

Finalmente, respecto al criterio del tipo de diseño de estudios e interpretaciones de datos, los diferentes estudios: serie de casos, estudio ecológico, estudio caso control, cohortes retrospectivas y cohortes prospectivas, llevan a la misma conclusión: no existe asociación entre vacunación contra sarampión y autismo, ni existe asociación entre las vacunas con timerosal y autismo.

Como conclusión diremos a la luz de las evidencias previas y actuales que no existe una relación causal entre un tipo de vacunas si éstas contienen timerosal y el desarrollo de autismo o un desorden del espectro autístico.

### Referencias bibliográficas

1. **Pichichero M, Cernichiari E, Lopreiato J, et al.** Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study. *Lancet* 2002; 360: 1737-41.
2. **CDC.** The safety review of thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental disorders conducted by the Institute of Medicine. 2004.
3. **Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, et al.** Association Between Thimerosal – containing Vaccine and autism. *JAMA* 2003; 290: 1763-66.
4. **Madsen K, Lauritsen M, Pedersen C, et al.** Thimerosal and occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population – based data. *Pediatrics* 2003; 112: 604-6.
5. **Heron J, Golding and ALSPAC Study team.** Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: A prospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics* 2004; 114: 577-83.
6. **Parker, S, Schwartz B, Todd J, et al.** Thimerosal containing vaccines and autistic spectrum disorder: A critical review of published original data. *Pediatrics* 2004; 114: 793-804.
7. **WHO.** [http://www.who.int/vaccine\\_safety/topics/thiomersal/statement200308/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/statement200308/en/index.html)
8. **Maya L, Luna F.** El timerosal y las enfermedades del neurodesarrollo infantil. *An Fac Med. Lima* 2006; 67(3): 255-74.

### Otras Referencias bibliográficas relacionadas

- a **Pan American Health Organization.** Update on Thimerosal and Autism. *EPI Newsletter* 2005; 27(5): 4.
- b **Institute of Medicine (IOM).** Immunization Safety. Available at: <http://www.iom.edu/focuson.asp?id=4189>.
- c **WashingtonDC:** The National Academy of Sciences, 2005. Viewed Sep 30, 2005.
- d **Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS)** [http://www.who.int/vaccine\\_safety/topics/thiomersal/en/Global\\_Advisory\\_Committee\\_on\\_Vaccine\\_Safety\\_\(GACVS\)](http://www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/en/Global_Advisory_Committee_on_Vaccine_Safety_(GACVS)).
- e **Statement on Thimerosal.** Available at: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/topics/thiomersal/statement200308/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/statement200308/en/index.html). World Health Organization (WHO): August, 2003.
- f **Weekly Epidemiological Record.** Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 11– 12 June 2003. 8 August 2003; 78(32): 277-84.
- g **Weekly Epidemiological Record.** Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 9–10 June 2005. 15 July 2005; 80(28): 241-48.

## ENFERMEDADES HEREDITARIAS MONOGÉNICAS Y MULTIFACTORIALES

### Antonio Cruz Cubas<sup>a</sup>

En el lenguaje de la genética, es corriente distinguir –según sus causas– dos grandes grupos de patologías hereditarias: las “monogénicas” y las “multifactoriales”<sup>1</sup>.

### *Las enfermedades monogénicas son provocadas por mutacion(es) génica(s) necesaria(s) y suficiente(s)*

Son producidas por alteraciones (mutaciones) en la secuencia de un gen único –conocido o no– portado por cualquiera de los 22 pares de cromosomas homólogos y un par heterólogo (XX o XY) existentes en *Homo sapiens*. Estos accidentes cromosómicos (o lo que es lo mismo, a nivel del genotipo de la persona) se traducen indefectiblemente como una manifestación

<sup>a</sup> Fundación Jean Dausset, París, Francia.

defectuosa de una o más funciones o rasgos observables del organismo (es decir, con alteraciones fenotípicas en el individuo afectado).

La responsabilidad de estas patologías es imputable exclusivamente a las diferencias en un único gen de los (aproximadamente) 30 mil que componen el genoma humano. En este caso, los estudios de la forma de transmisión (dominante, recesiva, o ligada al cromosoma X), son llevados a cabo a través de encuestas familiares. La búsqueda de la(s) mutación(es) responsable(s), se hace con la ayuda de técnicas de estudio (clonaje, secuenciación de genes) y de "distintivos variados" (marcadores moleculares) de diversas regiones del genoma humano.

Una vez identificados los miembros de una familia, atacados por la enfermedad estudiada, se procede a comparar el patrimonio genético de los enfermos y de los sanos. Son los denominados "estudios de vínculos". A pesar de la utilización de estas -y otras- eficientes metodologías, la cadena de fenómenos y mecanismos que va de la mutación génica al fenotipo defectuoso, sólo han sido parcialmente identificados<sup>1</sup>.

Entre los ejemplos más conocidos destaca la corea de Huntington (CH), una enfermedad neurológica que se presenta con movimientos involuntarios similares a los de la enfermedad de Parkinson y la mucoviscidosis (fibrosis quística FQ), una patología pulmonar con obstrucción de las vías respiratorias e hiperviscosidad del mucus que sus células epiteliales elaboran.

La CH es un trastorno degenerativo, genético, autosómico (no ligado al sexo del portador) y dominante\* (ver Glosario), su frecuencia aproximada es de 1 a 4 por cada 100000 habitantes. Además de los movimientos involuntarios que comienzan siendo leves y pueden llegar a ser invalidantes, el paciente presenta perturbaciones de su comportamiento. Aparece, aunque no exclusivamente hacia la cuarta o quinta década de la vida. Las alteraciones motoras son espectaculares y penibles. La depresión, la apatía, el aislamiento, la irritabilidad y las actitu-

des impúdicas son otras de las características de la CH<sup>2</sup>.

El gen, su locus (ubicación física) y la mutación responsables de la CH son conocidos. Se trata -en ese orden- del gen IT15 localizado en el brazo corto del cromosoma 4 (4p) que presenta la expansión del trinucleótido CAG (citosina, adenina, guanina), su producto es la "huntingtina". Ella se encuentra en todas las neuronas del cerebro y la función de su forma normal, no es conocida. Se especula que un "plus" en la función de la proteína resulta tóxico y provocaría reacciones anormales de unión de la proteína, una escisión defectuosa de su forma original, el paso de los fragmentos del citoplasma al núcleo e induce la apoptosis neuronal<sup>2</sup>.

La FQ es la más frecuente de las enfermedades autosómicas (no asociadas al sexo del portador) recesivas. La frecuencia de heterocigotes en la población (versiones diferentes de un mismo gen, llamadas alelos) es de 1/50. El gen responsables se encuentra en el brazo largo (q) del cromosoma 7 y genera una proteína transmembrana (CFTR). Esta, al mutar (delta F en 70% de casos) provoca un disfuncionamiento de los canales de sodio y cloro (Na y Cl, respectivamente) que conduce a un aumento de la viscosidad del mucus, a la obstrucción de las vías respiratorias y a un aumento de la excreción de Cl. El diagnóstico de la mutación puede ser hecho antes del nacimiento, el tratamiento por ahora es sólo sintomático (hidratación adecuada para fluidificar el mucus, vacuna antigripal, kinesioterapia respiratoria, una o varias veces al día en período de exacerbación de la enfermedad a fin de drenar las secreciones bronquiales<sup>3</sup>.

### ***Las enfermedades multifactoriales son provocadas por la interacción entre factores génicos y medio ambientales***

Son más numerosas que las monogénicas y están presentes en una persona entre 50-100 de una población<sup>4</sup>. En estas patologías, los estudios genéticos pueden ser del tipo caso-control comparando entre dos grupos (enfermos y

sanos) de personas, escogidas al azar y estudiando así la frecuencia de los polimorfismos (variaciones) a nivel de los genes incriminados en dichas enfermedades.

Estas patologías -como ya ha sido afirmado- son la consecuencia de dos tipos de alteraciones, que interactúan entre ellas: las genéticas (mutaciones de uno o varios genes) y las medio-ambientales (costumbres, prácticas o carencias alimentarias, entre otras). Hoy se sabe que el número de genes concernidos en estas patologías es de 10 a 30. Y que su magnitud está en función de las características clínicas de la enfermedad: a mayor número de manifestaciones clínicas (fenotípicas), más elevada es la cifra de factores genéticos (genotípicos) implicados.

En el caso de la diabetes de tipo 1, enfermedad insulino dependiente y autoinmune, que cursa con la destrucción de las células beta del páncreas y que es más frecuente antes de los 30 años de edad del paciente, (pero que puede presentarse en cualquier edad del individuo). Las células beta son componentes de los islotes de Langerhans y su destrucción conlleva a la deficiencia en insulina. Un modelo de diabetes de roedores pequeños ha permitido definir en aproximadamente 15 el número de factores genéticos responsables de la diabetes de tipo 1.

Numerosas mutaciones de los genes BRCA 1 y BRCA 2 están involucradas en la predisposición del cáncer de mamas y al del ovario. Se puede considerar también que mutaciones diferentes de un gen, sean la causa de enfermedades diferentes.

Todas las enfermedades cardiovasculares [coronariopatías, hipertensión arterial, cardiomiopatías dilatadas o hipertróficas, la perturbación electrocardiográfica conocida como "síndrome del QT alargado", y las anomalías metabólicas presentes en las diversas formas de hiperlipidemia (hipercolesterolemia, trigliceridemia y mixta)], son patologías multifactoriales. Igualmente la diabetes de tipo 2, la obesidad, la mayoría de tipos de cáncer, algunas enfermedades psi-

quiátricas (psicosis maniáco-depresiva, esquizofrenia).

También las malformaciones congénitas cardíacas, estenosis del píloro o el labio leporino. Se sabe por ejemplo que luego del nacimiento de un bebé con labio leporino, el riesgo de repetición de la anomalía en los otros hijos de la misma pareja es de 2,5%, y si la malformación labial es bilateral el riesgo de recidiva aumenta a 6%.

La transmisión de estas enfermedades no sigue las reglas clásicas de la herencia (Leyes de Mendel), si bien es cierto que no todos los factores genéticos que intervienen en ellas son completamente conocidos.

La ubicación (locus) de ciertos genes susceptibles de provocar una enfermedad multifactorial está progresando. Así lo indican los ejemplos siguientes<sup>5</sup>:

- La espondilitis anquilosante (EA) tiene como locus de riesgo el de las moléculas llamadas HLA-B (pertenecientes al Complejo Mayor de Histocompatibilidad Humano) y el alelo del gen implicado es el B27. Este otorga a su portador un 80% de posibilidades de desarrollar la EA en la edad adulta.
- La diabetes tipo 1 (DM1) tiene a los alelos DR3 y DR4 -situados en el locus HLA-DR- como susceptibles de provocar (15% de posibilidades) DM1 a sus portadores, antes -pero no exclusivamente- de los 30 años de vida de la persona.
- La esclerosis en placas (EP) tiene en el locus que codifica la proteína básica de la mielina (MBP) -HLA-DQA1-. En él se encuentran los alelos MPP de 1.27 kb y DQA1\*O1O2 que confieren a sus portadores un riesgo relativo de 2,8 (heterocigotes) o de 8 (homocigotes).
- La enfermedad de Alzheimer (que se revela, por lo general en las personas de la tercera edad) tiene en la ApoE (apolipoproteína E) su locus de riesgo y la variante "e4" de dicho gen confiere un riesgo de 2,8 y de 8 veces más que la población sin ese gen (para el

## GLOSARIO BREVE<sup>6</sup>

**Alelos.** Diferentes formas de un gen existen en duplicado, uno por cada cromosoma homólogo (22 pares de cromosomas autonómicos o semejantes y 1 par constituido por los heterocromosomas: xx en la mujer y xy en el varón).

**Autosómico.** Rasgo o carácter que depende de un gen contenido en alguno de los 22 pares de cromosomas homólogos.

**Codominancia.** Los dos caracteres se expresan en los heterocigotes.

**Dominante.** Un rasgo o carácter que se expresa tanto en los homocigotes como en los heterocigotes.

**Heterocigote.** Los dos cromosomas homólogos tienen 2 alelos diferentes del mismo gen (por un rasgo determinado).

**Homocigote.** Los dos cromosomas homólogos tienen el mismo alelo del gen (por un rasgo determinado).

**Genotipo.** Conjunto de genes (aproximadamente 30 mil en *Homo sapiens*) que existen en las células de un organismo animal o vegetal.

**Fenotipo.** Conjunto de caracteres observables -directamente o con técnicas especiales- en un individuo.

**Ligado al sexo.** Rasgo o carácter que depende de un gen portado por uno de los cromosomas sexuales (x o y)

**Recesivo.** Un rasgo o carácter que no se expresa en los heterocigotes.

caso de los heterocigotes y homocigotes respectivamente) de desarrollar la enfermedad.

- Existe 2,5 veces más riesgo de desarrollar infarto del miocardio si se tiene la variante "DD" del gen de la ECA (enzima convertidora de la angiotensina).
- Las personas que tienen la variante M2357 del gen del angiotensinógeno tienen 1,6 veces más riesgo de desarrollar hipertensión arterial en la edad adulta, que aquellos que no tienen esa mutación.
- La osteoporosis tiene en el locus VDR (receptor de la vitamina D) la variante "B" del gen que codifica ese receptor y que confiere a su portador 4.4 más de posibilidades (variante BB vs bb) de verse afectado por esa patología ósea.
- Para el caso de las personas que son del grupo sanguíneo O, tienen 1,4 veces más posibilidades de desarrollar úlcera del duodeno que los que son del grupo A.

## Referencias bibliográficas

1. **Stewart J.** Théories de l'évolution- qualités et limites du schème néo-darwinien. Disponible en [www.formes-symboliques.org/article.php3?id\\_article=65](http://www.formes-symboliques.org/article.php3?id_article=65).
2. **Martin J, Gusella J.** Huntington's disease: pathogenesis and management. *N Engl J Med* 1986; 315: 1267-76.
3. **Rosenstein BJ, Zeitlin PL.** Cystic fibrosis. *Lancet* 1998; 351: 277-82.
4. **Planète Gène.** Les maladies multifactoriales. Disponible en [www.planetegene.com/article/homme/les-maladies-genetiques/les-maladies-multifactoriales](http://www.planetegene.com/article/homme/les-maladies-genetiques/les-maladies-multifactoriales).
5. **Feingold J.** Quelques rappels de génétique médicale; 2003. Disponible en <http://medidacte.timone.univ-mrs.fr>.
6. **Berreur P.** Génétique. Paris: Ed. Pitié-Salpêtrière; 1988.