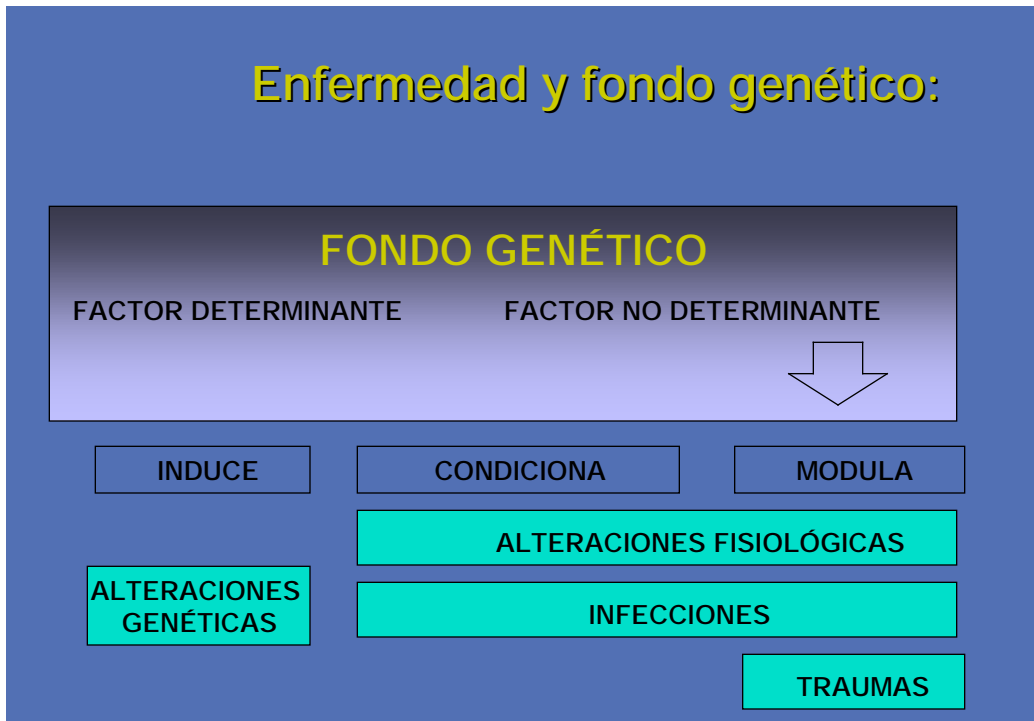
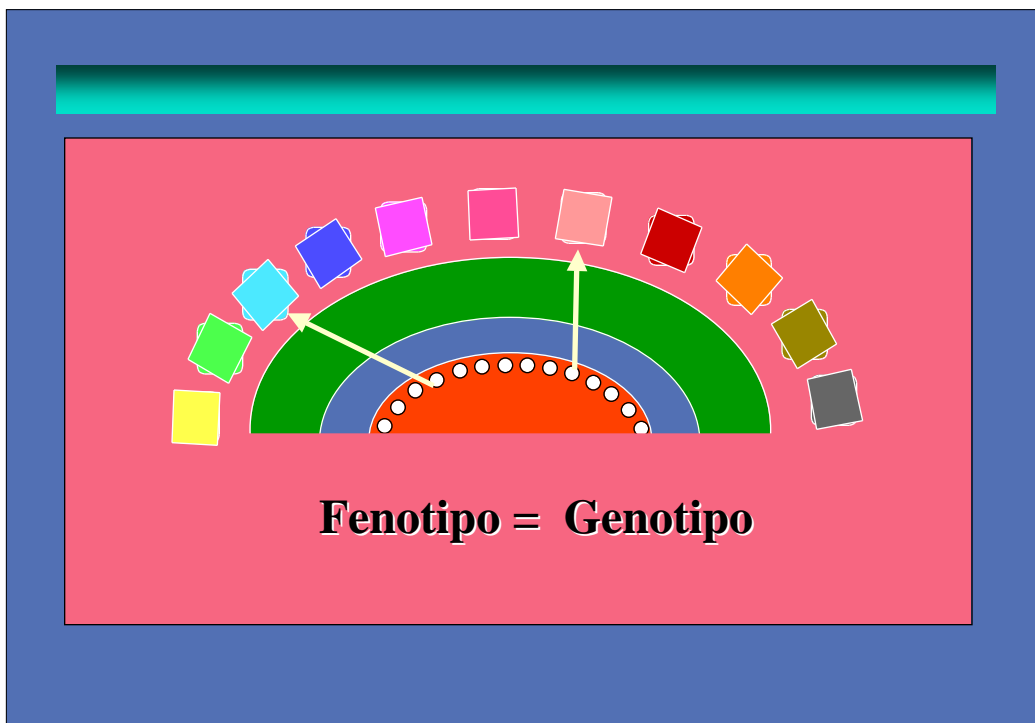
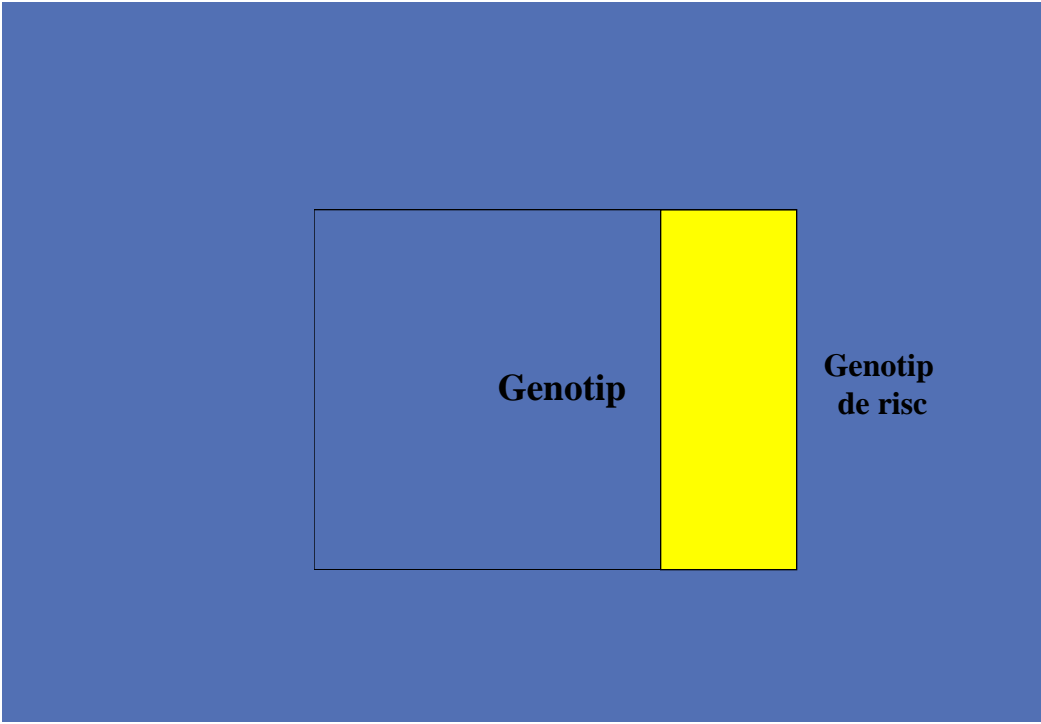


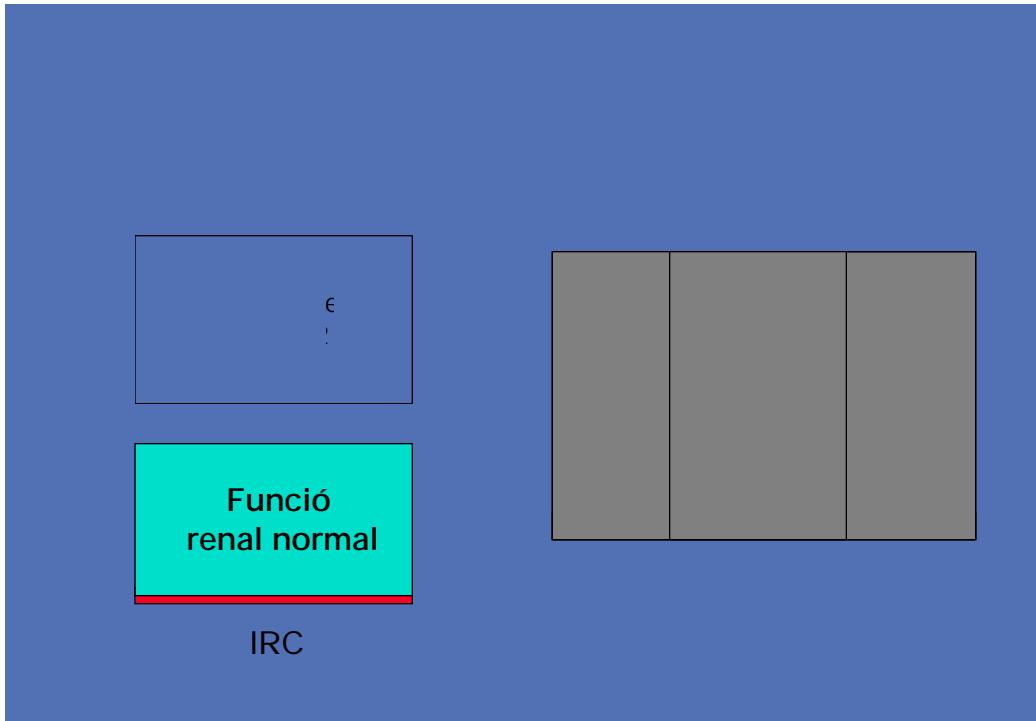
Enfermedad y fondo genético:



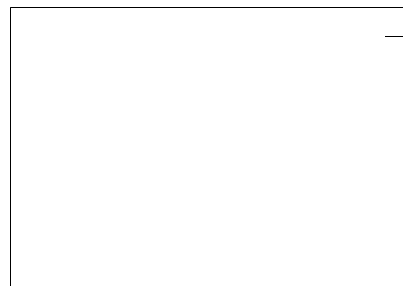
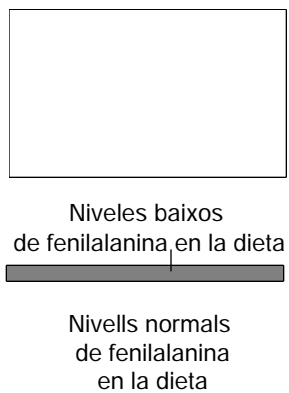


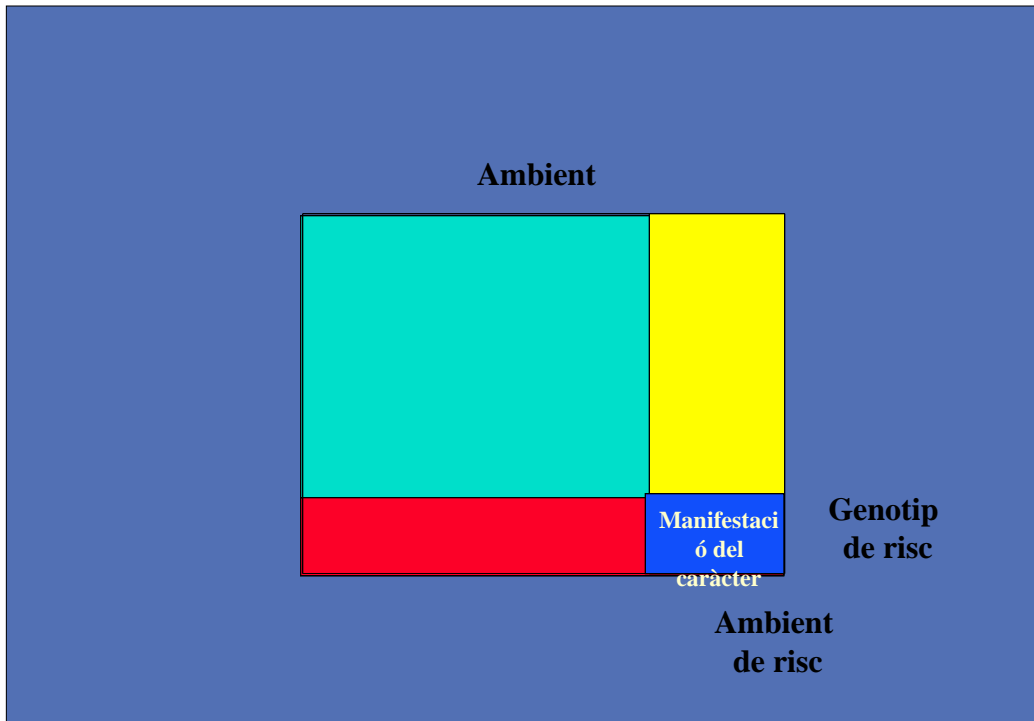






Fenilcetonúria





¿Tiene el carácter un componente genético?

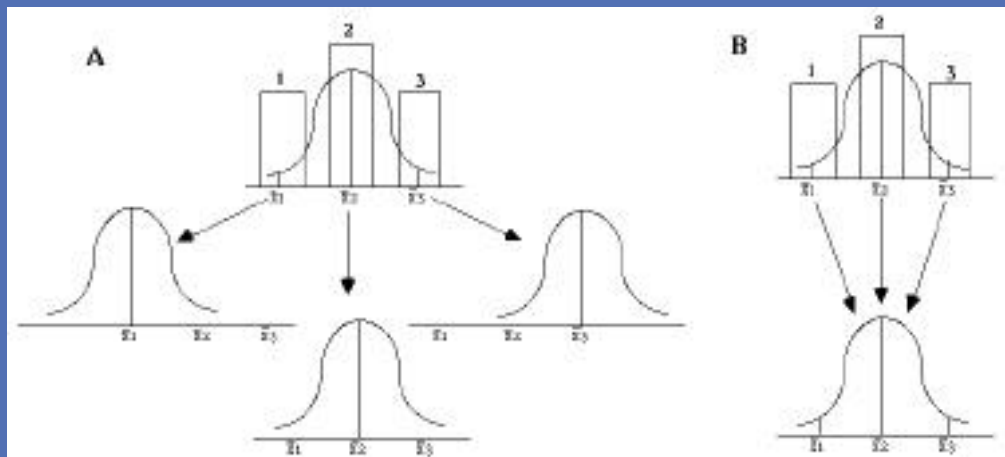


- **Agregación familiar**
 - Estudio de la segregación
 - **Riesgo de recurrencia** (muy superior al de la población general)

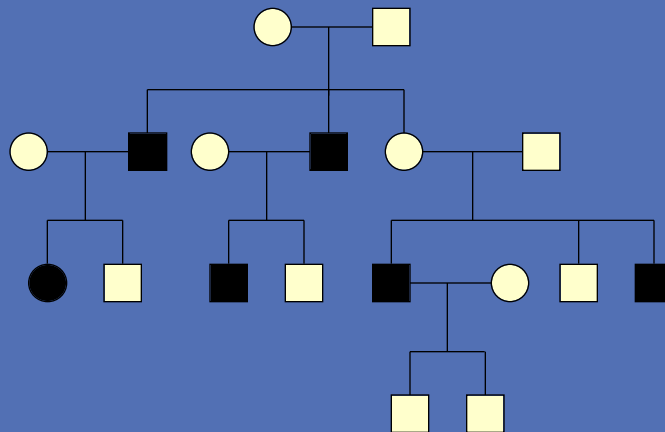
$$= \frac{\text{Incidencia en la familia}}{\text{Incidencia en la población}}$$

- **Concordancia en gemelos**
- **Estudios de ligamiento y asociación**

¿Tiene el carácter un componente genético?



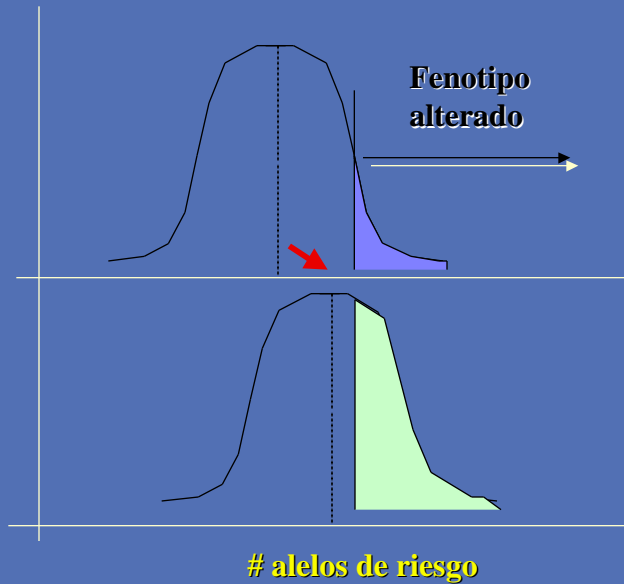
Estudio de la segregación



Riesgo de recurrencia Modelo "umbral"

Distribución en la población general

frecuencia



Distribución en las familias con individuos afectados

alelos de riesgo

Estudios de concordancia en gemelos

MZ	MZ	MZ	Genético/Ambiental
(100%)	()		100% / <100%
Genotipo + Ambiente = Fenotipo			
(50%)	()		
DZ	DZ	DZ	50% / <50%

	Concordancia (%)		Heredabilidad
	MZ	DZ	h ²
Labio leporino ± paladar endido	40	4	39
Pies zambos	30	2	28
Estenosis pilórica	22	2	20
Dislocación congénita de la cadera	33	3	31
Esquizofrenia	60	10	55
Diabetes insulino dependiente	50	10	44
Enfermedad de Huntington	100	15	100
Fibrosis quística	100	20	100
Gripe	85	85	0
Diarreas	65	65	0

Heredabilidad $h^2 = \frac{\% MZ - \% DZ}{100 - \% DZ} \times 100$

Métodos de análisis: Estudios de ligamiento y asociación

Estudios en familias

Estudios de ligamiento genético

Estudios de parejas de hermanos afectados

Estudios poblacionales

Estudios de asociación

Estudios combinados

Test de haplotipos de riesgo (HRR)

Test de distorsión de la transmisión (TDT)

Estudios en familias

Método *Lod score*

Identificación de "genes mayores"

Identificación de genes de susceptibilidad al cáncer de mama

BRCA1 en 17q21 y *BRCA2* en 13q12

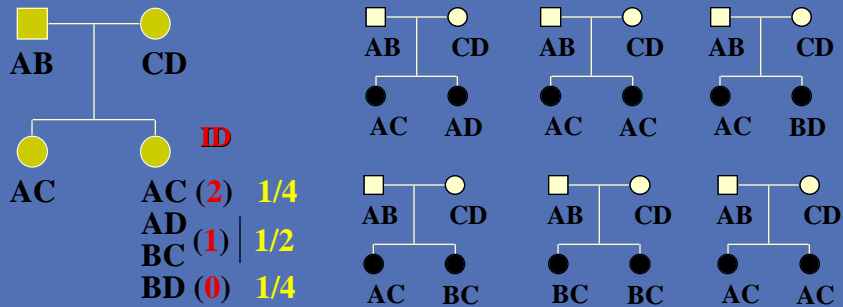
Familias con un patrón "quasi" mendeliano

Familias con individuos de fenotipo extremo

Familias con individuos con aparición temprana

Estudios en familias

Estudios de parejas de hermanos afectados



Estudios en familias

Genes de susceptibilidad en diabetes insulino dependiente (IDDM) (Davis et al 1994)

- Recolección de 96 pares de hermanos afectados
- Rastreo del genoma mediante 290 marcadores anónimos
- Análisis de 55.000 genotipos
 - Definidas 20 regiones del genoma en las que se comparten alelos entre hermanos afectados
 - Diez de las 20 presentan una alta significación ($p=0,005$)
 - Caracterización de 5 loci mediante *lod score*

Estudios en familias

Genes de susceptibilidad en diabetes insulino dependiente

(IDDM) (Davis et al 1994)

<i>Locus</i>	<i>Cromosoma</i>	<i>Z</i> _{max}	<i>s</i>	<i>Suscep</i> (%)
IDDM1	6p21 (HLA)	7,3	3,1	42
IDDM2	11p15 (INS)	2,1	1,3	10
IDDM3	15q26	?	?	?
IDDM4	11q13	3,4	1,3	?
IDDM5	6q24-q27	2,0	?	?
<i>Otros loci</i>	1q, 2q, 3q, 4q, 6q, 7q, 8p, 8q, 10p, 10cen, 13q, 14q, 16q, 17p, 18q, 19q, X			

Locus IDDM1

Localizado en 6p21

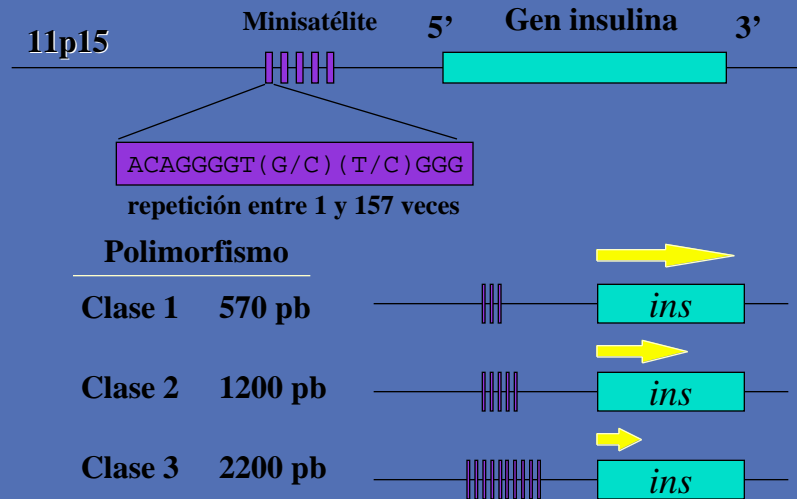
Corresponde al *locus* HLA

95% afectados Diabetes tipo 1 presentan los antígenos DR3 o DR4 frente al 45-54% de la población general

Haplotipo de bajo riesgo alelo DQ aa57= ácido aspártico

Haplotipo de alto riesgo alelo DQ aa57 ácido aspártico

Locus IDDM2



Estudios poblacionales

Estudios de asociación (ligamiento)

"Los individuos con el fenotipo de estudio presentan, con una frecuencia superior a la esperada, un determinado **alelo** de un marcador"

El alelo está directa o indirectamente implicado en la manifestación del fenotipo

El alelo está en desequilibrio de ligamiento con el alelo responsable de la manifestación del fenotipo

La asociación detectada no tiene base biológica y su causa es artefactual

Estudios de asociación

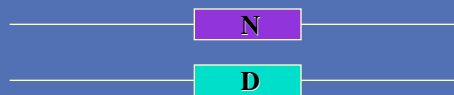
Implicación en la manifestación del fenotipo

"Determinadas formas polimórficas de un *locus* tienen efectos fenotípicos deletereos"

mutación → los alelos polimórficos se presentan con una frecuencia significativa en la población

<i>locus</i>	Alelos	Tipo polimorfismo	Efecto
<i>INS</i>	IDDM2	Microsatélite 5' gen <i>INS</i>	susceptibilidad Diabetes
<i>APOE</i>	APOE 4	Polimorfismo nucleotido	susceptibilidad Alzheimer
	APOE 2	Polimorfismo nucleotido	protector Alzheimer
<i>ACE</i>	ACE I/D	Inserción / deleción	susceptibilidad enfermedades coronarias
<i>VDR</i>	BsmI	Polimorfismo restricción	susceptibilidad osteoporosis progresión hiperparatiroidismo
<i>CCR5</i>	2° Delta32	Deleción 32 bp	protección infección por VIH

Estudios de asociación



Mutación



Recombinación



Equilibrio de ligamiento

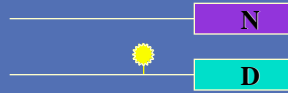
$$f(N, \star) = f(N) \times f(\star)$$

$$f(D, \star) = f(D) \times f(\star)$$

Estudios de asociación

Desequilibrio de ligamiento

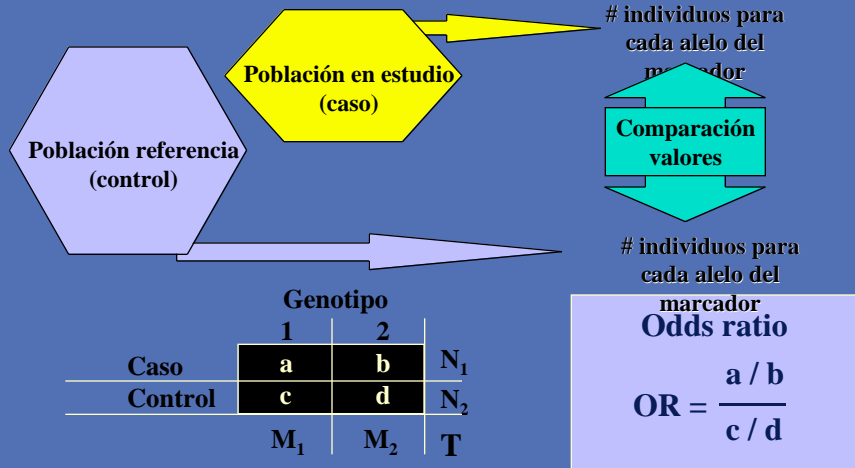
$$f(D, \odot) \neq f(D) \times f(\odot)$$



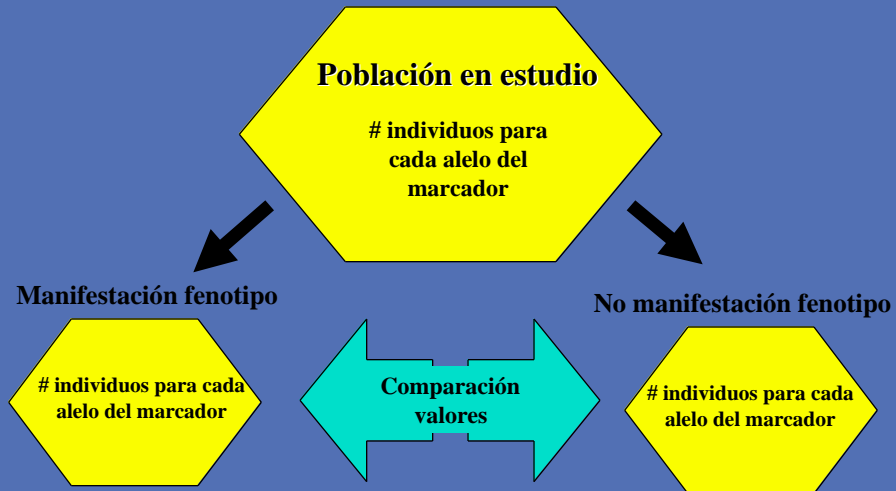
- Tiempo** → No ha transcurrido tiempo suficiente para que se alcance el equilibrio
- Distancia** → La frecuencia de recombinación es muy baja dado que la distancia que separa al marcador del *locus* es muy corta
- Selección** → Existe un factor de selección para que se mantenga el haplotipo
- Tamaño** → La población originaria es muy reducida y aislada y no se puede alcanzar el equilibrio con los alelos no presentes en la población

Estudios de asociación: Modelo caso-control

- Estima del Equilibrio Hardy-Weinberg
- Comparación mediante tablas de contingencia



**Estudios de asociación:
Modelo prospectivo (estudio de cohortes)**



**Estudios de asociación:
Modelo prospectivo (estudio de cohortes)**

Genotipo	Fenotipo		
	Manifiesta	No manifiesta	
1	a	b	N ₁
2	c	d	N ₂
	M ₁	M ₂	T

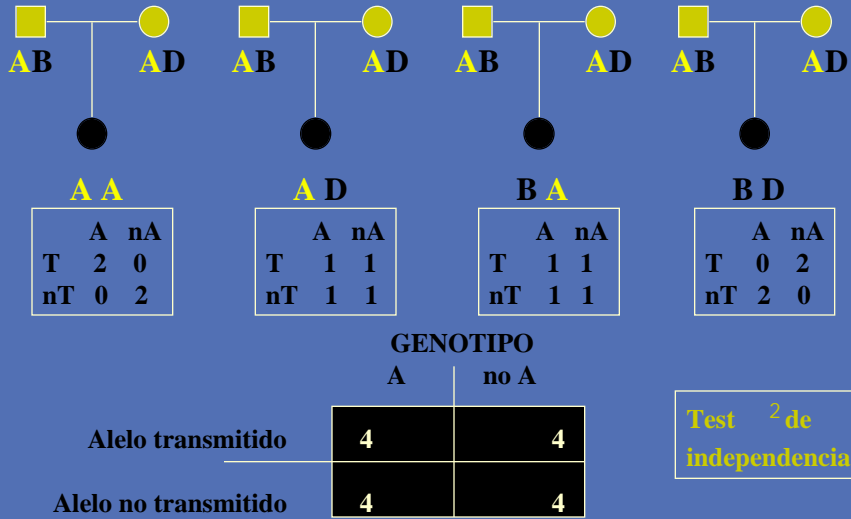
Test tabla de contingencia

$$\chi^2 = \frac{(a d - b c)^2 T}{M_1 M_2 N_1 N_2}$$

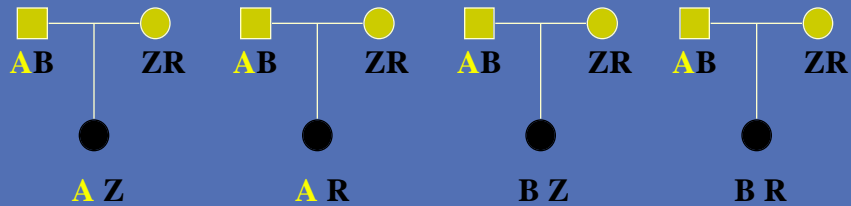
Risc ratio

$$RR = \frac{a / N_1}{c / N_2}$$

Estudios combinados: Test de haplotipos de riesgo relativo (HRR)



Estudios combinados: Test de distorsión de la transmisión (TDT)



Num. de veces que AB transmite A
vs.
Num. de veces que AB transmite "no A"

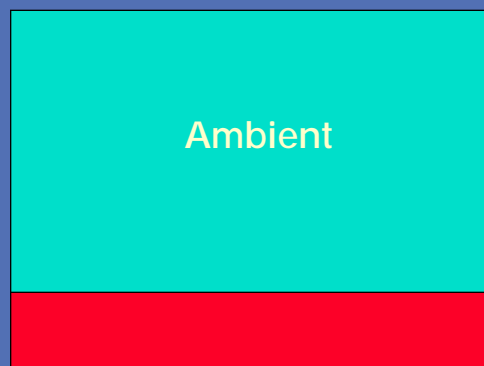
		Descendientes				
Progenitores		aa	ab	bb	no T	
Observados	aa x aa	22	0	0	22	
	aa x bb	0	7	0	7	
	aa x ab	17	25	0	42	
	ab x ab	1	11	13	25	
	ab x bb	0	1	1	2	
	bb x bb	0	0	2	2	

		no T	
T	a	b	
a	nf	20	(17+1+1+1)
b	52	nf	(25+1+13+13)

		Descendientes				
Progenitores		aa	ab	bb	no T	
Esperados	aa x ab	21	21	0	42	
	ab x ab	6	13	6	25	
	ab x bb	0	1	1	2	

		no T	
T	a	b	
a	nf	39	(21+6+6+0)
b	39	nf	(21+6+6+6)

Interacció Genotip-Ambient



Ambient de risc