste, además de tener codificado el mensaje genético en los genes, tiene la capacidad de duplicarse de forma semiconservadora aportando a las dos células hijas el mismo material genético que la célula recibió de sus predecesoras.

Los genes se encuentran situados uno a continuación de otro en los cromosomas. Cada gen es una unidad funcional de DNA y ocupa un lugar preciso en el cromosoma. Los genes situados en un mismo *locus* en un par de cromosomas se denominan alelomorfos. El número de genes que integran el cariotipo humano no se conoce, pero se supone que oscila entre 50.000 y 100.000.

El cariotipo humano normal está constituido por 46 cromosomas (22 pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales).