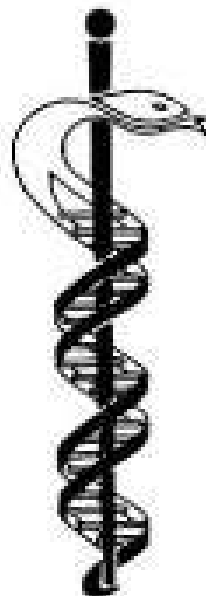


Mircea Covic,
Dragoș Ștefănescu, Ionel Sandovici,
Eusebiu Vlad Gorduza

GENETICĂ MEDICALĂ

Ediția a III-a revăzută integral și actualizată

Cuvânt înainte de acad. Bogdan C. Simionescu,
Mircea Malița și Nicolae Cajal



POLIROM
2017

E. Ereditatea oligogenică

Ereditatea oligogenică este un fenomen descris recent în patologia genetică umană. Acest tip de ereditate reprezintă o punte de legătură între bolile considerate clasic monogenice și bolile multifactoriale.

Primele elemente, demonstrând existența unei *interacțiuni multigenice* în manifestările unui fenotip, au provenit din studiile expresivității variabile a bolilor monogenice dominante, care au evidențiat variații intra- și interfamiliale în manifestarea unei boli produsă de o alelă mutantă dominantă sau de o pereche de alele recesive. Ulterior au fost identificate unele forme de boli considerate monogenice în care analizele moleculare au evidențiat două tipuri particulare de transmitere: *ereditatea digenică* și *ereditatea trialelică*.

- **Ereditatea digenică**, cea mai simplă formă de ereditate oligogenică, se caracterizează prin faptul că boala este produsă de o alelă mutantă în fiecare dintre cele două gene implicate. De exemplu, într-o formă de *retinită pigmentară* bolnavii aveau o mutație (*m*) în gena *ROM1* (de pe cromozomul 11q13) și o mutație în gena *RDS* (de pe cromozomul 6p21); genotipul lor era *ROM N/m; RDS N/m*. Indivizii heterozigoți numai pentru una dintre aceste mutații (*ROM N/m; RDS N/N* sau *ROM N/N; RDS N/m*) nu erau afectați. În unele familii, modul de transmitere a acestui tip de retinită pigmentară semăna cu modelul dominant autozomal (transmitere verticală, bărbați și femei afectați), dar părintele afectat transmitea boala numai la 25% dintre descendenți. În alte familii, transmiterea se asemăna cu o boală recesivă, deoarece doi părinți sănătoși, dar heterozigoți (*ROM N/m; RDS N/N* și *ROM N/N; RDS N/m*) pentru cele două tipuri de mutații au 25% descendenți afectați (figura 6.29). În DIDA (Digenic diseases DATbase) sunt incluse în prezent 213 combinații digenice implicate în 44 de boli diferite.

- **Ereditatea trialelică** este o formă mai complexă de ereditate digenică în care, pentru producerea unui fenotip anormal, sunt necesare trei alele mutante. A fost descrisă în *sindromul Bardet-Biedl*, o boală genetică eterogenă produsă prin mutația uneia sau a două gene diferite dintr-un grup de cel puțin 12 gene (OMIM # 209900). În formele digenice (mutații în genele *BBS2* și *BBS6*) boala apare numai când o persoană are trei alele mutante (genotipul *BBS6 N/m; BBS2 m/m*) (figura 6.30).

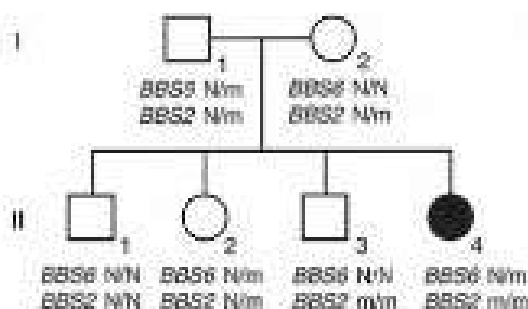


Figura 6.30. Ereditatea digenică și trialelică a unei forme de sindrom Bardet-Biedl

Toate aceste observații au impus conceptul de **ereditate oligogenică** pentru un efect fenotipic (caracter fizic sau predispoziție la boală) produs de *doauă sau câteva (puține) gene ce lucrează împreună*. În acest context, multe dintre bolile monogenice ar trebui considerate oligogenice. În această categorie ar trebui incluse, foarte probabil, toate *interacțiunile epistatice* între alelele unor loci diferiți, în care efectul unei gene este modulat de acțiunea uneia sau a câtorva gene modificatoare, ce determină variații în penetranță și expresivitate. Rațiunea principală pentru care ele sunt considerate încă monogenice și, deci, mendeliene ar fi că majoritatea fenotipurilor pot fi atribuite mutațiilor unui singur locus.

La granița dintre ereditatea monogenică și poligenică/multifactorială se constituie așadar un grup din ce în ce mai numeros de boli oligogenice dintre

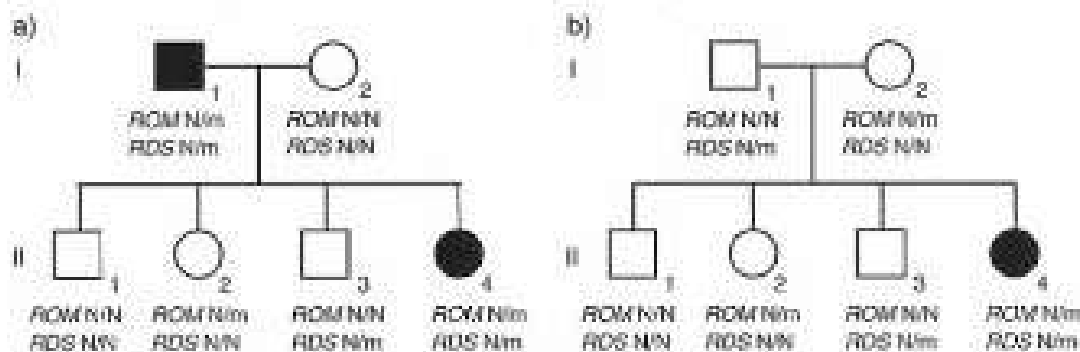


Figura 6.29. Ereditatea digenică a unei forme de retinită pigmentară

a) Arbore genealogic cu un „model autozomal dominant”; b) Arbore genealogic cu un „model autozomal recesiv”

care cităm: unele forme de hemocromatoză, deficiența izolată de hormon de eliberare a gonadotropinelor (GnRH), nefroza congenitală finlandeză, nefronoftiziile, boala Hirschsprung, sindromul Usher, precum și unele forme de diabet zaharat tip II.

Mecanismul molecular de producere al bolilor oligogenice începe să fie treptat elucidat. Deoarece mutațiile în doi loci diferiți și variantele alelice implicate influențează în ultimă instanță expresia, funcția și/sau interacțiunile proteinelor, elucidarea patogeniei acestor boli va implica elucidarea interacțiunilor proteină-proteină ce formează anumite căi (module funcționale) sau complexe moleculare în celulă, cu o anumită localizare spațială sau specificitate biochimică. Aceste module, alcătuite din mai multe tipuri diferite de molecule, au o anumită funcție ce rezultă din interacțiunile precis reglate ale

componentelor lor. Prin alterarea a două sau mai multe componente ale unui anumit modul se produc boli diferite, care au frecvent manifestări comune.

Cel mai bun exemplu cunoscut până în prezent este cel al bolilor ciliare (vezi capitolul 12) în care se produc mutații diferite ce afectează componente diverse ale aceluiași modul, cilul primar. Toate ciliopatiile (rimichiul polichistic, nefronofiziile sau sindroamele Bardet-Biedl, Meckel-Gruber, Jubert, Alstrom, Usher) au unele elemente fenotipice comune: chiști renali, retinită pigmentară, obezitate, polidactilie etc.

Cert este că *biologia modulelor sau rețelelor* (funcționale sau regulatorii) va permite înțelegerea profundă a mecanismelor bolilor umane, dezvoltarea unor markeri performanți de diagnostic și prognostic al bolilor, precum și a unor noi tipuri de medicamente.

F. Ereditatea poligenică (multifactorială)

Numeroase caractere normale și anormale (calitative sau cantitative) sunt prezente la mai mulți indivizi dintr-o familie, cu toate că ele nu sunt determinate monogenic (tabelul 6.10). *Agregarea familială* poate fi explicată prin faptul că membrii aceleiași familii au *un număr mai mare de gene în comun*. Dar aceasta nu este singura explicație a unor trăsături comune într-o familie. Nu trebuie uitat că membrii unei familii trăiesc în aceleași condiții de mediu socioeconomic și cultural și nici de posibilitatea ca, uneori, aceeași boală să apară din întâmplare la mai multe persoane din aceeași familie. Totuși, majoritatea caracterelor familiale non-mendeliene sunt determinate de acțiunea combinată a unor factori genetici, reprezentați de mai multe variante alelice în loci (gene) diferiți (poligenie), și a unor factori de mediu. Deci, *ereditatea lor este complexă, multifactorială*.

Atunci când variația unui caracter normal sau, mai ales, o boală se găsește la mai mulți membri ai unei familii, specialiștii în epidemiologie genetică trebuie să stabilească dacă această agregare familială este determinată de factori genetici, să evalueze contribuția lor și, în final, să identifice genele implicate în aceste boli multifactoriale.

I. Stabilirea naturii genetice a unui caracter familial non-mendelian

Stabilirea naturii genetice a unui caracter familial non-mendelian, care ar putea fi un caracter multifactorial, se realizează în principal prin trei metode: determinarea și măsurarea agregării familiale, studiul gemenilor și studiile de adopție.

I.1. Măsurarea agregării familiale

Cea mai directă și simplă metodă pentru evidențierea unui posibil determinism genetic al unui caracter complex/multifactorial este identificarea unei agregări familiale, cu alte cuvinte prezența acestuia la mai mulți membri ai familiei. Reamintim însă că această agregare poate fi determinată și de factori negenetici sau, pur și simplu, de întâmplare. Prezența caracterului la două persoane înrudite se numește *concordanță*, iar absența lui la una din cele două rude *discordanță*.

Gradul de agregare familială poate fi măsurat prin rata riscului relativ, exprimat prin litera grecească lambda (λ) sau raportul dintre prevalența bolii la

Tabelul 6.10. Caractere multifactoriale normale și anormale

Caractere normale	Caractere anormale
- culoarea pielii și a părului	- despicăturile labio-palatine
- culoarea ochilor	- defectele de tub neural
- înălțimea	- malformațiile congenitale de cord
- dermatoglifyele	- luxația congenitală de șold
- coeficientul de inteligență	- schizofrenia
- habitusul	- boala coronariană
- fizionomia feței	- diabetul zaharat
- personalitatea individului	- cancerul de sân, cancerul de colon etc.

rudele unei persoane afectate (proband) și prevalența bolii în populația generală. Cu cât λ_r este mai mare, cu atât agregarea familială este mai pronunțată (tabelul 6.11). O rată $\lambda_r = 1$ indică faptul că persoana înrudită nu are un risc mai mare decât orice individ din populația generală de a dezvolta boala. Este firesc ca incidența unei boli multifactoriale și rata riscului relativ (λ_r) să fie concordantă cu gradul de rudenie (tabelul 6.12), scăzând de la rudele de gradul I (cu $\frac{1}{2}$ alele în comun) până la rudele de gradul III (cu $\frac{1}{8}$ alele în comun).

Tabelul 6.11. Rata de risc relativ (λ_r) pentru rudele probanzilor cu unele boli familiale și ereditate multifactorială
(adaptat după Nussbaum, Melnick și Willard, 2016)

Boala	Gradul de înrudire	λ_r
Autism	Gemeni monoziigoți	2.000
	Frați	150
Diabet zaharat tip I	Gemeni monoziigoți	80
	Frați	12
Psihoză maniaco-depresivă	Gemeni monoziigoți	60
	Frați	7
Schizofrenie	Gemeni monoziigoți	48
	Frați	12

Tabelul 6.12. Riscul familial în schizofrenie
(modificat după Stachur și Reed, 1999)

Grad de rudenie	Incidență	λ_r
Copii	12,31 %	13,4
Fratric	8,51 %	10,6
Nepoți, nepoate	2,81 %	3,5
Veri primari	2,91 %	3,6
Unchi, mătuși	2,01 %	2,5

O altă metodă de evaluare a agregării familiale este reprezentată de studiile caz-control, în care pacienții cu boală (*cazurile*) sunt comparați (istoric familial, expuneri la factori de mediu, ocupație, poziție geografică, paritate etc.) cu indivizi fără boală (*control*) (de exemplu, soțiile ce trăiesc în același mediu). Pentru a determina o posibilă contribuție genetică la agregarea familială a bolii, se compară frecvența bolii în familiile cazurilor cu frecvența ei la rudele lotului-control. Studiile caz-control sunt dificile și pasibile de multiple erori de recenziere, de alegere a loturilor etc.

1.2. Studiul gemenilor

Pentru evaluarea rolului eredității și mediului la om, gemenii sunt subiecți ideali, adevărate „experimente naturale”.

Gemenii monoziigoți (MZ) provin prin clivajul timpuriu în embriogeneză (în primele 14 zile după concepție³³) a unui singur zigot. Ei vor avea întotdeauna același sex și vor fi identici din punct de vedere genetic, excepțiind posibilele mutații somatice postzigotice (mai frecvente în dezvoltarea celulelor sistemului imunitar, numărul moleculelor de ADN mitocondrial sau modelul de inactivare a cromozomului X (dacă sunt de sex feminin)). **Gemenii dizigoți (DZ)** se dezvoltă din două ovule diferite, fiecare dintre ele fertilizate de către un alt spermatozoid; au același sex sau sexe diferite (în proporții egale) și, din punct de vedere genetic, sunt la fel ca frații obișnuiți, având numai jumătate din alelele lor identice (de aceea se mai numesc și *gemeni fraterni*). Frecvența nașterilor gemelare variază între 0,5 și 2%. În general se apreciază că 1/3 dintre toți gemenii sunt MZ, iar 2/3 sunt DZ, din care 1/2 sunt de același sex, iar 1/2 sunt de sex diferit.

Diagnosticul gemelării este necesar numai pentru gemenii de același sex. Pentru a stabili tipul de gemelitate se evaluează: aspectul plăcetei, numărul membranelor amniotice și corionice, morfologia corpului, dermatoglifyele, markerii serologici și, cel mai sigur, markerii ADN polimorfici. Toți gemenii dizigoți au doi saci amniotici și doi saci corionici (ei pot fuziona secundar, dar circulația flocăci părți a plăcetei rămâne separată). Natura membranelor fetale la gemenii MZ depinde de momentul separării. La 75% din MZ există un singur amnios și un singur corion; restul de 25% au două membrane corionice și nu pot fi deosebiți de gemenii DZ. În acest caz diagnosticul de gemelitate este pus pe baza identificării unor markeri serologici și ADN identici (MZ) sau diferiți (DZ).

Gemenii dizigoți (DZ) permit măsurarea concordanței unei boli la doi indivizi înrudiți, care crește și *trăiesc în același mediu*, dar care sunt diferiți din punct de vedere genetic, proporția de alele comune fiind de 50%. Gemenii monoziigoți (MZ) au *genotip identice* și pot crește și trăi împreună sau separați. Dacă vor trăi în condiții de mediu diferite, acestea vor fi responsabile de diferențele observate în apariția bolilor în cursul vieții lor.

Studiile gemenilor sunt adesea folosite pentru a deosebi caracterele multifactoriale de cele monogenice sau de cele cauzate de factori negenetici.

- Gemenii MZ, cu genotipuri identice, vor fi 100% concordanți pentru transmiterea bolilor monogenice.
- Gemenii DZ vor avea o concordanță de 50% pentru trăsăturile dominante monogenice și de 25% pentru cele recesive.
- O concordanță sub 100% la gemenii MZ este un argument că factorii negenetici au un rol în producerea bolii și că avem de-a face mai degrabă cu un caracter multifactorial.

33. O diviziune târziu foarte târziu, după a 14-a zi de la concepție poate da naștere la gemeni uniți (care apar cu o frecvență de 1/50.000 de sarcini) cum sunt *siamesii*, uniți astăzi în memoria celebrilor Chung și Eng, născuți în 1811 în Thailanda (*Siow*) și uniți prin abdomenul comun.

- Cu cât procentul de concordanță la MZ este mai mare decât la DZ, cu atât bolile multifactoriale au o componentă genetică mai pronunțată (tabelul 6.13).

Tabelul 6.13. Concordanța unor trăsături între gemenii monoziگوți și dizigoți
(după Emery și Rimoin, 1997)

Caracter	Procentul de concordanță (prezența bolii la ambii gemeni)	
	MZ	DZ
Diabet zaharat tip I insulino-inde-	100	10
pendent		
Înălțimea	95	52
Numărul creștelor digitale	95	49
Coeficientul de inteligență (IQ)	90	60
Psoriazis	72	15
Epilepsia idiopatică	70	6
Psihoza manico-depresivă	67	5
Retard mintal cu IQ < 50	60	3
Schizofrenia	53	15
Diabet zaharat tip I insulino-depend-	50	5
ent		
Astmal bronșic	47	24
Luxația congenitală de șold	40	3
Despicătura labio-palatinală	38	8
Artrita reumatoidă	34	7
Picioara strâmb congenital	33	3
Hipertensiunea arterială	25	7
Stenoza pilorică	15	2
Cancerul cu accenși localizare	7	3
Spina bifida	6	3

Limitele studiilor gemenilor. Studiul gemenilor a adus puține contribuții majore în genetica umană. Există însă nu numai limite numerice (puține cupluri disponibile), ci și științifice. Astfel, gemenii MZ nu au exact aceeași expresie a genelor, cu toate că ei au genotipul identic: de exemplu, inactivarea întâmplătoare a cromozomilor X, după clivarea unui zigot în doi gemeni monoziگوți feminini, produce diferențe semnificative în expresia alelelor genelor de pe cromozomul X, în diferite țesuturi. Apoi, expunerea la factorii de mediu nu este întotdeauna identică pentru gemeni, mai ales la vârsta de adult, odată cu părăsirea căminului copilăriei. Mai mult, chiar și intrauterin, mediul nu este absolut identic, putând determina modificări epigenetice diferite.

1.3. Studiile de adopție

Studiul copiilor adoptați este probabil cea mai bună metodă pentru estimarea contribuției factorilor genetici în determinismul bolilor multifactoriale. Studiul constă în compararea ratei îmbolnăvirii la copiii adoptați ai

căror părinți biologici sunt afectați cu rata de îmbolnăvire la copiii adoptați ai căror părinți biologici sunt neafectați. De exemplu, copiii adoptați ai unor părinți schizofrenici fac și ei boala în proporție de 8-10%, în timp ce copiii adoptați ai unor părinți neafectați dezvoltă boala numai în proporție de 1%, la fel ca și în populația generală. Dificultățile studiilor de adopție sunt reprezentate de lipsa frecventă a informațiilor despre familia biologică, combinată cu plasamentul selectiv al copiilor adoptați.

De subliniat că atât studiul gemenilor, cât și studiul adopțiilor sunt metode limitate care nu pot, prin ele însele, aduce argumente decisive în ceea ce privește rolul genelor în determinismul trăsăturilor multifactoriale și nici nu pot identifica genele specifice ale bolii. Aceste studii servesc numai ca indicii preliminare privind rolul componentelor genetice în producerea bolii.

1.4. Eritabilitatea

O idee fundamentală în genetica caracterelor complexe este că variabilitatea interindividuală a unui caracter fenotipic poate fi determinată de variabilitatea genetică și de variabilitatea ne genetică: $VF = VG + VM$.

Pentru a măsura cota de participare a eredității la determinarea variabilității unui caracter s-a introdus conceptul teoretic de eritabilitate (simbolizată prin h^2 de la *heritability*) definită ca fiind proporția din variația fenotipică (VF) totală a unui caracter complex produsă de variația genetică (alele diferite, în loci diferiți) (VG): $h^2 = VG/VF$. Eritabilitatea se determină prin corelația dintre măsurătorile unui caracter cantitativ/prezența unei boli printre rude cu un grad cunoscut de înrudire (părinți – copii, frate – frate, gemeni MZ și DZ) sau raportul dintre incidența bolii la rudele de gradul întâi al unui bolnav și incidența bolii la rudele de gradul întâi ale unei persoane sănătoase.

În studiile pe gemeni eritabilitatea se determină prin calcularea ratelor de concordanță la gemenii MZ și DZ după formula:

$$h^2 = \frac{\text{concordanța la MZ} - \text{concordanța la DZ}}{1 - \text{concordanța la DZ}}$$

Valoarea h^2 variază între 0 – dacă genele nu contribuie la variația fenotipică totală a caracterului – și 1, dacă genele sunt responsabile în totalitate de determinismul aceluși caracter. Deci cu cât contribuția factorilor genetici la realizarea caracterului respectiv este mai mare, cu atât eritabilitatea este mai mare (tabel 6.14). Acest concept teoretic este doar o măsură globală a intervenției factorilor ereditari care însă nu dă informații privind numărul de gene implicate sau mecanismul lor de acțiune.

Tabelul 6.14.

Boală	Frecvență %	h^2
Schizofrenie	1,0	85
Astmi bronșic	4,0	80
Despicături labiale+palatine	0,1	76
Stenoză pilorică	0,3	75
Spondilită anchilozantă	0,2	70
Picior strâmb congenital	0,1	68
Boală coronariană	3,0	65
Hipertensiune arterială	5,0	62
Luxație congenitală de șold	0,1	60
Anencefalie și spina bifida	0,3	60
Ulcer peptic	4,0	37
Boală congenitală de cord	0,5	35

2. Teoriile care explică determinismul genetic al caracterelor multifactoriale

2.1. Distribuția continuă (normală sau gaussiană) a caracterelor poligenice cantitative

Orice caracter fiziologic care poate fi măsurat (talie, greutatea, perimetrul cranian, tensiunea arterială, colesterolul seric, inteligența) este un caracter cantitativ. Ereditatea caracterelor cantitative este distinctă de ereditatea monogenică a caracterelor calitative, dar poate fi descrisă în termeni mendelieni, dacă se acceptă teoria lui Fisher (1918) a eredității poligenice. Potrivit acestei teorii:

- un caracter cantitativ este determinat de acțiunea simultană a mai multor gene nealele (loci);

- genele au efecte cantitative, mici și aditive/cumulative (figura 6.31 a) (spre deosebire de ereditatea monogenică în care o genă are un efect important și calitativ);
- genele acționează independent unele de altele, între ele nu există relații de dominanță și recesivitate;
- caracterele cantitative poligenice prezintă în populație o distribuție normală, continuă, de tip gaussian (în formă de clopot) (figura 6.31 b.), spre deosebire de caracterele monogenice a căror distribuție în populație este totdeauna discontinuă;
- expresia fenotipică a caracterelor poligenice poate fi influențată de factorii de mediu;
- deoarece rudele au gene alele în comun, mărimea corelației este dependentă de gradul de rudenie.

Folosirea conceptului de distribuție normală/continuă a unor caractere morfo-fiziologice cantitative este fundamentală pentru medicina clinică, deoarece permite stabilirea unor standarde normale (de vârstă, sex) pentru caracter și identificarea, prin comparație, a unor valori anormale. Astfel, se conturează un grup de boli multifactoriale definite clinic cantitativ, care sunt de fapt valori extreme (± 2 DS) ale distribuției continue a unui caracter normal (figura 6.31 b): hipertensiunea, obezitatea, unele forme de retard mental, hipertensiunea arterială esențială. Așa cum vom vedea ulterior (capitolul 14), cercetările recente prin studii de asociere la nivelul întregului genom au confirmat acest model și au reușit „să reconcilieze” disputa dintre „mendeliști”, care studiau caracterele calitative transmise monogenic și „biometricieni” care studiau caracterele cantitative, poligenice și cu distribuție continuă.

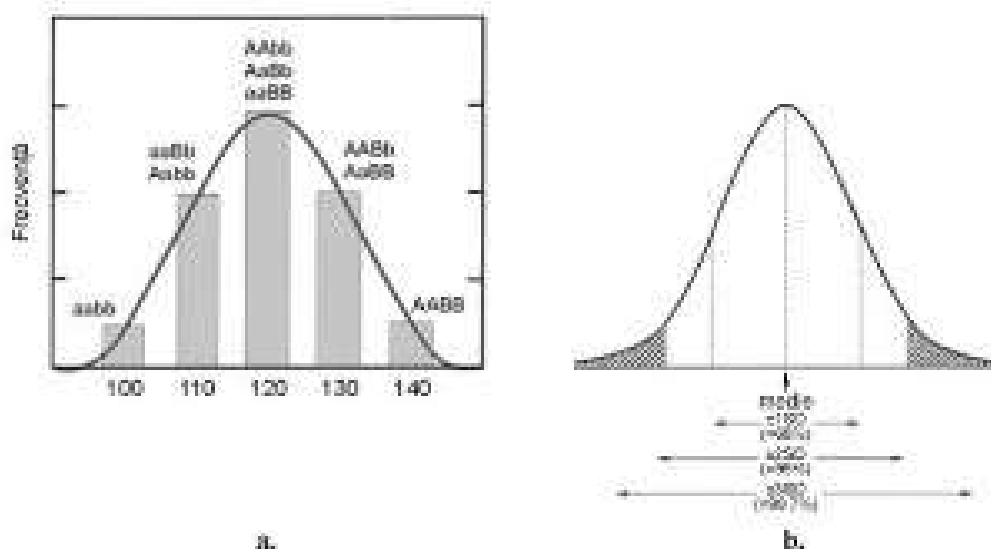


Figura 6.31. Distribuția continuă (normală sau gaussiană)

(modificat după Gelbster *et al.*, 1998.

- a) Distribuția presiunii arteriale sistolice, presupunând că este determinată de doi loci (A și B), cu două alele (A și a; B și b); alele A și B produc creșterea cu 10 mm Hg deasupra nivelului bazal de 100 mm Hg iar alele a și b au efect zero.
 b) Curbele de distribuție se caracterizează prin doi parametri: media (ce determină înălțimea curbei) și depărtarea față de medie sau deviația standard (DS); circa 68%, 95% și 99,7% din observații se încadrează în media \pm una, respectiv două sau trei DS.

2.2. Distribuția continuă cu prag a caracterelor poligenice calitative

În genetica medicală, multe malformații congenitale izolate și boli comune ale adultului au o distribuție familială, fără a prezenta un model de transmitere monogenică. De aceea, firesc, s-a presupus că ele sunt poligenice, multifactoriale, dar – spre deosebire de caracterele cantitative care au o distribuție continuă în populație – ele prezintă o distribuție discontinuă (fiind prezente sau absente la o persoană dată, întocmai precum caracterele monogenice).

Pentru a explica producerea acestor caractere multifactoriale discontinue, Falconer (1971) a extins teoria poligenică, în așa numitul model al susceptibilității cu prag (figura 6.32). Acesta presupune că toți factorii, genetici sau de mediu, care influențează producerea unei afecțiuni multifactoriale, formează o singură entitate, numită susceptibilitate. În acest concept, susceptibilitatea poligenică este reprezentată de un set de variante ADN multiple, care au o distribuție continuă și care sunt asociate cu o anumită boală; un astfel de set reunește efectele mici ale fiecărei variante ADN. Susceptibilitatea genetică este variabilă de la o persoană la alta și are o distribuție normală (gaussiană) atât în populația generală, cât și la rudele individului afectat. Curba de distribuție prezintă, însă, un prag dincolo de care indivizii au mai multe alele de risc și, deci, o predispoziție mai mare de boală. Boala apare atunci când o persoană cu un număr important de alele de risc (depășește deci pragul de risc) se expune unor condiții defavorabile de mediu, care transformă predispoziția genetică în boală. Sub acest prag, individul este aparent normal; peste prag el poate fi afectat.

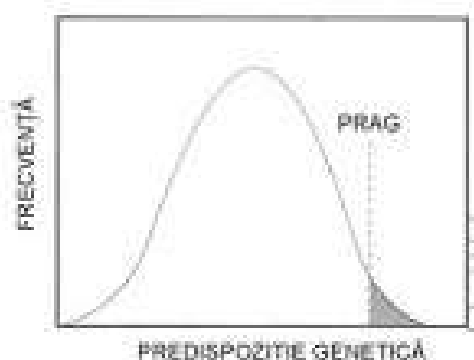


Figura 6.32. Modelul eredității multifactoriale cu prag

Atingerea și depășirea pragului de risc depinde de numărul de alele de risc pe care o persoană le moștenește de la ambii părinți. Acest fapt determină o serie de caracteristici ale bolilor multifactoriale.

- *Boala are frecvent un caracter familial:* cu cât afecțiunea este mai rară în populația generală, cu atât boala este mai frecventă printre rude (de exemplu,

despicăturile labiale, cu o frecvență în populația generală de 2/1.000, au o frecvență de 3% printre rudele de gradul I, în timp ce despicăturile palatine cu o frecvență de 1/1.000 în populația generală, au o frecvență de 5% printre rudele de gradul I).

- *Indivizii afectați se găsesc dincolo de pragul distribuției* în populație a susceptibilității determinate genetic, dar poziția lor exactă nu poate fi definită; de aceea, pentru cele mai multe boli multifactoriale s-a stabilit un *risc empiric*, bazat pe analiza unui număr mare de familii în care apare un bolnav (contrar bolilor mendeliene în care riscul este determinat de modelul specific de transmitere ereditară, AD sau AR sau LX).
- *Părinții bolnavului pot fi sănătoși sau unul dintre ei poate fi bolnav.*
- *Un bolnav are un risc mai mare de a avea copii afectați comparativ cu persoanele din populația generală.*
- *Rudele de gradul I ale bolnavului (frați, copii) au un risc mai mare de boală, comparativ cu populația generală; riscul scade însă odată cu scăderea gradului de rudenie (figura 6.33);*
- *Riscul de îmbolnăvire diferă de la o familie la alta, în funcție de numărul de alele de risc (spre deosebire de transmiterea monogenică în care riscul este constant); în plus, el poate fi diferit în populații diferite datorită faptului că frecvențele alelelor implicate, precum și ale factorilor de mediu, sunt diferite. De exemplu, riscul empiric pentru defectele de tub neural în SUA este de 2-3%, în timp ce în populația britanică este de 5%.*

Aceste caracteristici sunt utile pentru stabilirea naturii multifactoriale a unor boli în care factorii genetici multipli determină o predispoziție la boală, iar mediul este cel care transformă vulnerabilitatea în boală. În practică, diagnosticul de ereditate multifactorială este un diagnostic de excludere. Trăsăturile clinice ale unei boli multifactoriale nu se deosebesc, de obicei, de trăsăturile similare produse de o altă cauză. De exemplu, despicătura labiopalatină izolată este, obișnuit, multifactorială. Dar sunt peste 200 de afecțiuni în care despicătura labiopalatină este doar o manifestare în cadrul unui sindrom plurimalformativ specific. Multe dintre aceste afecțiuni sunt consecința unor anomalii cromozomiale, altele ale unor boli monogenice, iar altele ale unor factori de mediu teratogeni. De aceea, uneori, este dificil de a distinge o boală poligenică de una monogenică cu penetranță redusă sau cu expresivitate variabilă.

Deoarece factorii de risc sunt diferiți pentru diferite boli multifactoriale, riscul empiric de recurență este și el specific fiecărei boli în parte, fiind dependent și de frecvența bolii în populație (vezi capitolul 14). Riscul de recurență pentru rudele de