DOCUMENTOS · 11/87

Prevención de las deficiencias de etiología genética

Unidad Estructural de
Investigación de Genética
Humana del
Centro de Investigaciones
Biológicas (C.S.I.C.).

REAL PATRONATO DE PREVENCION
Y DE ATENCION A PERSONAS
CON MINUSVALIA

PREVENCION DE LAS DEFICIENCIAS DE ETIOLOGIA GENETICA

Memoria de la labor de investigación sobre prevención de las deficiencias desarrollada por la Unidad Estructural de Investigación (U.E.I.) de Genética Humana (Jefe de la Unidad: Dr. José Antonio Abrisqueta) del Centro de Investigaciones Biológicas (C.I.B.) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (C.S.I.C.) en el período 1966-1986, destacando en especial las investigaciones llevadas a cabo durante los últimos cuatro años.

Premio "Reina Sofía" de Investigación sobre Prevención de la Subnormalidad 1986.

Relación de personas de la Unidad de Genética Humana que han colaborado en los Proyectos y Trabajos de investigación que figuran en esta Memoria:

Personal Investigador

Dr. José Antonio Abrisqueta Zarrabe, Jefe de la Unidad
Dra. Amalia Pérez Castillo
Dra. María Angeles Martín Lucas
Dra. María Luisa de Torres Perezhidalgo
Dr. Vitalino Aller Racimo
Dra. María Angeles Sánchez Ferrer

Personal Ayudante

María Amparo Cerrajero Hernández
Dolores Pimentel Ibáñez
María Teresa Zorita González

PREVENCION DE LAS DEFICIENCIAS DE ETIOLOGIA GENETICA

. AUTORES: Unidad Estructural de Investigación de Genética Humana del Centro de Investigaciones Biológicas del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

. DOCUMENTOS 11/87

. Memoria de la labor de investigación galardonada con el Premio "REINA SOFIA" 1986, de investigación sobre prevención de la subnormalidad.

. EDITA: Secretaría Ejecutiva del Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalía.

. CONFECCION Y DISTRIBUCION: SIIS. Centro de documentación e información. Concertado con el Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalía.

. IMPRIME: Artegraf

. Primera edición: Diciembre 1987, 1.000 ejemplares

. Diseño cubierta:Javier González Solas

. NIPO: 008-87-007-6

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todos los Hospitales, Residencias Sanitarias, Centros de Educación Especial y de Atención a Deficientes, Clínicas y Sanatorios, Centros de Orientación o Planificación Familiar y Consultas Médicas, que han colaborado con nosotros, sin cuya contribución no hubiera podido realizarse este trabajo.

Igualmente, deseamos manifestar nuestro reconocimiento a todas las Instituciones, que con su financiación han apoyado nuestra investigación y han posibilitado el desarrollo de las líneas de trabajo que se resumen en esta Memoria: Fundación Juan March, SEREM, FNAS, Dirección General de Salud Pública, INSALUD, CAICYT y CSIC.

Finalmente, queremos expresar nuestro más profundo agradecimiento a los propios enfermos, a los deficientes, a sus familias, a las parejas de alto riesgo, que son los auténticos protagonistas de nuestro estudio. A ellos hemos dedicado y seguimos dedicando lo mejor de nuestra actividad científica con el propósito de conseguir una prevención de las deficiencias progresivamente más eficaz.

INDICE

1 - Introducción 9

2 - Antecedentes: Resultados más significativos de nuestras primeras investigaciones (1966-1981) 11

3 - Investigaciones llevadas a cabo durante los últimos cuatro años (1982-1986) 19

3.1 Muestra analizada y técnicas de estudio empleadas 19

31.1 Muestras de población estudiadas 19

31.2 Técnicas de estudio 21

- Técnicas de cultivo y tinción convencional 21

- Técnica de bandas QFQ 21

- Técnica de bandas CBG 22

- Técnica de bandas GTG 22

- Técnica de bandas THA 22

- Técnica de bandas Ag-NOR 23

- Criterios de valoración de los polimorfismos cromosómicos 23

A) Valoración cualitativa 24

. Heteromorfismos de los cromosomas acrocéntricos (Grupos D y G) 24

. Heteromorfismo de posición de bandas C de los cromosomas 1, 9 y 16 y variantes del resto de los autosomas 25

B) Valoración cuantitativa 25

. Modelo de espiralización 26

. Medición de las bandas C 28

. Criterios cuantitativos para evaluar

los heteromorfismos de tamaño de bandas C de los cromosomas 1,9,16 e Y 31

. Valoración de la longitud total del cromosoma Y 31

. Sistema de medida 32

. Criterios de evaluación de los heteromorfismos de longitud del cromosoma Y 33

- Técnica de estudio de la meiosis masculina 33

- Análisis dermatoglífico 34

- Otras técnicas 35

3.2 Exposición y comentario de los resultados 37

32.1 Síndrome de Down 37

321.1 Análisis cromosómico y asesoramiento genético en una muestra de población 37

321.2 Estudio de la no-disyunción en la trisomía 21 . 45

321.3 Mongolismo en mosaico debido a una translocación en tandem 53

32.2 Polimorfismo cromosómico 59

322.1 Variantes cromosómicas en parejas de alto riesgo 61

322.2 Heteromorfismo cromosómico en población normal. 76

3222.1 Parejas con descendencia normal 77

3222.2 Muestra de neonatos sanos 91

322.3 Regiones organizadoras del nucléolo (NORs): Incidencia en el proceso meiótico 99

32.3 Estudio citogenético de la meiosis masculina 115

323.1 Prenotandos 115

323.2 Procesos básicos de la meiosis 117

- Apareamiento cromosómico 117

- Recombinación génica 118

- Segregación cromosómica 121

323.3 Alteraciones en la meiosis 135

- Factores genéticos 135

- Causas ambientales 138

32.4 Cromosomas sexuales 152

324.1 Trastornos mentales y desviación de la conducta 152

- Población masculina 155

. Síndrome de Klinefelter y doble Y ... 155

. Variante Yq+ 156

- Población femenina 157

324.2 Trastornos de la diferenciación gonadal y antígeno H-Y 162

324.3 Cromosoma Y satelizado 169

32.5 Otros casos de interés 176

- Translocación 1q/4p y Microcefalia 178

- Deleción de la banda 13q14 en una niña con Retinoblastoma 180

- Posible origen teratogénico de un mosaicismo: 45,X/46,X,del(Y)(cen→q12:) 182

- Trisomía 13 parcial debida a una translocación materna t(7;13)(p22;q14) 184

4 - Prevención genética y sociedad 197

5 - Bibliografía 203

5.1 Antecedentes: 1966-1981 203

5.2 Etapa actual: 1982-1986 215

1.- INTRODUCCION

Desde comienzos de la década de los años 60 el Grupo de Genética Humana del CSIC, de Madrid, ha desarrollado su labor investigadora en torno a problemas relacionados con la herencia humana. Ha sido una constante dentro de las líneas de investigación desarrolladas por esta Unidad, el tema de la subnormalidad, unido al de las malformaciones congénitas, contemplados ambos desde una vertiente preventiva. En realidad, hemos entendido por *subnormalidad* no sólo la deficiencia mental propiamente dicha, tal como lo define la O.M.S. (1978), sino también cualquier tipo de minusvalía que incapacite al individuo total o parcialmente para alguna de sus funciones y cuya etiología, en nuestro caso, sea de tipo genético.

Nuestras investigaciones han abordado esta subnormalidad y sus posibles causas genéticas en diferentes frentes y desde distintos ángulos, aunque sin perder de vista la perspectiva de su totalidad. Se ha dedicado, sin embargo, una atención preferencial a su dimensión citogenética, tratando de perfilar con exactitud los segmentos cromosómicos involucrados en una afección y examinando el origen de las cromosomopatías detectadas, así como los mecanismos meióticos que las generan. El asesoramiento genético de tipo prospectivo ha sido la forma concreta de ejercer la acción preventiva de tipo primario.

Dentro de esta panorámica de la trayectoria científica desarrollada por la U.E.I. de Genética Humana, en materia de prevención de las deficiencias, trataremos, en primer lugar, de ofrecer una síntesis comentada de los antecedentes de nuestras líneas de investigación, hasta el año 1982, puestos de manifiesto por la relación de publicaciones, tanto internacionales como nacionales. Ese periodo constituye la premisa o el soporte científico de los trabajos de investigación

sobre temas de prevención, subnormalidad o malformaciones congénitas, llevados a cabo durante estos últimos cuatro años, que serán comentados en la presente Memoria con mayor profusión y detalle.

En esa relación de publicaciones de la Unidad de Genética Humana, se incluirán trabajos publicados en Revistas científicas internacionales y nacionales, Colaboraciones en libros o monografías de tipo técnico, así como Resúmenes de ponencias o comunicaciones presentadas a Congresos internacionales o nacionales de la especialidad.

En la exposición de la labor desarrollada, se presentarán igualmente los principales resultados obtenidos en los diferentes proyectos de investigación sobre prevención de la subnormalidad realizados por este Grupo de Trabajo durante los últimos cuatro años y financiados casi en su totalidad por distintas Instituciones del Estado, y que han sido recogidos en varios Informes y Memorias anuales.

Por último, las citas bibliográficas se insertarán en el texto con números arábigos, los cuales remitirán a la relación de publicaciones que se encuentra al final de la Memoria. En esa relación se incluyen solamente los trabajos realizados por el Grupo. El resto de las citas ha sido recogido en dichos trabajos.

2.- ANTECEDENTES: Resultados más significativos de nuestras primeras investigaciones (1966-1981)

En el primer lustro de los años 60 se iniciaron los primeros trabajos sobre Genética Humana dentro de nuestra Unidad, particularmente en el ámbito de la Citogenética Humana. Nuestra preocupación inicial como era lógico, fué poner a punto las diferentes técnicas de estudios, para poder analizar citogenéticamente a los pacientes afectos de deficiencia mental o de alguna malformación congénita. La técnica de microcultivo de linfocitos que publicamos en 1966 (1) tuvo una amplia repercusión más allá de nuestras fronteras, hasta el punto que fué utilizada, como técnica habitual, en el Servicio de Genética Médica del Hospital de Pediatría del Centro Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social (S. Armendares, 1968) (42).

Por aquel entonces, publicamos una relación inicial de casos con desviaciones fenotípicas, analizados cromosómicamente, entre otros, el síndrome de Down (2), y presentamos los resultados de nuestras primeras experiencias investigadoras en diferentes Congresos Internacionales de Genética (3,4,6,79). Al mismo tiempo, preparamos una serie de trabajos sobre la vertiente genética de distintos síndromes, que fueron publicados en años sucesivos (5,49,80,92). En nuestra tarea investigadora hicimos también alguna incursión sobre el campo de los trastornos mentales y desviaciones de conducta, analizando una población de delincuentes criminales (7). Esta línea de trabajo ha adquirido posteriormente un mayor volumen y nos ha permitido obtener unos resultados de indudable interés en orden a una mejor comprensión de la conducta humana.

En la década de los 70, con la aplicación de las nuevas técnicas de bandeo cromosómico, nuestras investigaciones ganaron en

extensión y en profundidad. Las publicaciones de esa época son un exponente de esa realidad. Cabe comentar tres casos de síndrome de Down con trisomía 21 y C.I. inhabitualmente elevado (108), la transmisión de un cromosoma marcador (9qh+) através de tres generaciones, cuyos resultados presentamos en el 4º Congreso Internacional de Genética Humana, celebrado en París, (9) y luego lo publicamos en una revista internacional editada en Francia (13). El polimorfismo cromosómico 16qh+, Ds+ y Dp+, presentado como comunicación en un Congreso de Genética (8), viene a significar el interés de nuestro Grupo, ya desde entonces, en el tema del heteromorfismo de los cromosomas.

Ordenados en el tiempo, figura otra serie de trabajos sobre síndromes ya clásicos de la Citogenética Humana: Trisomía 18 o síndrome de Edwards (43), síndrome de Turner (95,96) y síndrome de Klinefelter (50) o el complemento gonosómico XYY (14). Igualmente, tuvimos oportunidad de abordar otros casos de síndrome de Down por translocación (44) o asociado con el síndrome triplo X en una familia (27), la incidencia de la alteración 5p-, característica del síndrome del "maullido del gato", en una genealogía a su vez portadora de una translocación (5p-;18p+), que fué objeto de comunicación en un Congreso Internacional de Genética (10) y se publicó en una revista internacional especializada, editada en Suiza (16).

Como contribución especial de nuestro Grupo a la Citogenética Humana, quisieramos destacar dos trabajos de esa época, uno sobre la trisomía 8 en mosaico (30), para cuya identificación utilizamos técnicas de vanguardia de citofotometría, y otro sobre nuestra aportación a la configuración definitiva de la trisomía 22 (82), cuya existencia se discutía entre los investigadores y hoy ya se acepta unanimemente, siendo el nuestro uno de los 3 casos admitidos internacional-

mente en la revisión realizada por Schinzel (1981) (97).

Una revisión actualizada sobre los conocimientos existentes en torno a las Autosomopatías, tuvimos oportunidad de presentarla en la Real Academia Nacional de Medicina, en 1976, (17), en la que poniamos especial énfasis sobre las posibilidades que ofrece el asesoramiento genético como acción preventiva. En la misma sesión, presentamos los primeros resultados obtenidos en el estudio citogenético de los procesos abortivos (64), en un intento de aproximación al conocimiento de la incidencia del factor cromosómico en la génesis de los abortos espontáneos.

Por esas mismas fechas, la participación en diferentes reuniones científicas nos brindó la oportunidad de presentar y discutir nuestros resultados sobre diferentes afecciones genéticas y sobre ciertas variantes cromosómicas con posible repercusión sobre la progenie (11,12,15,28,29,31,56,81).

Fieles a nuestro propósito de investigar el origen genético de determinados cuadros malformativos, abordamos durante los años 1972-1977, un estudio sistemático de las malformaciones congénitas y ampliamos nuestro análisis a determinadas sustancias con posible acción teratógena o clastogénica. Esto se cristalizó en dos proyectos de investigación, financiado uno por la CAICYT y el otro por la Fundación Juan March, dentro del Plan Especial de Biología: GENETICA. Esta investigación pluridimensional se desglosó en las siguientes líneas de actuación:

- Examen citogenético de la desviación fenotípica congénita, abarcando neonatos y niños malformados, matrimonios de alto riesgo genético y abortos espontáneos.

- Análisis de los mecanismos o de los factores involucrados

en la génesis de una cromosomopatía, incluyendo el estudio de la meiosis y la valoración de determinados factores exógenos con posible acción teratógena.

Los resultados obtenidos fueron objeto de diferentes publicaciones, bien en monografías (19), bien en Revistas Científicas o en Resúmenes de Comunicaciones a Congresos Internacionales o Nacionales. Así, los datos referentes al análisis de la difenilhidantoina y otras sustancias psicotropas con posible acción clastogénica (46, 47,48), los resultados del examen citogenético de diferentes síndromes malformativos o de ciertas alteraciones cromosómicas estructurales (18,20,32,34,71,83,84,85,86,88) o la información resultante del estudio cromosómico de tejido embrionario procedente de abortos espontáneos (65,66,68,69,73). La frecuencia obtenida de anomalías cromosómicas entre abortos espontáneos precoces fué próxima al 50%.

En esta investigación, algunos de cuyos extremos comentamos someramente, tratamos de analizar también los mecanismos por los que se generan las anomalías cromosómicas, estudiando para ello la dinámica celular y la orientación de los cromosomas mitóticos durante la metafase (67), así como el comportamiento de los cromosomas durante la meiosis (98,99,100,101,102). En este último apartado, fué necesario disponer primero de una metodología precisa, aplicando las técnicas de bandas a los bivalentes paquiténicos, para posibilitar su identificación objetiva y analizar luego los diferentes estadíos del proceso meiótico.

A partir de 1976, nuestras líneas de investigación se centraron fundamentalmente en el tema de la prevención de la subnormalidad mental. Habiamos realizado ya, como se ha comentado, una investigación citogenética de diferentes anomalías congénitas humanas, la

mayoría de ellas asociada a una deficiencia mental más o menos grave. Con ello pudimos reconocer la base cromosómica latente en muchas desviaciones fenotípicas. En base a estas observaciones, el objetivo principal que intentábamos alcanzar en esta nueva investigación era prevenir la aparición de nuevos casos de subnormalidad mental, particularmente de aquellos que presentan una etiología cromosómica. Nuestro propósito más directo, por consiguiente, era evitar la formación de nuevas cromosomopatías, una vez conocida su importancia en la génesis de la deficiencia mental, y de ese modo impedir nuevos casos de deficiencias.

Para alcanzar el objetivo principal propuesto era necesario lograr objetivos parciales, más específicos y concretos. Estos eran dos, fundamentalmente. Uno, el diagnóstico. Estaba basado en el conocimiento de la relación existente entre una determinada anomalía cromosómica y la deficiencia mental. El otro objetivo era el asesoramiento o consejo genético, como parte esencial de una medicina preventiva. En este sentido, se trataba de

- Analizar el riesgo de recurrencia de una alteración cromosómica.

- Reconocer la importancia de ciertos heteromorfismos con vistas a un consejo prospectivo.

- Transmitir los datos a la familia en términos comprensibles y ayudarles a tomar una decisión.

La investigación se llevó a cabo sobre un colectivo de mil probandos, a lo largo de dos etapas sucesivas: 1976-1978 y 1979-1982. Estuvo financiado por la Dirección General de Servicios Sociales através del SEREM y por la Dirección General de Salud Pública con cargo al Fondo Nacional de Asistencia Social. Los resultados de este

plan de investigación se presentaron, en forma de informes semestrales, en la Dirección General de Salud Pública y fueron objeto, así mismo, de Ponencias y Comunicaciones en Congresos y de publicaciones en Revistas o Libros.

En cuanto a nuestra participación en Reuniones Científicas, en la fase inicial del Proyecto, señalamos los siguientes trabajos: Los referentes a complementos cromosómicos de interés (34,35,58,70, 72,87,104) o el que se refiere a la relación dermatoglifos y deficiencia mental (57). Algunos de estos trabajos fueron publicados en Revistas Científicas de la especialidad: 36,37,38,45,75. Una valoración más amplia del tema de la subnormalidad, su dimensión citogenética, los aspectos preventivos, su relación con la conducta, e incluso la posible incidencia de causas exógenas en la génesis de ciertas malformaciones, fué tratada en diferentes publicaciones monográficas (21, 22,25,26,39).

El planteamiento general del Proyecto, el plan de trabajo adoptado y la valoración de los primeros resultados fué objeto de presentación y discusión en diferentes foros internacionales y nacionales. En el III Congreso Iberolatinoamericano para el Estudio Científico del Retraso Mental celebrado en Buenos Aires (1979) presentamos bajo el epigrafe de "Prevención de la subnormalidad de etiología cromosómica", el plan general (23), el análisis de una población de familias de alto riesgo (93), así como el estudio de matrimonios con descendencia normal (51), así como ciertas anomalías cromosómicas menos frecuentes en el retraso mental (40) y la relación de la deficiencia con ciertos rasgos digitopalmares (59). En el VII Congreso Nacional de Genética Humana, celebrado en Madrid (1979), presentamos algunos extremos de la investigación, que estábamos realizando, en 4 comunicaciones

sucesivas (24,41,52,94) en unión con otros trabajos sobre citogenética de los abortos espontáneos (74), trastornos mentales y dermatoglifos (60) y citogenética de las malformaciones congénitas (89). En una muestra estudiada de 110 lactantes malformados, el 28.18% presentaba anomalías en su cariotipo.

Por esa misma época tuvimos oportunidad de presentar nuevos trabajos en torno a la meiosis, con los que intentábamos esclarecer algunos mecanismos potencialmente inductores de cromosomopatías. Citamos, en este sentido, algunas de nuestras aportaciones a diferentes Congresos: El análisis comparativo del cromosoma mitótico y del cromosoma meiótico (103), el estudio de los quiasmas (105,107) y la funcionalidad de los organizadores nucleolares durante la meiosis (106).

En la línea de investigación sobre prevención de la subnormalidad de etiología cromosómica, desarrollada por nuestra Unidad, hemos dedicado, durante estos últimos años, una atención preferencial al tema de los heteromorfismos cromosómicos, tal como fué propuesto a los genéticos de todo el mundo por el V Congreso Internacional de Genética Humana (México, 1976). Estas variantes cromosómicas se visualizan particularmente con las técnicas de bandas Q y bandas C. El análisis de las mismas es susceptible de una valoración cuantitativa y de una valoración cualitativa, siendo importante su conocimiento por la posible influencia de ciertos heteromorfismos en la génesis de aneuploidias o por su relación con determinadas desviaciones fenotípicas. En dos Congresos Nacionales de Genética Humana presentamos algunos de estos resultados. Así, en 1980, la valoración de ciertos heteromorfismos cromosómicos en la ocurrencia del síndrome de Down (76) y en una muestra de neonatos (61) o las características de un cromosoma Y satelizado (53). En 1981, en el Congreso celebrado

en Salamanca, presentamos los resultados obtenidos, referidos a la heterocromatina en el síndrome de Down, bien en el análisis de la distribución de variantes (90) o en la relación entre variantes heteromórficas y origen de la trisomía (77), así como la importancia y significado del heteromorfismo del cromosoma Y en diferentes muestras de población (54,62).

Finalmente, en el VI Congreso Internacional de Genética Humana celebrado en Jerusalem (1981), presentamos unos datos más elaborados sobre heteromorfismos de la heterocromatina constitutiva en parejas con descendencia normal (55), sobre variantes de la banda C en neonatos (63) o variantes heterocromáticas en la trisomía 21 y su relación con los mecanismos de no-disyunción (78,91).

en las que existían abortos espontáneos de repetición, mortinatos y/o malformados o retrasados.

- 106 parejas con descendencia normal, es decir, con dos o más hijos sanos y que no presentaban en su descendencia abortos, malformaciones o retraso mental.

- Población de neonatos normales, integrada por 112 recien nacidos, clínicamente sanos, procedentes de la Maternidad Provincial de Madrid.

El amplio colectivo de individuos analizados en el estudio citogenético de la meiosis masculina, se ha agrupado la muestra en dos poblaciones. Una, considerada como control, que incluía pacientes afectos de epididimitis, hidrocele, varicocele y diferentes alteraciones prostáticas, dado que estas alteraciones se localizan en glándulas anejas o en los conductos deferentes, sin que el tejido testicular propiamente dicho se halle directamente afectado. Otra, denominada patológica,integrada por varones diagnosticados de esterilidad y subdividida en diferentes grupos en base al posible origen de dicha esterilidad: Hipogonadismos hipogonadotropos, criptorquidias y alteraciones del seminograma (azoospermia y oligozoospermia) de etiología desconocida.

Para el estudio de los trastornos mentales y la desviación de conducta, se han utilizado dos poblaciones de internos de Centros Penitenciarios de Madrid. Una, población masculina, integrada por 104 reclusos. Otra, población femenina, formada por 102 reclusos.

En este trabajo, se presentan también otros probandos y familias de probandos, que no quedan incluidos en las muestras antes reseñadas, pero cuyos resultados hemos juzgado de interés desde una dimensión preventiva.

– Técnica de bandas CBG

Se ha aplicado la técnica de bandas C (Summer, 1972) para evidenciar las regiones cromosómicas de heterocromatina constitutiva (cromosomas 1, 9, 16 e Y especialmente).

Durante un tiempo de alrededor de 1 hora (según la antigüedad de la preparación) se sumergen dichas preparaciones en una solución de ClH 0.2 N a temperatura ambiente, tras un lavado se incuban a 50 °C con una solución acuosa de $Ba(OH)_2$ al 5%, durante un tiempo de 5 a 15 minutos. De nuevo se vuelven a lavar con abundante agua destilada y se dejan secar al aire, manteniéndolas posteriormente a 60 °C durante una hora en una disolución salina de 2xSSC (17.538 grs de cloruro sódico y 8.823 grs de citrato sódico en un litro de agua). Por último se tiñen con una solución de Giemsa al 2% en tampón fosfato de pH 6.8, procediendo a montarlas del mismo modo que tras la tinción convencional.

– Técnica de bandas GTG

Para la obtención de bandas G se aplicó la técnica de Seabright (1971) modificada. Las preparaciones se sumergen durante 20 minutos en 2xSSC a 60 °C y después se lavan con agua destilada. Posteriormente se pasan por tripsina durante unos 15 segundos (variándose este tiempo según la antigüedad de la preparación). Después de lavarlas dos veces con PBS se tiñen con Giemsa durante 20 minutos.

– Técnica de bandas THA

Las bandas THA se obtuvieron mediante la técnica de Dutrillaux (1973). Las preparaciones se mantienen de 10 a 30 minutos a

87 °C, en una solución de 3 ml de Giemsa, 3 ml de tampón fosfato a pH 6.7 y 94 ml de agua destilada. A continuación, se decoloran y rehidratan con baños de alcohol de 90 , 70 y 50 y se lavan con abundante agua destilada. Posteriormente, se tiñen durante 20 minutos con una solución de 5 mg de naranja de acridina en 100 ml de tampón fosfato a pH 6.7. Con el mismo tampón se lavan las preparaciones y se montan, observándose al microscopio de fluorescencia.

- Técnica de bandas Ag-NOR

Se usó la técnica de tinción de plata de Bloom y Goodpasture (1976). Sobre los portas se añade aproximadamente 0.5 ml de solución de NO_3Ag al 50% (peso/volumen) se les pone un cubreobjetos y se incuban en una cámara húmeda dentro de una estufa a 55 °C durante 3 a 5 horas. Mirando durante este tiempo al microscopio de contraste de fase para determinar cuando aparece la tinción. En este momento se lava con agua destilada y se tiñen con Giemsa.

- Criterios de valoración de los polimorfismos cromosómicos

Se entiende por polimorfismo cromosómico la ocurrencia de dos o más formas estructurales alternativas, en uno o varios cromosomas, dentro de una población.

Entre los cromosomas heteromórficos se incluyen los cromosomas acrocéntricos, que exhiben una variabilidad morfológica en sus brazos cortos, evidenciable con la tinción convencional.

Por otro lado, mediante las bandas C, se ponen de manifiesto las regiones de heterocromatina constitutiva, que están localizadas en las regiones pericentroméricas de los cromosomas. En los pares 1, 9 y 16 aparece una banda obscura, generalmente localizada en la región proximal de los brazos largos, que exhibe una gran variabilidad de tamaño y con menor frecuencia de posición.

Del mismo modo, el cromosoma Y presenta también una banda C en la porción medio-distal de los brazos largos, cuya variabilidad de tamaño es responsable de la mayor parte de la variación de la longitud total de dicho cromosoma.

En los restantes cromosomas, con bandas C se observa una banda pericentromérica, de mucho menor tamaño que las de los cromosomas anteriormente citados, aunque en algunas ocasiones puede estar considerablemente incrementada.

Esta variación morfológica hace que tengamos que establecer unos criterios, para definir cuando consideramos que un cromosoma es heteromórfico.

En el presente estudio, hemos utilizado criterios de tipo cualitativo y cuantitativo, dependiendo del tipo de heteromorfismo analizado.

A) Valoración cualitativa

Heteromorfismos de los cromosomas acrocéntricos (Grupos D y G)

Hemos considerado que una variante heteromórfica estaba presente en el cariotipo de un individuo, cuando se evidenciaba como tal en todas las metafases analizadas.

Para definir una variante en los cromosomas acrocéntricos, hemos seguido el criterio de Nielsen y Sillensen (1975) según el cual, se consideran variantes Dp+ ó Gp+ y Ds+ ó Gs+, cuando el tamaño de

los brazos cortos (p) ó satélites (s) de estos cromosomas, es aproximadamente el doble que los de los demás cromosomas acrocéntricos.

Se consideran Dp-, Gp- y Ds-, Gs-, cuando están ausentes los brazos cortos y satélites en algún cromosoma del grupo D ó G. Se consideran variantes Dmar ó Gmar, cuando los brazos cortos o satélites se evidencian claramente, pero su tamaño no está suficientemente incrementado para considerarlos tipo D+ ó G+.

Una vez establecido, con estos criterios, que un cromosoma acrocéntrico era heteromórfico, se ha procedido a identificar de que cromosoma se trataba (13, 14, 15, 21 ó 22) por medio de las bandas Q.

Heteromorfismo de posición de bandas C de los cromosomas 1, 9 y 16 y variantes del resto de los autosomas.

Los criterios aplicados fueron cualitativos. Consideramos inversión total (inv T) de la banda C de los cromosomas 1, 9 y 16 cuando dicha zona, se situa completamente en el brazo corto (p) de dichos cromosomas, originándose de este modo, un incremento (+) de la longitud del brazo corto y una disminución (-) del tamaño del brazo largo (q) (p+;q-).

Si al menos un tercio de la banda C de dichos cromosomas, se encuentra situada sobre el brazo corto y el resto sobre el brazo largo, lo consideramos como inversión parcial (inv P).

En cuanto a los restantes autosomas, consideramos que son heteromórficos, cuando la banda C que presentan tiene un tamaño similar a la del cromosoma 16.

B) Valoración cuantitativa

El tamaño de las bandas C del 1, 9, 16 e Y presenta una variabilidad continua, lo que lleva consigo una gran dificultad a

la hora de evaluarla y definir, cuando un cromosoma presenta una banda C de tamaño normal, pequeña o grande.

Si esta definición se hace mediante el análisis visual de las fotografías de bandas C, estará sometida al criterio subjetivo de quien lo realice.

En los casos de variantes de tamaño extremas, serán detectadas independientemente de la opinión personal del observador, pero existirán muchos casos, no tan claros, en que su consideración como variante dependerá del criterio personal de los distintos investigadores.

Por esto, consideramos que es imprescindible clasificar las variantes de tamaño con criterios objetivos, que no dejen lugar a interpretaciones personales y que los hagan reproducibles, lo que es fundamental para poder comparar distintos estudios.

Siguiendo esta idea, hemos aplicado una valoración cuantitativa basada en la medición del tamaño de las bandas C.

Modelo de espiralización.

Antes de proceder a la medición de los cromosomas hay que tener en cuenta, que el tamaño de la región heterocromática varía con el grado de contracción del cromosoma y que en el proceso de espiralización, la heterocromatina se contrae más que la eucromatina (Madan y Bobrow, 1974; Schmiady y Sperling, 1976; Balicek y col., 1977; Siezneva y col., 1977; Friedrich y col., 1982; Martín Sempere, 1982). Por este motivo hay que aplicar un sistema para corregir la variabilidad de tamaño de banda C, causada por los distintos grados de contracción de cada metafase, que no utilice la relación heterocromatina (h)- eucromatina. Así pues, hemos empleado un modelo de corrección de la espiralización, que nos permita obtener longitudes de banda

C esperadas para una contracción media de los cromosomas.

El sistema utilizado se ha basado en el método de correlación lineal de Baliček (1977).

En dicho sistema, se utiliza la longitud del segmento eucromático de los brazos largos del par de cromosomas 1 de un individuo (1q-h), para evaluar el grado de contracción de cada metafase, estableciéndose la existencia de una dependencia lineal, entre la longitud de la heterocromatina constitutiva y la longitud del segmento eucromático de dicho cromosoma. En el siguiente paso se establecen tres intervalos de medidas de eucromatina (1q-h), en los que la longitud de la heterocromatina es constante (coeficientes de regresión no significativos), calculándose los valores medios de la heterocromatina para cada uno de los tres intervalos.

Intervalos de eucromatina	Longitud media de la región heterocromática	DT
17 a 23	14.06	1.37
23.01 a 30.99	16	1.35
31 a 37	18.64	1.92

El grado medio de contracción que se seleccionó, fué el intervalo de 23 a 31 décimas de micra de longitud de 1q-h.

Para obtener medidas de longitud de los segmentos heterocromáticos esperadas para un grado de contracción media, las medidas de longitud de los segmentos de heterocromatina que obtengamos en cada metafase, deben ser corregidos con un factor relativo a la espiralización media.

Por lo tanto, se incrementarán en un 14% las medidas de heterocromatina en aquellas metafases, en las que el tamaño de la región 1q-h esté comprendido entre 17 y 23 décimas de micra. No se

corregirán las medidas de heterocromatina de las metafases, cuyo valor de 1q-h incluidas entre 31 y 37, se disminuirán en un 14% las longitudes de sus segmentos heterocromáticos. No se considerarán las metafases cuya longitud de 1q-h sea mayor de 37 o menor de 17.

En el presente estudio hemos utilizado los factores de corrección aplicables a los intervalos citados, establecidos por nosotros en trabajos anteriores, pues todas las variables de tipo técnico, que podrían afectar al grado de contracción cromosómica, se han mantenido constantes, por haber seguido en nuestro trabajo las mismas técnicas y condiciones experimentales, que las utilizadas en la obtención del modelo de espiralización.

Medición de las bandas C

La medición se realizó usando el método cuantitativo de Baliček (1977). Se midieron un mínimo de 5 metafases teñidas con bandas C de cada individuo. Así, el error máximo de medición será de un 10% con una probabilidad del 95%.

La medición se efectuó proyectando los negativos obtenidos de cada caso con una ampliadora, sobre una pantalla plana, y manteniendo constante una distancia del foco a la pantalla, que nos permitiera expresar la longitud de todas las medidas en décimas de micra (10^{-7} m).

En cada metafase, utilizando una regla de plástico transparente, se han medido las longitudes de la región eucromática de los brazos largos de los 2 cromosomas 1 (1q-h) y de las regiones heterocromáticas (h) de los pares cromosómicos 1, 9, 16 y del cromosoma Y en los varones.

La longitud de la zona 1q-h se ha tomado desde el punto b al c (Figura 6) en cada cromátida. Para evaluar el tamaño de la

zona heterocromática, se ha considerado del punto a al b en cada cromátida. Si los valores obtenidos para las 2 cromátidas eran distintos, se ha calculado el valor medio.

Seguidamente, se ha calculado la longitud media de las regiones 1q-h de los dos cromosomas 1. La medida obtenida se compara con los límites de los intervalos establecidos en el modelo de espiralización, y dependiendo del intervalo en que esté incluido, se decide si hay que aplicar alguna corrección a los valores heterocromáticos, o rechazar la metafase.

Una vez realizadas las correciones necesarias, obtendremos una medida de heterocromatina para cada cromosoma 1', 1'', 9', 9'', 16', 16'' e Y de la metafase.

Posteriormente, compararemos las medidas de heterocromatina de los 2 cromosomas homólogos de cada par, considerándolas distintas, sólo si se diferencian en más de un 10%. En caso contrario, se obtendrá el valor medio de ambos.

Esta discriminación entre homólogos se realizó en cada metafase, y solamente consideramos que 2 cromosomas homólogos tienen distinta longitud de heterocromatina, si esto sucede en más del 50% de las metafases del caso.

Finalmente, se calculó el valor medio de las longitudes de las zonas heterocromáticas para cada cromosoma, a partir de todas las metafases de un individuo, obteniéndose así para cada caso, las medidas de la heterocromatina de los cromosomas 1', 1'', 9', 9'', 16', 16'' y del Y en los varones.

Los resultados así obtenidos, son valores absolutos y se expresaron en unidades de 10^{-7} m.

También se calcularon los valores relativos de lontitud

de la zona heterocromática de un cromosoma, con respecto a la suma de las longitudes de las bandas C de los pares cromosómicos 1, 9 y 16.

Como paso previo a la utilización del sistema de medición descrito, se procedió a constatar su objetividad y reproductibilidad.

Con este fin fueron medidas las mismas metafases de bandas C por dos personas, siguiendo la metodología detallada anteriormente.

En primer lugar, se estimó el número mínimo de metafases que debíamos medir para poder detectar, con un 95% de probabilidad diferencias de un 10% entre las medidas tomadas por los dos observadores.

De esta forma, tras medir un total de 55 metafases, se calcularon los parámetros estadísticos que definen cada una de las variables (1', 1'',9',9'',16',16'' e Y), medidas por cada observador y posteriormente se procedió a su comparación.

Se calcularon los porcentajes de las diferencias entre los dos valores medios de cada variable, con respecto al valor de las mismas, encontrándose que oscilaban entre el 2.85% y el 5.06% (con la excepción del cromosoma 16'' cuya diferencia fué del 11.70%), siendo la media de todos ellos 5,11%.

También se aplicó la t de Student para comparar los valores medios obtenidos para cada variable por las dos personas ($\bar{x}_1$ y $\bar{x}_2$) comparándose que no existían diferencias significativas entre ambos ($p < 0.05$) en todas las variables analizadas, menos en el cromosoma 16''. Para este cromosoma, el valor absoluto de la diferencia entre las medias $\bar{x}_1$ y $\bar{x}_2$ era similar a los obtenidos en las otras variables, pero al ser de menor tamaño su región heterocromática, esta diferencia supone una proporción mayor.

Las escasas diferencias encontradas entre las medidas tomadas por distintas personas, apoyan la validez del método, comprobando su objetividad en la estimación del tamaño de las regiones heterocromáticas de los cromosomas.

Criterios cuantitativos para evaluar los heteromorfismos de bandas C de los cromosomas 1, 9, 16 e Y.

Una vez obtenidos los valores absolutos de las longitudes de las bandas C, hemos procedido a clasificarlas en 5 niveles con el siguiente criterio:

- nivel 1 (tamaño muy pequeño) menor de $\bar{x}$-2SD
- nivel 2 (tamaño pequeño) comprendido entre $\bar{x}$-2SD y $\bar{x}$-SD
- nivel 3 (tamaño normal) comprendido entre $\bar{x}$-SD y $\bar{x}$+SD
- nivel 4 (tamaño grande) comprendido entre $\bar{x}$+SD y $\bar{x}$+2SD
- nivel 5 (tamaño muy grande) mayor que $\bar{x}$+2SD

Para definir 1qh+, 9qh+, 16qh+ e Yqh+, hemos agrupado los niveles "grande" y "muy grande", considerando el nivel 3 intermedio como cromosoma de tamaño normal, y agrupando los niveles "pequeño" y "muy pequeño" definimos 1qh-, 9qh-, 16qh- e Yqh-.

Valoración de la longitud total del cromosoma Y.

De forma complementaria, hemos llevado a cabo el análisis de la longitud total del cromosoma Y, pues dicha variabilidad no sólo es consecuencia de la variación de su banda C, sino que en ella también parece influir, el tamaño de la región eucromática (Schnedl, 1971; Soudek y col., 1973; Brøgger y col., 1977; Verma y col., 1978; Beltran y col., 1979).

Sistema de medida

Este estudio se ha realizado utilizando el método de medida seguido por Cohen y col. (1966) y Nielsen y Friedrich (1972).

Para ello se han obtenido 5 negativos de metafases teñidas con Giemsa de cada individuo, que han sido proyectados por medio de una ampliadora fotográfica sobre una pantalla plana.

Mediante una regla de plástico transparente, en cada metafase se han medido las dos cromátidas del cromosoma Y, desde el extremo del brazo corto al extremo del brazo largo, y los cuatro cromosomas del grupo F(19-20). Estos cromosomas se midieron en diagonal, desde el extremo de una cromátida, hasta el final de la cromátida opuesta.

En cada metafase se ha determinado el índice Y/F, dividiendo el valor medio de las dos cromátidas del cromosoma Y por la media de los cuatro cromosomas F.

Para obtener el índice Y/F de cada individuo, se obtuvo el valor medio de los índices de las 5 metafases analizadas.

Con la obtención de un índice entre el cromosoma Y y ciertos autosomas, reducimos las variaciones de longitud que puede presentar el cromosoma Y, debidas al distinto grado de contracción de las metafases.

La utilización en el presente estudio del índice Y/F, es debido a que es el parámetro de uso más extendido entre los distintos laboratorios, para cuantificar la longitud total del cromosoma Y.

Criterios de evaluación de los heteromorfismos de longitud del cromosoma Y.

Siguiendo el criterio de Nielsen y Friedrich (1972), se definene Yq- los cromosomas Y cuyo índice Y/F sea menor de 0.70, e Yq+ si su índice Y/F es mayor de 1.

Este criterio ha sido adoptado para poder comparar nuestros datos, con los de numerosos estudios publicados que se ajustan al mismo.

Por otro lado, también hemos utilizado el criterio de definición de Yq+ e Yq-, establecido por nosotros para población general española, que considera Yq- si el índice Y/F es menor de 0.70 e Yq+ si el índice Y/F es mayor de 1.09.

Además hemos considerado el rango normal de índice Y/F, establecido por nosotros para varones con descendencia normal, que oscila entre 0.70 y 0.97.

La elaboración estadística de los resultados obtenidos en el presente estudio se llevó a cabo, mediante los siguientes test:

- Ajuste a la normal por cálculo del sesgo y la curtosis
- t de Student para comparación de medias
- Test de Mann-Whitney para comparación de medias de poblaciones no normales
- F máxima para comparación de varianzas
- Test de comparación de proporciones

- Técnica de estudio de la meiosis masculina

El estudio de la meiosis masculina se ha realizado en biopsias testiculares. La biopsia testicular de 2x2x2 mm, realizada

en un Centro hospitalario, se recoge en una solución salina isotónica, solución de Hank´s o suero fisiológico, para su envio al Laboratorio.

Posteriormente, la muestra se divide en dos fragmentos iguales para un tratamiento ulterior y observar todas las fases de la meiosis.

Para el estudio de la profase I hasta paquitena el fragmento testicular se somete a un choque hipotónico con ClK al 0.88 durante 8-10 horas a temperatura ambiente. Seguidamente se procede a una fijación con Metanol:Acído acético (3:1) durante 10-12 horas a temperatura ambiente.

Una vez finalizada la fijación se dilacera el fragmento testicular con ayuda de dos pinzas "Dumon". Con la suspensión resultante se hacen las extensiones.

Para el estudio de diacinesis/metafase I y metafase II, el segundo fragmento testicular se somete a la acción de una solución salina hipotónica de ClK al 0.44% durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego, se procede a dilacerar el material con ayuda de dos pinzas "Dumon". Se centrifuga a 1.500 r.p.m. durante 5 minutos y el sedimento resultante, se fija con Metanol:Acido acético (3:1) durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se centrifuga a 1.500 r.p.m. durante 5 minutos y el sedimento se resuspende en fijador. Con la suspensión resultante se ralizan las extensiones, que posteriormente serán tratadas con diferentes técnicas para la obtención en cada caso, de bandas G, R o las secuenciales Q-C.

- **Análisis Dermatoglífico**

Teniendo en cuenta la importancia de los dibujos o líneas papilares en la identificación de determinadas anomalías cromosómicas,

dado que algunas cromosomopatías presentan unos rasgos patognómicos a nivel de huellas dermopapilares, se ha realizado en algunos colectivos, particularmente entre los internos de Centros Penitenciarios, el análisis dermatoglífico (Dactilograma y Quirograma). Este análisis constituye un complemento del estudio citogenético.

El examen dermatoglífico tiene dos vertientes, una cualitativa y otra cuantitativa. En la población penal, en la que el estudio ha sido netamente cuantitativo, se han analizado principalmente los parámetros:

- valor dactilar total
- Número de crestas a-b
- Indice de las líneas principales
- Angulo atd máximo

Los valores obtenidos para los tres primeros parámetros se han comparado con los correspondientes a una población testigo constituida por 400 personas, 200 varones y 200 mujeres, mientras que la población utilizada como control en el estudio comparativo del ángulo atd máximo, estaba integrada por 206 individuos: 104 varones y 102 mujeres.

Finalmente, se llevó a cabo un estudio comparativo de las distintas muestras de población con respecto a los controles, utilizando el criterio χ^2.

- **Otras técnicas**

En aquellos casos en que fué necesaria la identificación del segmento cromosómico involucrado en pequeñas anomalías, se utilizó el bandeo de alta resolución RBG.

En otras ocasiones, para una exacta individualización

de cromosomas portadores de variantes, se usaron técnicas de bandeo secuenciadas: QFQ → CBG; AgNOR → GTG.

Se empleó la técnica de tinción secuencial DA/DAPI, específica para la región del brazo corto del par 15, en casos de variantes o reordenamientos cromosómicos derivados de cromosomas acrocéntricos.

Cuando una reorganización cromosómica implica al cromosoma X, se utilizó una técnica FPG, con objeto de identificar al cromsoma que replicaba tardíamente.

Otros métodos de estudio más particulares, como es el caso de la tipificación del antígeno H-Y, se comentan en el apartado 32, con motivo de la exposición de los resultados.

Las fórmulas cromosómicas utilizadas para definir tanto las variantes cromosómicas, como las anomalías encontradas, se ajustan a las normas del ISCN (1985).

En cada caso, finalmente, se ha aplicado el análisis estadístico pertinente.

3.2 Exposición y comentario de los resultados

32.1 Síndrome de Down

321.1 Análisis cromosómico y asesoramiento genético en una muestra de población.

Los resultados del análisis citogenético llevado a cabo (n=138) se detallan en la siguiente relación, en la que se especifican las fórmulas cromosómicas encontradas.

56 niños con trisomía 21

47,XY,+21 25

47,XX,+21 25

47,XY,+21,Dp+ 1

48,XY,+21,+mar 1

47,XY,+21,13s+,15p+ 1

47,XY,+21,22s+ 1

46,XY,-14,+t(14q21q) 1

46,XX,-14,+t(14q21q) 1

5 niños con cariotipo normal

46,XY 1

46,XX 4

1 niño con trisomía parcial 4p

46,XY,-17,+der(17),t(4;17)(17pter→17q25::4p14→4pter)

69 padres de niños de las muestras anteriores

46,XY 32

46,XYq+ 1

46,XY,inv(9) 1

46,XX 31

47,XX,+mar 1

45,XX,-14,-21,+t(14q21q) 2

46,XX,t(4;17)(p14;q25) 1

7 familiares de niños con cromosomopatias

45,XY,-14,-21,+t(14q21q) 2

46,XY 4

46,XX 1

Entre los 138 individuos de la muestra analizada, hay un grupo muy reducido de probandos cuyas características no guardan relación con el síndrome de Down (116). Está integrado por 6 niños afectos de retraso mental, cinco de ellos con cariotipo normal y uno con una trisomía parcial para los brazos cortos del cromosoma 4. En el estudio de los padres de este último caso se ha observado que la madre era portadora de una translocación equilibrada (4;17). Se ha realizado, posteriormente, un análisis citogenético a nivel familiar, en colaboración con el Centre d´ Analisis Biologiques de Palma de Mallorca (Dr. R. Calafell), y se han detectado un nuevo portador y tres casos más de trisomía parcial 4p. Ha podido observarse, igualmente, una segregación meiótica preferencial del tipo adyacente 1, como origen de los complementos cromosómicos desequilibrados hallados (147).

De los 56 probandos con trisomía del cromosoma 21, característica del síndrome de Down, 30 son niños (53.5%) y 26 son niñas (46.4%).

La forma más frecuente de presentación del síndrome de Down suele ser por trisomía primaria del par 21. Aproximadamente, el 95% de los casos. En esta muestra, constituye el 96.4%. En cuanto al síndrome de Down por translocación, la forma D/G, más comunmente 14/21, y el tipo G/G, normalmente 21/22, suelen constituir alrededor del 4% de todos los casos de mongolismo. En nuestra población se han detectado dos casos de translocación 14/21, su incidencia, por tanto

ha sido del 3.5%. En ambos casos ha sido la madre la portadora de la translocación.

La trisomía 21 constituye el 10% de todos los deficientes mentales y suele representar una media de una consulta entre 13, un cariotipo sobre 11 y más de la mitad de los cariotipos anormales de una Consulta de Genética.

Hoy se sabe que no todo el cromosoma 21 es responsable por igual del fenotipo Down. Mediante el estudio de casos con deleciones, translocaciones, etc. se ha visto que los principales factores determinantes del síndrome de Down se localizan en la región distal de los brazos largos del cromosoma 21, en la zona 21q22 (Rethoré, 1981). Hemos tenido ocasión de comprobarlo en un caso de síndrome de Down con translocación (X;21), que luego expondremos con más detalle, en el que el segmento translocado del cromosoma 21 afectaba a la parte distal de sus brazos largos (150). Con las bandas de alta resolución (Figura 1) se ha podido precisar aún más la localización del segmento cromosómico responsable del fenotipo Down (ISCN, 1981). Se estima que el gen para la superóxido dismutasa A (SOD-A) está ubicado en la banda 21q22.1 (Jeziorowska y col., 1982), mientras que los principales determinantes del síndrome de Down están localizados más distalmente, en la banda 21q22.2 ó q22.3, o en ambas (Taysi y col., 1982).

La edad materna suele considerarse como un factor importante en la génesis del síndrome de Down por trisomía primaria. En la Figura 2 se representa la distribución de las edades maternas en el nacimiento de los niños con trisomía 21 libre de nuestra muestra. Hasta la edad de 30 años la distribución no se eleva de una manera apreciablemente más rápida que lo que sucede en la población normal.

Después de este punto, el número de todos los nacimientos correspondientes a individuos con síndrome de Down, tras una ligera estabilización, continúa elevándose, casi en forma exponencial, hasta que la edad materna alcanza alrededor de 40-44 años (Smith y Berg, 1978).

Atendiendo a la edad materna se han establecido unos riesgos empíricos para las diferentes edades, en relación al síndrome de Down por trisomía primaria. Mientras que la incidencia es solamente de 1/2000 en la descendencia de madres de 20 años, va aumentando el riesgo gradualmente, siendo alrededor de 1/1000 en madres de 30 años. A la edad de 35 años el riesgo se sitúa en 1/400, a los 40 años se eleva a 1/100, alcanzando en edades superiores a los 45 años riesgos del orden del 8%.

Después del nacimiento de un niño con síndrome de Down por trisomía libre, el riesgo de recurrencia puede cifrarse en un 1% añadido al riesgo específico correspondiente a la edad de la madre (Hook y Cross, 1982).

El heteromorfismo del cromosoma 21, objetivable por diferentes técnicas de bandas, permite hoy discernir, en muchos casos, el origen parental de la no-disyunción, así como el tipo de error meiótico. De esta forma se ha visto que la no disyunción, que da origen a la trisomía, sucede con más frecuencia en la madre que en el padre. En algunos trabajos, la relación es de 77% en la madre y 23% en el padre (Ford, 1981). En un estudio realizado por nosotros, que luego comentaremos, el origen paterno y materno de la no-disyunción, en relación al síndrome de Down, se encuentra en la proporción 1:3, siendo los fallos 5 veces más frecuentes en la primera que en la segunda división meiótica, en ambos sexos (146). En la muestra analizada en este trabajo, en los 10 casos en que ha podido reconocerse el origen

de la no-disyunción, en 9 ocasiones el error ha sucedido en la madre (5 veces en la primera división meiótica y 2 en la segunda) y 1 vez en el padre, precisamente en la segunda división meiótica. Actualmente, mediante las técnicas del ADN recombinante, se pueden aislar y clonar secuencias de ADN del cromosoma 21, de los pacientes con síndrome de Down y de sus padres, y con ello determinar el origen del cromosoma supernumerario (Savies y col., 1984). Según esta técnica la razón madre/padre en el origen de la no-disyunción es muy similar a la determinada por marcadores citogenéticos.

Existen otros factores, además de la edad de los progenitores, que pueden ejercer alguna influencia en la génesis de la trisomía primaria. Así, suelen aducirse ciertas características estructurales de los cromosomas, como, por ejemplo, determinados heteromorfismos, objetivados por la técnica de bandas C, que podrían favorecer procesos de no-disyunción (109). En la presente muestra de población, el 31,7% de los niños mongólicos presenta algún tipo de polimorfismo cromosómico. Las variantes encontradas son muy diversas y afectan a segmentos de diferentes cromosomas, por lo que nada puede deducirse, de forma concluyente, sobre su posible influjo en la aparición de la aneuploidia. Se ha descrito también la relación de cromosomas marcadores extras con la aparición del síndrome de Down, y su posible influencia en los mecanismos de la segregación meiótica (Ramos y col., 1979). Algunos piensan que tales cromosomas marcadores en mujeres sanas tienen importancia patogenética para la no-disyunción, y que pueden ocasionar una trisomía 21 en la descendencia, por lo que debe tenerse en cuenta en el consejo genético (Anneren y col., 1984). En nuestra población, existe de hecho un caso en que la trisomía 21 libre va asociada a un cromosoma extra marcador.

Resulta también interesante, como indican algunos autores, contabilizar y analizar los abortos que sucedan en una progenie, ya que pueden ser sintomáticos y de alguna manera pronosticadores de futuros embarazos con trisomía 21 (Alberman, 1981). La detección de abortos trisómicos pueden ser indicativo de la tendencia a la no-disyunción de ciertas madres y, en consecuencia, debe alertarlas sobre la aparición de niños trisómicos 21 en la fratría. Entre los probandos del presente estudio, en 8 casos ha existido un aborto previo o posterior al "propositus" afecto del síndrome de Down.

Comentábamos antes, que en nuestra población habíamos encontrado dos casos de síndrome de Down por translocación 14/21. En ambos, ha sido la madre la portadora. En el estudio citogenético de las familias respectivas hemos detectado nuevos portadores de la translocación y con ello hemos podido realizar una labor preventiva. En general, cuando el síndrome está originado por una translocación D/G el riesgo de transmisión depende de la persona portadora. Si la madre es la portadora de la translocación, por ejemplo 14/21 como en el presente caso, el riesgo de nacimiento de un niño afecto del síndrome de Down es del 10-15%. En cambio, si fuera el padre el portador de la translocación, el riesgo de recurrencia se reduce al 5% (Skinner, 1983).

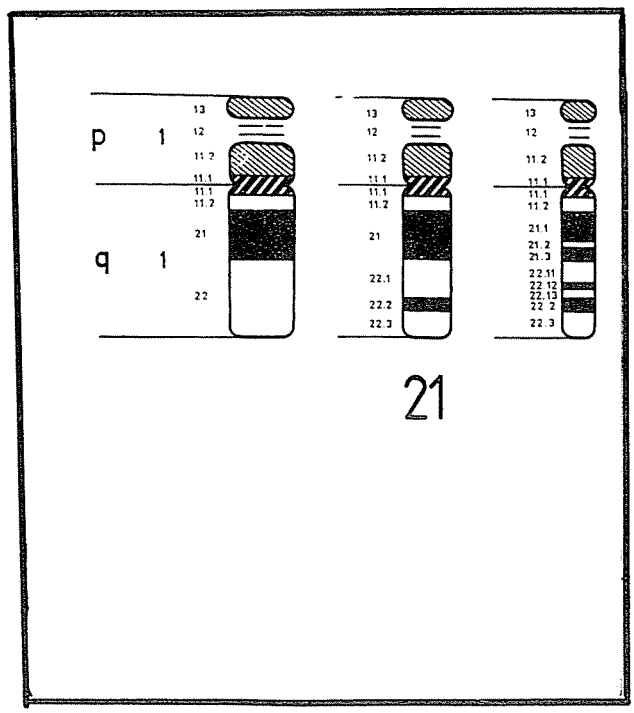


FIGURA 1: Diagrama del patrón de bandas G del cromosoma 21, según tres diferentes grados de condensación del mismo.

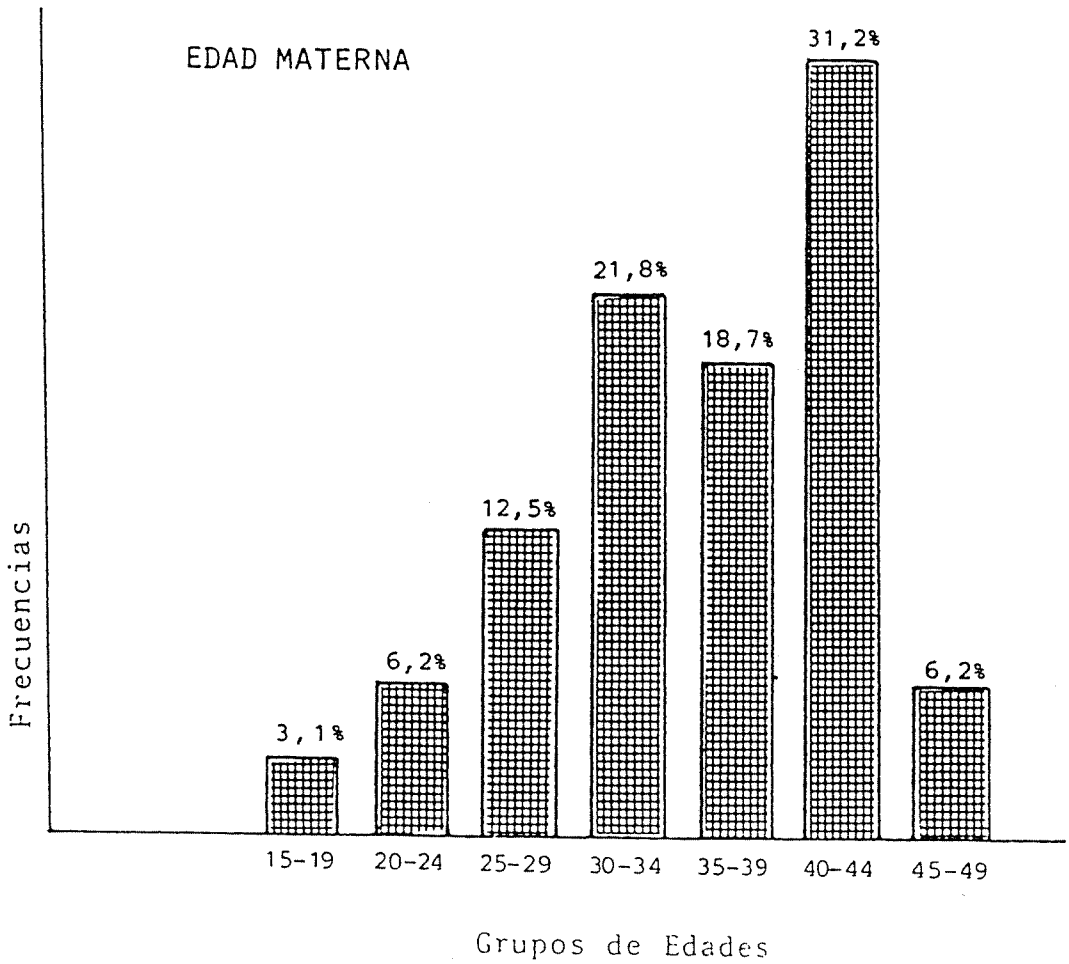


FIGURA 2: Distribución de las edades maternas en el momento del nacimiento de los niños con trisomía 21 primaria de la muestra estudiada.

321.2 Estudio de la no-disyunción en la trisomía 21

Los resultados del estudio citogenético de 48 pacientes afectos del síndrome de Down, se muestran en la Tabla 1. Tres de estos casos, por su interés, merecen un tratamiento aparte (149 , 150). El primero de ellos se trataba de un varón con una trisomía 21 libre; su madre, fenotípicamente normal, era portadora de una translocación equilibrada 13q14q. Las bandas Q demostrarían que la no-disyunción, del tercer cromosoma 21 del paciente, se había producido en la madre en la I división meiótica. Teniendo en cuenta, que en esta ocasión el factor "edad materna avanzada" se podía descartar, dado que la madre tenís sólo 26 años en el momento del nacimiento del probando, concluimos, que posiblemente, la no-disyunción se hubiese visto favorecida por la translocación 13q/14q presente en la madre. Este hecho ya había sido observado por otros autores (150) y cada vez es mayor la evidencia que apunta hacia la existencia de un "factor intercromosómico" en la especie humana. Estos resultados deben tenerse en cuenta en el consejo genético de parejas en las que uno de los miembros sea portador equilibrado de una translocación 13q/14q, ya que además de los riesgos inherentes a este tipo de translocación, también estarían más predispuestos a tener descendencia con trisomía para el cromosoma 21.

El estudio citogenético del segundo caso, demostraría un cariotipo: 48,XY,+21,22s+,+mar, en un probando afecto del síndrome de Down, cuyos padres eran cromosómicamente normales. El cromosoma 21 extra se había originado en la I división meiótica materna y el cromosoma marcador se interpretó como una translocación entre los brazos cortos de dos cromosomas acrocentricos o un isocromosoma para brazo corto.

El tercer caso, una niña con rasgos propios del síndrome de Down, presentaba un cromosoma extra en su cariotipo, resultado de una translocación recíproca entre un cromosoma X y un cromosoma 21: 47,X,t(X,21),+t(21,X) (Figura 3). El cariotipo de los padres era normal. Al estar translocada la banda 21q22, que es la responsable del síndrome, en el brazo largo de uno de los cromosomas X, se hizo necesario aplicar una técnica FPG para discernir cuál era el tipo de inactivación que tenía lugar en la probando, ya que las consecuencias sería muy diferentes. Esta técnica demostraría que siempre se inactivaba el cromosoma X normal, por lo que, a efectos fenotípicos, el reordenamiento se comportaba como si se tratase de una trisomía 21 homogénea.

El heteromorfismo de los cromosomas 21 de la niña y de sus padres permitió concluir que el cromosoma 21 reordenado, se había originado en el padre. Si, como parece más probable, la translocación entre el X y el 21 tuvo lugar en el padre, su edad (47 años) y el tratamiento al que estaba sometido (fármacos compuestos en parte por barbitúricos) pudieran ser dos factores etiológicos a tener en cuenta. Los otros dos cromosomas 21 de la proposita se interpretaron como el resultado de una no-disyunción en la primera división meiótica materna; la avanzada edad materna (47 años) aparece como el factor desencadenante más probable de este error meiótico. Por otro lado, es de destacar, que en este caso dos sucesos independientes y simultáneos han tenido que ocurrir para que se produjera el cariotipo observado. En la literatura al respecto, hay descritos otros seis casos de translocaciones que implican al cromosoma X y al cromosoma 21 (150), sin embargo, ninguno de ellos con un cariotipo de 47 cromosomas y sólo dos con rasgos propios del síndrome de Down.

En cuanto al estudio de la no-disyunción de 48 familias analizadas en 27 (56.2%) se pudo determinar con precisión el progenitor y la división meiótica en la que se había producido el error, en ocho (16.7%) sólo se obtuvo información parcial: dos casos de origen materno y seis casos de error en la I división meiótica (109 ,146). Los trece casos restantes no dieron ninguna información. El resultado más llamativo fué que los errores de no-disyunción fueron tres veces más frecuentes en las madres (74.1%) que en los padres (25.9%), pero en ambos sexos la no-disyunción fue cinco veces más frecuente en la I división meiótica que en la II (Tabla 2).

En cuanto a los posibles factores implicados en los fallos meióticos que conducen a la trisomía 21 en el hombre, uno de los más conocidos ha sido la edad materna elevada. Nuestro estudio ofrecía inmejorables posibilidades para comprobar esto, ya que se había determinado previamente el progenitor en el que se había producido el error meiótico. Como se deduce de la Tabla 3 se observó un aumento en la edad de los padres de niños con trisomía 21. Es de señalar que no sólo la edad materna avanzada resultaba un factor de riesgo, también la edad paterna avanzada aparecía como un factor a tener en cuenta en la etiología del síndrome. Nuestros resultados mostraban que mientras en los casos de origen materno el 31.8% de los padres sobrepasaban los 40 años, en los casos de origen paterno eran mayores de 40 años el 57.1%. Sin embargo, la proporción de padres con edades superiores a los 40 años en la población general de Madrid (que se usó como control) era sólo del 10.3% (146). Todas estas consideraciones nos llevan a concluir que uno de los factores que debe ser considerado en el fenómeno de la no-disyunción es la edad de los padres. Serán necesarios más estudios, en los que, sobre la base del conocimiento

del progenitor y de la división meiótica en que se haya producido el error de separación de los cromosomas, se puedan evaluar otros factores de riesgo, lo que permitirá una más efectiva prevención de alteraciones cromosómicas.

TABLA 1

Resultados citogenéticos de 48 pacientes afectos del síndrome de Down

Cariotipo	Número
47,XY,+21	23
47,XX,+21	19
46,XY,-14,+t(14q21q)mat	1
46,XX,-14,+t(14q21q)mat	1
46,XY,-14,+t(14q21q) de novo	1
46,XX,-14,+t(14q21q) de novo	1
47,X,t(Xq21q),+t(21qXq)	1
48,XY,+21,22s+,+mar	1
Total	48

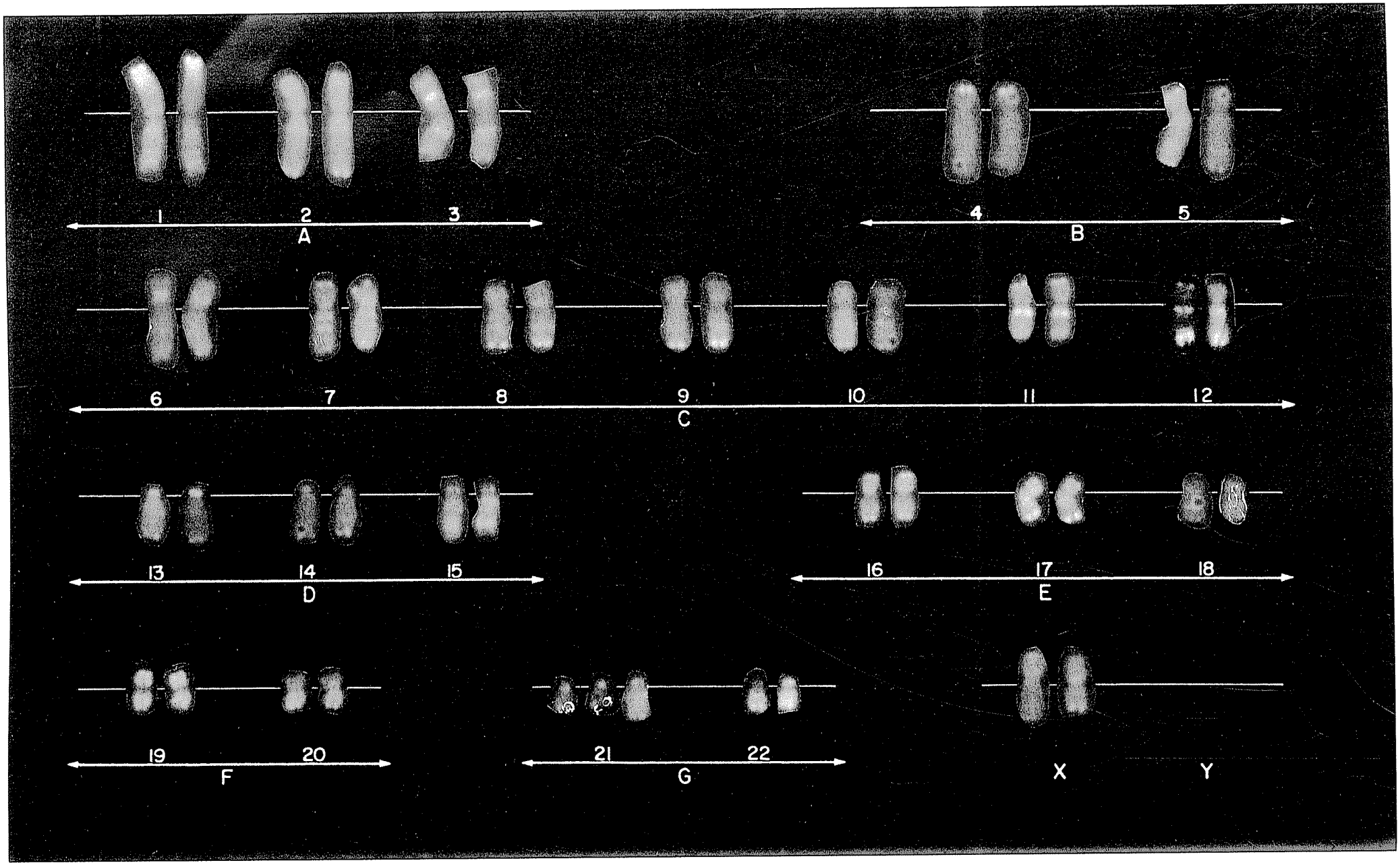


FIGURA 3

TABLA 2

Conjunto de trabajos sobre el origen de la no-disyunción en la trisomía 21. Resultados de las familias con información completa

	Error meiótico materno				Error meiótico paterno				Total Casos
	I	%	II	%	I	%	II	%	
Magenis y Chamberlim (1981) [a]	120	60.9	31	15.7	23	11.7	23	11.7	197
Mikkelsen y col. (1980)	49	67.1	12	16.4	10	13.7	2	2.7	73
Roberts y Callow (1980)	4	66.7	1	16.7	1	16.7	0	---	6
Jongbloet y col. (1981)	35	54.7	16	25.0	6	9.4	7	10.9	64
Jacobs y Mayer (1981)	11	68.7	3	18.7	0	---	2	12.5	16
Manning y Goodman (1981)	8	66.7	0	---	2	16.7	2	16.7	12
Total de la literatura	227	61.7	63	17.1	42	11.4	36	9.8	368
Presente estudio	17	63.0	3	11.1	6	22.2	1	3.7	27
Total	244	61.8	66	16.7	48	12.1	37	9.4	395

[a] En este trabajo se incluyen otros artículos publicados con anterioridad.

TABLA 3

Distribución de las edades paternas y maternas en relación con el origen de la no-disyunción. Medias de las edades paternas y maternas de la población general de Madrid

	Madres		Padres	
	Media	DS	Media	DS
Origen materno (n=22)	33.8	7.3	35.7	7.9
Origen paterno (n=7)	36.4	8.0	38.4	9.9
Población general	28.3	5.6	31.0	6.1

321.3 Mongolismo en mosaico debido a una translocación en tandem

La inestabilidad del cariotipo humano da lugar a distintos tipos de alteraciones cromosómicas, asociadas o no a fenotipos malformativos de acuerdo con el material cromosómico implicado en ellas.

Una de estas alteraciones, que ocurren con muy escasa frecuencia ha sido observada en el cromosoma 21 de una niña, de un mes de edad, que teniendo un cierto aire del síndrome de Down no presentaba la facies característica del mongolismo (120). Aunque se le advertía hipertelorismo, las aberturas palpebrales seguían una dirección normal con ausencia de la típica oblicuidad mongoloide. Igualmente, las manos si bien morfológicamente mostraban cierto parecido con las de los pacientes con la trisomía 21, las huellas dermopapilares se correspondían con los patrones normales. En una revisión posterior, a los 6 años, se le observó paladar ojival y un ligero retraso en el lenguaje, que podría atribuirse a la educación impartida en una lengua distinta a la familiar.

El análisis citogenético, realizado en linfocitos de sangre circulante estimulado con fitohemaglutinina, reveló con la simple técnica de tinción convencional la presencia de un mosaicismo compuesto por tres líneas celulares: (1) 46,XX, correspondiente a un cariotipo normal, (2) 46,XX,-G,+mar, es decir, ausencia de un cromosoma del grupo G y presencia de un cromosoma extraño de tamaño ligeramente inferior a los del grupo D, y (3) 47,XX,+mar. El porcentaje de las tres líneas era 55.38, 40 y 4.62 respectivamente.

Tras la aplicación de las diversas técnicas de bandeado pudo identificarse con precisión el cromosoma marcador y el probable mecanismo implicado en su formación. De ellas se dedujo que se trataba de un cromosoma dicéntrico (bandas C), formado por dos cromosomas

21 fusionados por sus brazos largos (bandas G) con pérdida en su parte terminal (bandas T) sin satélites (bandas Q) y sin actividad en la reorganización nucleolar (Ag-NOR). Los dos bloques de cromatina centromérica observados en algunas metafases parecen estar indicando la actividad de un solo centrómero y la asimetría patente en ambos extremos muestran la implicación de dos cromosomas 21 diferentes en la formación del cromosoma marcador. En consecuencia, pensamos que sólo de una manera parcial se corresponde con la "duplicación en imagen especular" o "con la duplicación en tandem invertida" que implica a un solo cromosoma, como ocurre en otros casos descritos en la literatura. El origen paterno o materno de los dos cromosomas no ha podido aclararse.

Cabría interpretar la formación del cromosoma marcador como debida a un intercambio intercromosómico tipo-U, es decir, suponiendo una rotura y posterior reunión ocurrida entre dos cromátidas de dos cromosomas 21 diferentes según el esquema propuesto por Pfeiffer y Loidl, 1982 (Figura 4).

Más interesante que el hipotético mecanismo de formación es, sin embargo, la localización precisa del punto de rotura-reunión donde ocurrió el accidente cromosómico con vistas a la correlación cariotipo-fenotipo. Según investigaciones de los últimos años parece haberse llegado a la conclusión de que la región crítica del cromosoma 21, requerida para la expresión completa del síndrome de Down corresponde a la banda distal del brazo largo q22, si bien aún está por aclarar cuál de las tres sub-bandas (q22.1, q22.2, q22.3) es más concretamente la responsable. Por la visualización de estas sub-bandas en algunos cromosomas más extendidos (prometafásicos), puede inferirse que la alteración cromosómica en nuestro caso haya ocurrido en la

sub-banda q22.2, con pérdida de la sub-banda más distal q22.3 (Figura 5). La falta de este segmento podría explicar la ausencia de los rasgos típicos del mongolismo en esta paciente y apoyar la hipótesis de que este segmento terminal sea la parte crucial implicada en la aparición del síndrome de Down (Mattei et al., 1981; Habebank y Rodewald, 1982).

Diversos ensayos enzimáticos han demostrado consistentemente la relación del fenotipo Down con un efecto de dosaje para la superóxido-dismutasa-1 (SOD-1). Según ellos, la concentración de SOD-1 está incrementada en un 50% en los pacientes con trisomía primaria. En nuestra paciente, los valores de este enzima, medida su actividad en sangre, se encuentra en el rango de la población normal (3.8 U/ml. Media: 4.16 ± 0.98 Dra. A. Casado). Este dato sería incongruente con el locus de la SOD-1, asignado por hibridación celular (Sinet et al., 1976) a la sub-banda q22.1. Por hallarse esta sub-banda en triplicado (línea 2) y en cuadruplicado (línea 3) podrían esperarse valores incrementados en la actividad del enzima.

En la anterior discusión se ha tenido en cuenta la posible influencia en el fenotipo de las dos líneas celulares portadoras del cromosoma marcador. Sin embargo, la presencia de la línea celular normal, 46,XX, y por tanto la condición en mosaico de la paciente pueden dar la explicación adecuada a sus rasgos fenotípicos normales o casi normales. Varias consideraciones prestan apoyo a esta explicación. Primero, el predominio de la línea celular normal en linfocitos, dejando aparte el desconocimiento de la distribución de las tres líneas en los distintos tejidos. Segundo, la ausencia del segmento crítico (sub-banda q22.3) en el cromosoma marcador de la línea 2, que sería monosómica, en lugar de trisómica, para dicho segmento. Tercero, la línea 3 sería equivalente a la normal según la anterior interpretación.

La presencia de la línea normal permite deducir que el cromosoma marcador se originó probablemente como resultado de un accidente postcigótico. Por otra parte, la línea 3 encuentra una explicación plausible en la inestabilidad causada en las divisiones mitóticas por el cromosoma dicéntrico.

Se han descrito unos 15 casos de pacientes con un cromosoma marcador similar, todos ellos con los estigmas completos del síndrome de Down. A diferencia del caso presentado aquí, estos pacientes tienen cariotipo uniforme, no en mosaico, y con una mínima deleción que comprende, según la interpretación de los autores, únicamente la parte telomérica sin implicar la sub-banda terminal q22.3 (Pfeiffer y Loidl, 1982).

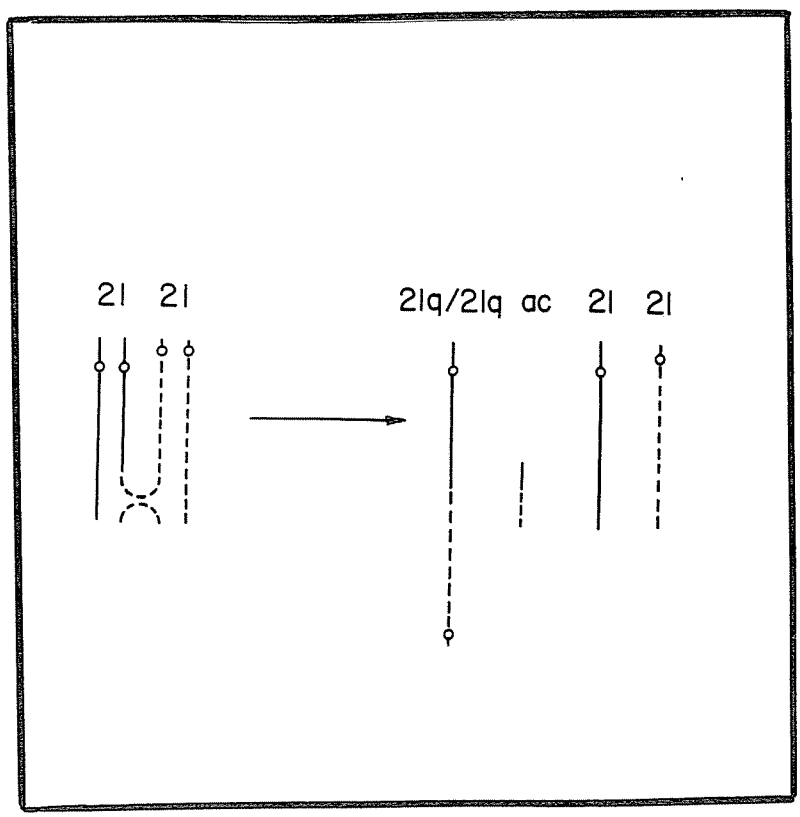


FIGURA 4: Posible formación del cromosoma marcador:

Intercambio intercromosómico tipo U.

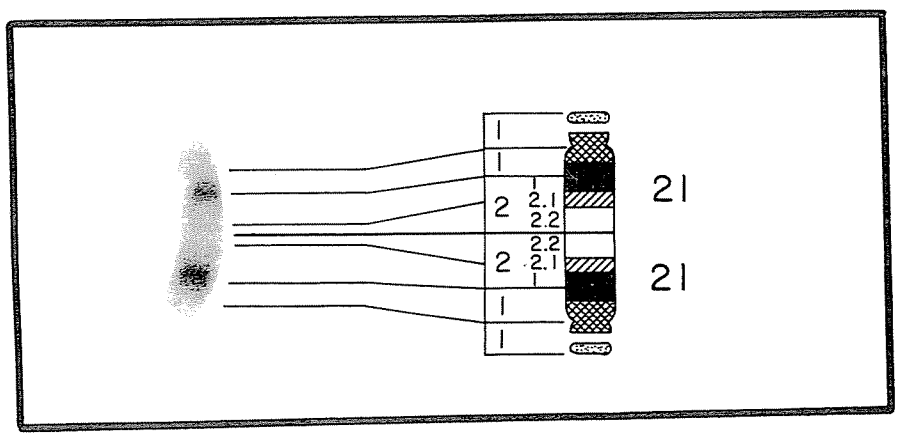


FIGURA 5: Cromosoma marcador en bandas GTG y esquema indicativo del punto de rotura-reunión.

32.2 Polimorfismo cromosómico

Este es un tema al que nuestro Departamento ha dedicado una atención preferencial, sobre todo a raiz del V Congreso Internacional de Genética Humana (México, 1976) en el que se instó a los grupos de investigación a que se estudiara el significado biológico de los heteromorfismos cromosómicos en diferentes poblaciones humanas.

Al comienzo de la etapa actual de nuestros trabajos, que recoge esta Memoria, exactamente en 1982, nos encontrábamos en pleno desarrollo del plan de investigación sobre "Prevención de la subnormalidad de etiología cromosómica" que había sido financiado por la Dirección General de Salud Pública, del Ministerio de Sanidad. Este proyecto pretendía, como se detalla en los Informes del año 1982 cuya referencia figura en la Bibliografía (128,129), contribuir a la prevención de la subnormalidad de etiología cromosómica. Para lograr ese objetivo principal, se establecieron unas metas u objetivos parciales, más concretos y específicos. Lo que se intentaba, en definitiva, era analizar en profundidad determinadas estructuras cromosómicas, particularmente regiones de heterocromatina constitutiva, conocer sus características, estudiar su significado biológico y valorar la relación que pudieran tener con los mecanismos de no-disyunción causantes de una aneuploidia.

Para cubrir esos objetivos, el colectivo objeto de estudio se distribuyó en dos tipos fundamentales de muestra:

A) Población patológica

B) Población normal o control

La primera, estaba integrada por:

- Parejas de alto riesgo, es decir, aquellas en las que existan abortos espontáneos de repetición, mortinatos

y/o malformados o retrasados.

La segunda población, la control, se ha dividido en dos colectivos:

- Parejas con descendencia normal, es decir, con dos o más hijos sanos y que no muestren entre su descendencia abortos, malformaciones o retraso mental.
- Población de neonatos normales, niños recien nacidos, de ambos sexos, clinicamente sanos y estudiados a lo largo de diferentes épocas del año.

El programa de investigación de estas diferentes muestras del colectivo comprende varias líneas de actuación, como se ha expuesto en el apartado 3.1 de esta Memoria, donde se detallan los métodos de estudio empleados: Técnica convencional de microcultivo de linfocitos de sangre periférica, técnica de bandas QFQ, CBG, GTG, técnica secuencial AgNOR-GTG, análisis cuantitativo de bandas C, examen de los rasgos fenotípicos de significado genético de todos los probandos susceptibles de estudio y valoración de los antecedentes personales, familiares, factores ambientales, etc. cuyo conocimiento tiene interés en el conjunto de las posibles causas de la subnormalidad.

Resulta dificil, evidentemente, resumir en pocas líneas toda la labor desarrollada a lo largo de los años de duración del Proyecto. En los Informes antes citados (128,129) se detallan pormenorizados los resultados más sobresalientes obtenidos, que luego fueron ampliados en ulteriores trabajos (141 , 144 , 162 y 163). Se trata de una investigación que consideramos de gran interés desde una óptica preventiva, de ahí que la comentaremos con más extensión. Ambas poblaciones han sido analizadas por el mismo Laboratorio, con la misma metodología y siguiendo los mismos criterios.

322.1 Variantes cromosómicas en parejas de alto riesgo.

En el proyecto de investigación, que estamos comentando se analizó, dentro de la población patológica, una muestra de parejas de alto riesgo (128, 129). Este estudio surgió como resultado de los datos que se venían obteniendo en el examen citogenético de pacientes afectos de desviaciones fenotípicas importantes y se abordó con una intencionalidad eminentemente preventiva. Los resultados finales de este trabajo serían valorados posteriormente, una vez que la muestra estuvo integrada por 100 parejas y se llevó a cabo el análisis cualitativo y cuantitativo de las zonas heterocromáticas de los cromosomas 1, 9, 16 e Y, puestas de manifiesto mediante la técnica de bandas CBG. Precisamente, en el curso de los últimos años, las técnicas de tinción específica, de bandeo cromosómico, están permitiendo reconocer el polimorfismo existente en los cromosomas humanos y objetivar determinadas estructuras de los mismos, en las que ese heteromorfismo adquiere una especial importancia. El posible efecto fenotípico de estas variantes, así como el riesgo que puedan suponer para la descendencia de los individuos portadores constituyen temas muy controvertidos en la actualidad. Entre los resultados iniciales de la investigación, evidentemente parciales, cabe señalar que la frecuencia de translocaciones obtenida era del 0.76%, que es muy superior al 3.32% presente en adultos y al 1% que aparece en neonatos. En cuanto a los polimorfismos cromosómicos encontrados, el 39.68% de los individuos aparecía afecto de dichos heteromorfismos, siendo el porcentaje total de variantes del 53.96%. En relación al índice Y/F como estimación de la longitud del cromosoma Y de los varones, se dividió la población masculina en dos grupos: Uno, en cuya descendencia hubiera menos de 2 abortos. Otro, en cuya descendencia aparecieran dos o más abortos. Al comparar

los valores medios del índice Y/F de los dos grupos con el de una población control de neonatos, observamos que el primer grupo, en cuya descendencia aparecen menos de 2 abortos, no presentaba diferencias significativas con los neonatos. En cambio, al comparar la media de la distribución Y/F del grupo de varones, en cuya descendencia aparecen dos o más abortos, con la de los neonatos, sí se encontraron diferencias significativas. Por consiguiente, el incremento de la longitud del cromosoma Y, que presentan los varones del segundo grupo, podría tener relación con la aparición de abortos de repetición en su descendencia.

Una vez concluido el análisis pormenorizado del polimorfismo cromosómico, pasamos a comentar los extremos más significativos (Figura 6). La muestra estaba integrada por 100 parejas, consideradas de alto riesgo genético, por haber ocurrido en su descendencia abortos de repetición, mortinatos y/o malformados, como ya se indicó con anterioridad (162 , 163). Reconocidas las características citogenéticas de esta población, se efectuó la comparación de estos resultados con los obtenidos en la población control, que luego expondremos (141 , 144). Las conclusiones más importantes del trabajo son las siguientes:

En relación a las alteraciones cromosómicas estructurales encontradas:

1.- La frecuencia de translocaciones equilibradas obtenida en parejas de alto riesgo fue del 2%, que se encuentra dentro del rango de frecuencias descritas para este tipo de poblaciones, y es claramente superior a la de la población general.

2.- La ocurrencia de anomalías en la descendencia de forma repetida, puede implicar una mayor frecuencia de anomalías cromosómicas equilibradas en la generación parental, lo que induce a la recomendación

de analizar citogenéticamente a estas familias.

3.- Se observa una frecuencia del 2.5% de casos con fragilidad cromosómica, implicando a los cromosomas 16 y 17, frecuencia esta más elevada que las descritas en la literatura para la población general, pero muy similar a la de la población utilizada como control, consecuentemente no se puede establecer una relación directa, entre la fragilidad cromosómica y la aparición de anomalías en la descendencia.

Con respecto a las variantes heteromórficas de los cromosomas:

4.- En nuestra población, de un modo general, la frecuencia de variantes es más elevada en el sexo femenino que en el masculino, por lo que se podría pensar que el riesgo, que alguna de ellas puede implicar para la descendencia, sería más acusado cuando aparecen en el cariotipo de las mujeres.

5.- Los heteromorfismos de los cromosomas acrocéntricos no parecen ejercer influencia sobre la descendencia, pues las frecuencias de estas variantes son similares a las de la población control.

6.- El hecho de que la incidencia de inversiones parciales del cromosoma 9, sea significativamente superior en las mujeres de nuestra población con respecto a las controles, podría indicar el riesgo de anomalías en la descendencia.

7.- Las variantes de tamaño de banda C de los autosomas, excluyendo los pares 1, 9 y 16, aparecen con escasa frecuencia en nuestra población, y pueden ser consideradas como variantes normales del cariotipo sin repercusión sobre la descendencia.

8.- En relación con la variabilidad de tamaño de las regiones heterocromáticas de los cromosomas 1, 9 y 16 se ha observado que:

a) La longitud de la heterocromatina del cromosoma 1 de nuestra sub-

población femenina, es significativamente menor que en la subpoblación de mujeres control (Figuras 7 y 8).

b) Se detecta una disminución del tamaño de la región 9qh, estadísticamente significativa en el caso de los varones, pero exclusivamente seleccionando de la población, aquellos que han tenido dos o más abortos (Figuras 9 y 10).

c) La longitud de la región heterocromática del cromosoma 16 no presenta diferencias al compararla con los controles (Figuras 11 y 12).

Por lo tanto, podemos pensar, que si existe una influencia sobre la descendencia de la variabilidad de las regiones heterocromáticas de estos cromosomas, vendría mediada fundamentalmente por una disminución relativa del tamaño de las mismas, en el caso del cromosoma 1 y del 9, actuando más específicamente el 1 en el caso del sexo femenino y el 9 en el masculino, aunque en este último con menor eficacia.

9.- Las diferencias observadas entre las longitudes de las regiones qh de los dos homólogos de los pares 1, 9 y 16, son similares a las de la población control, lo que podría indicar que estas diferencias, no implicarían un incremento del riesgo de ocurrencia de fenómenos patológicos en la descendencia.

10.- El valor medio de la longitud total del cromosoma Y (índica Y/F) de nuestra población, es significativamente mayor que la de la población control (156,157); sin embargo la longitud de la región heterocromática del Y, no muestra diferencias estadísticamente detectables al comparar las dos poblaciones, lo que podría indicar que la influencia del incremento de longitud del cromosoma Y en la ocurrencia de anomalías en la descendencia, no podría ser explicada exclusivamente por la variabilidad de dicha región Yqh (Figuras 13-16).

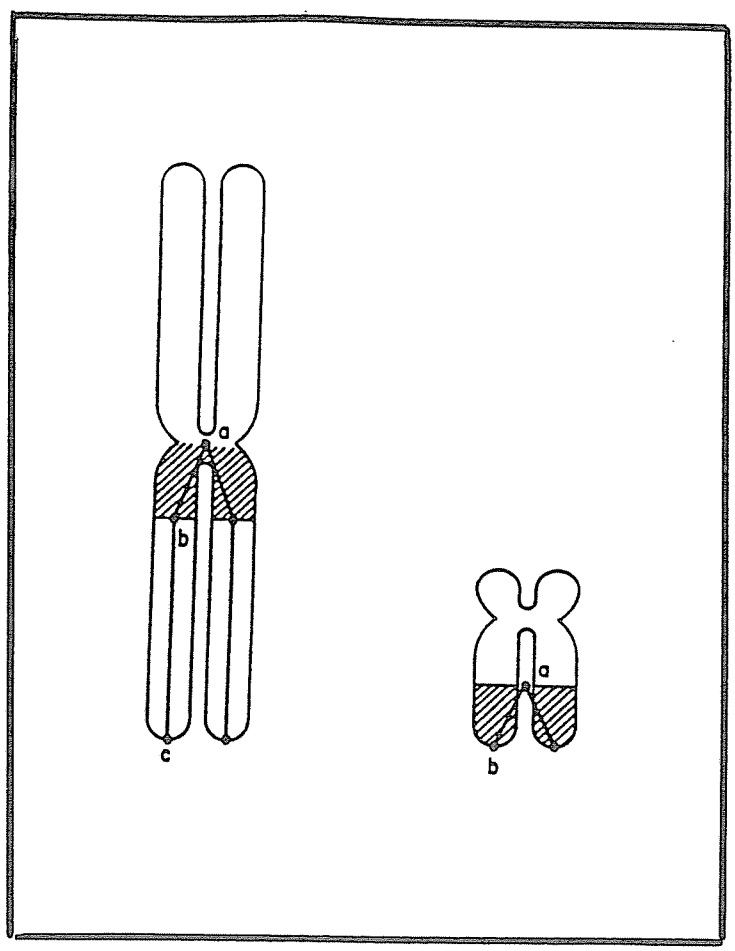


FIGURA 6: Esquema del sistema de medida empleado en la valoración cuantitativa de los heteromorfismos de tamaño de banda C de los cromosomas 1, 9, 16 e Y.

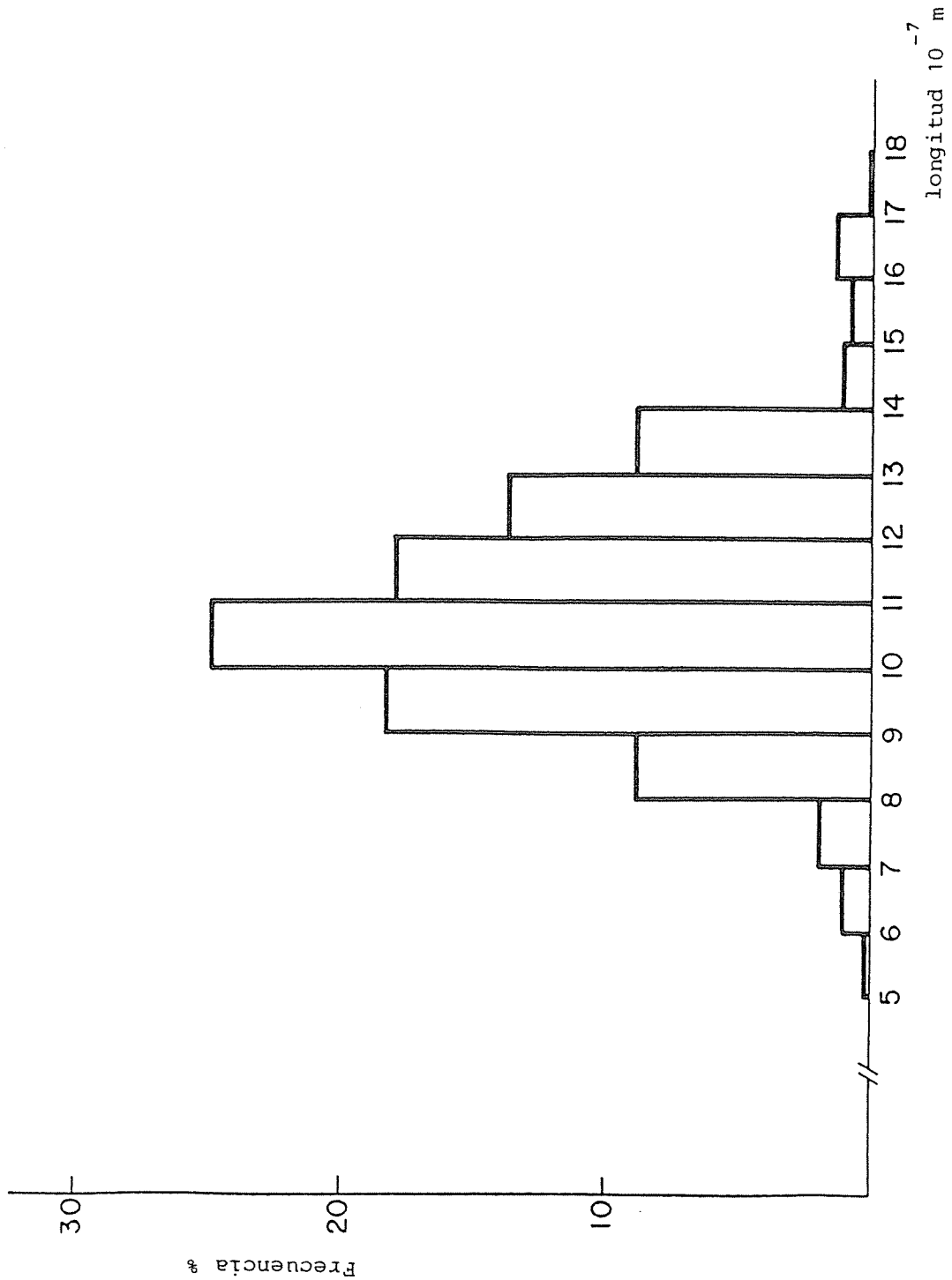


FIGURA 7: Distribución de la longitud de la zona heterocromática del cromosoma 1

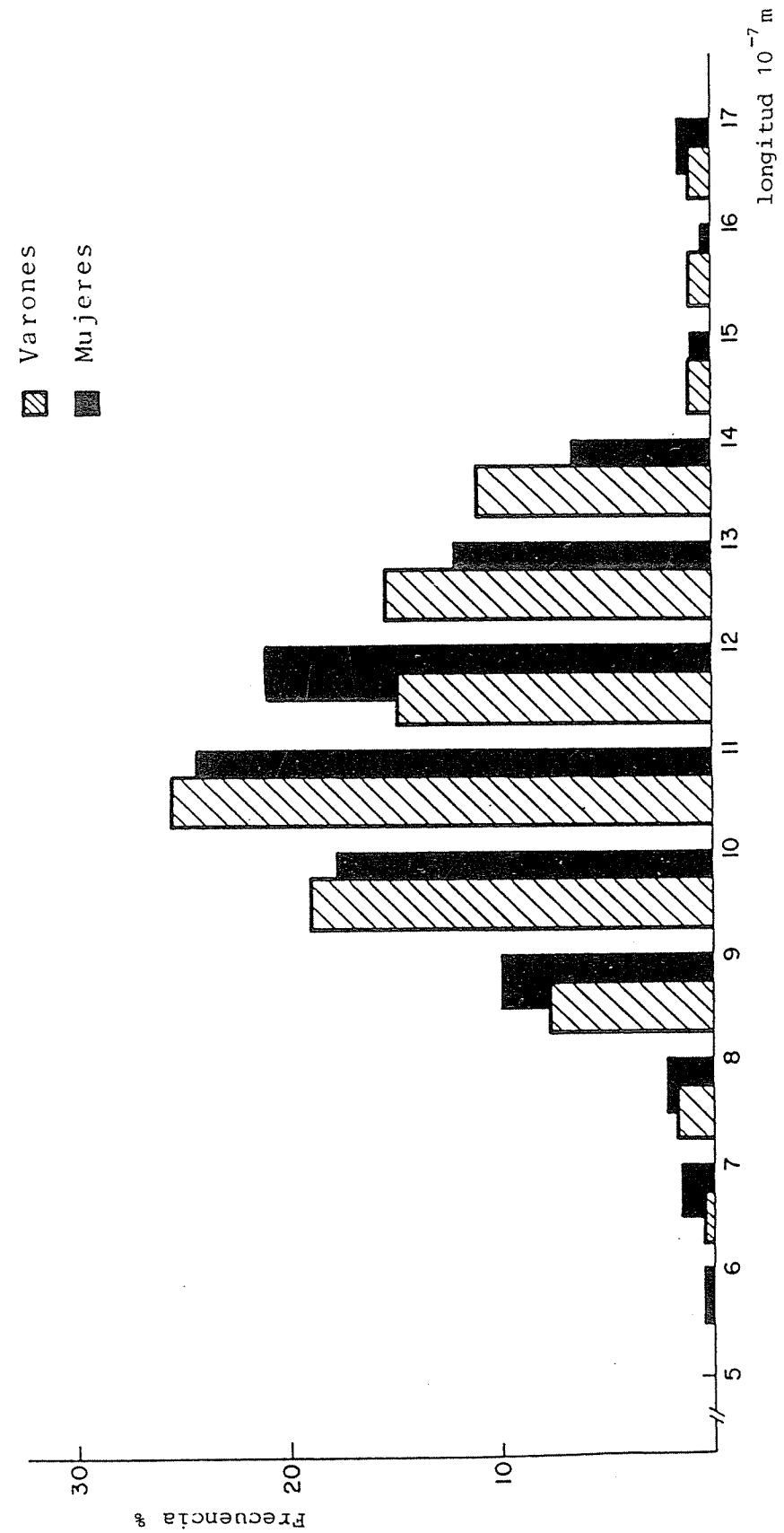


FIGURA 8: Distribución de la longitud de la zona heterocromática del cromosoma 1 en varones y mujeres.

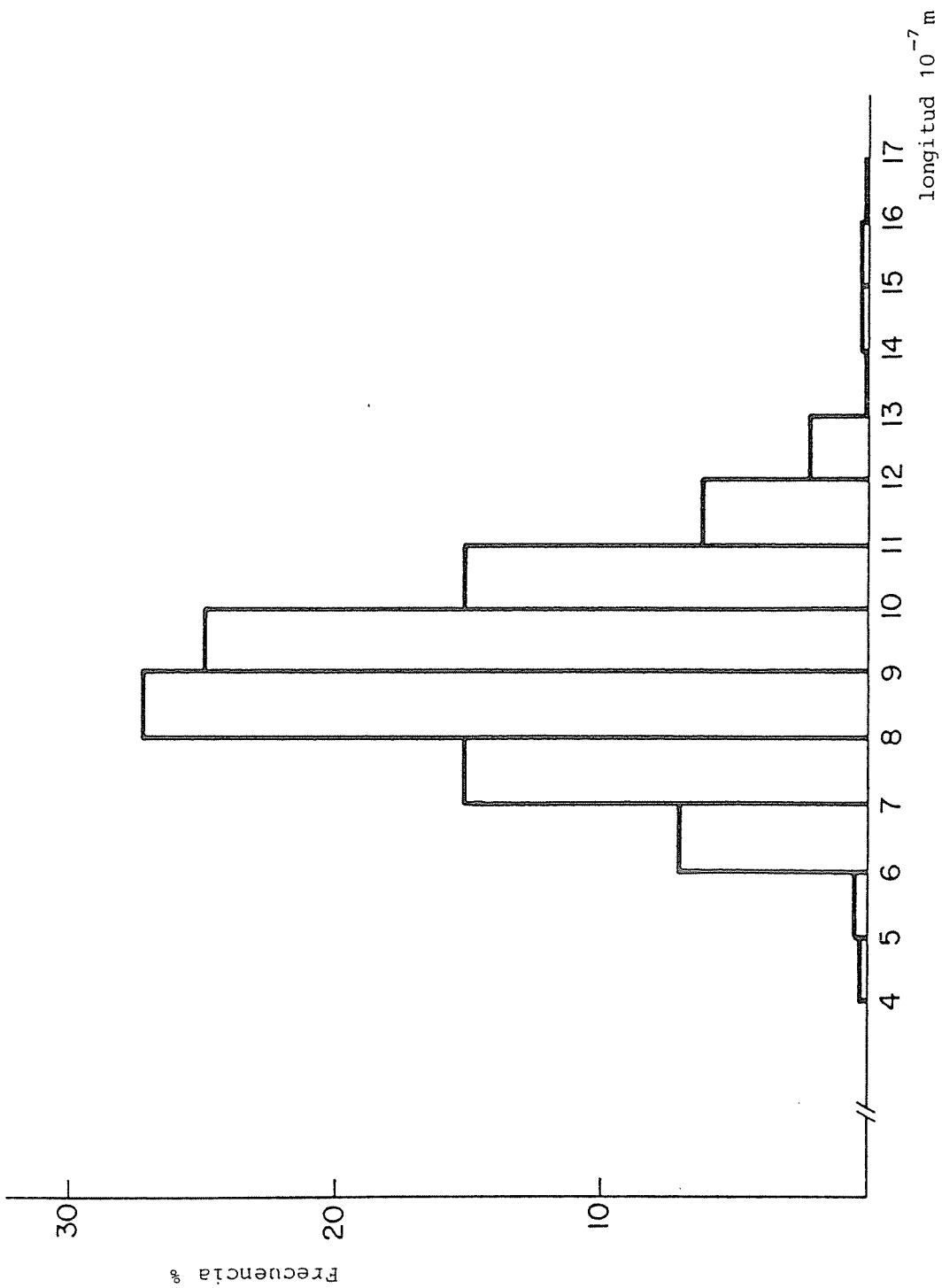


FIGURA 9: Distribución de la longitud de la zona heterocromática del cromosoma 9.

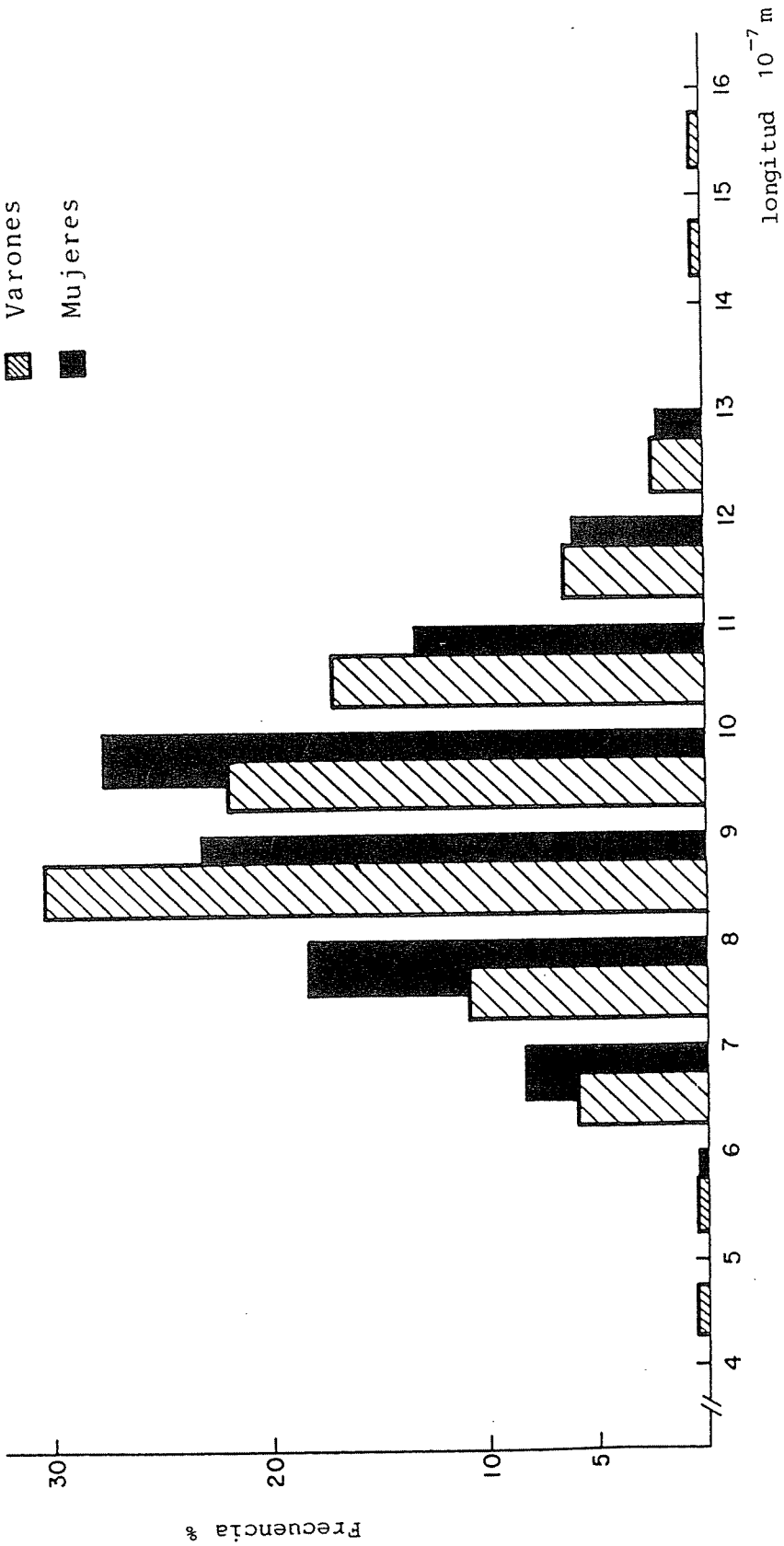


FIGURA 10: Distribución de la longitud de la zona heterocromática del cromosoma 9 en varones y mujeres.

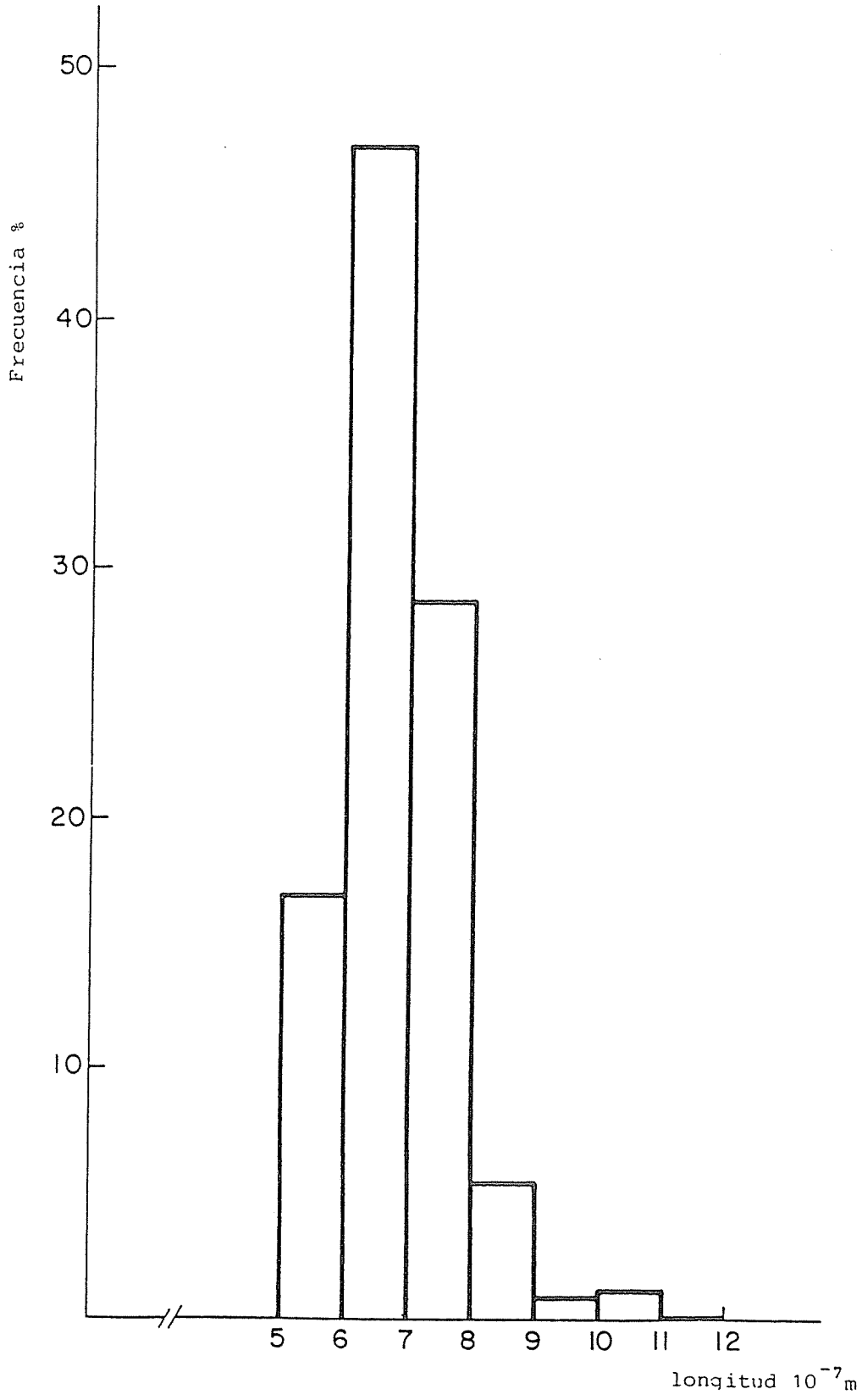


FIGURA 11: Distribución de la longitud de la zona heterocromática del cromosoma 16.

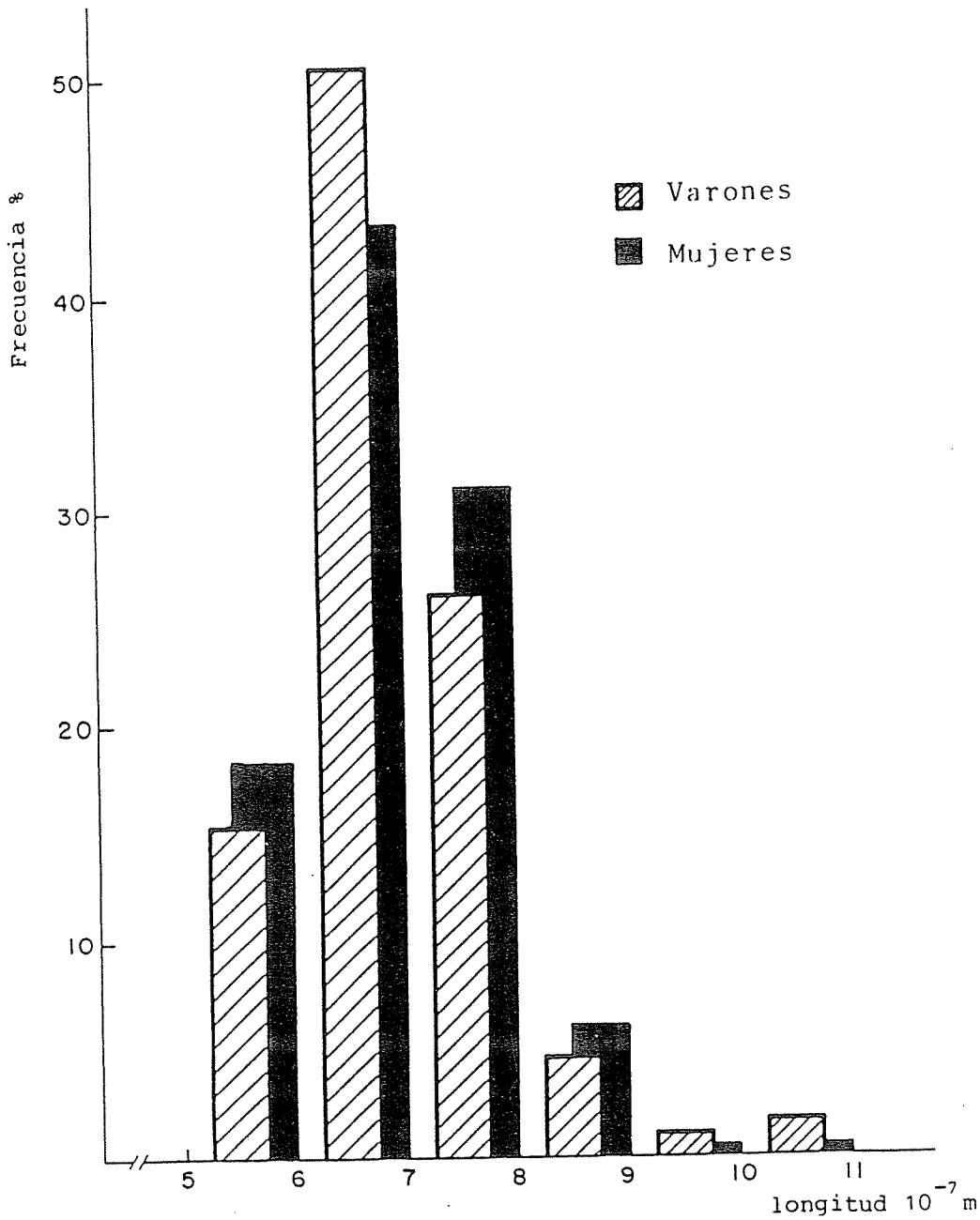


FIGURA 12: Distribución de la longitud de la zona heterocromática del cromosoma 16 en varones y mujeres.

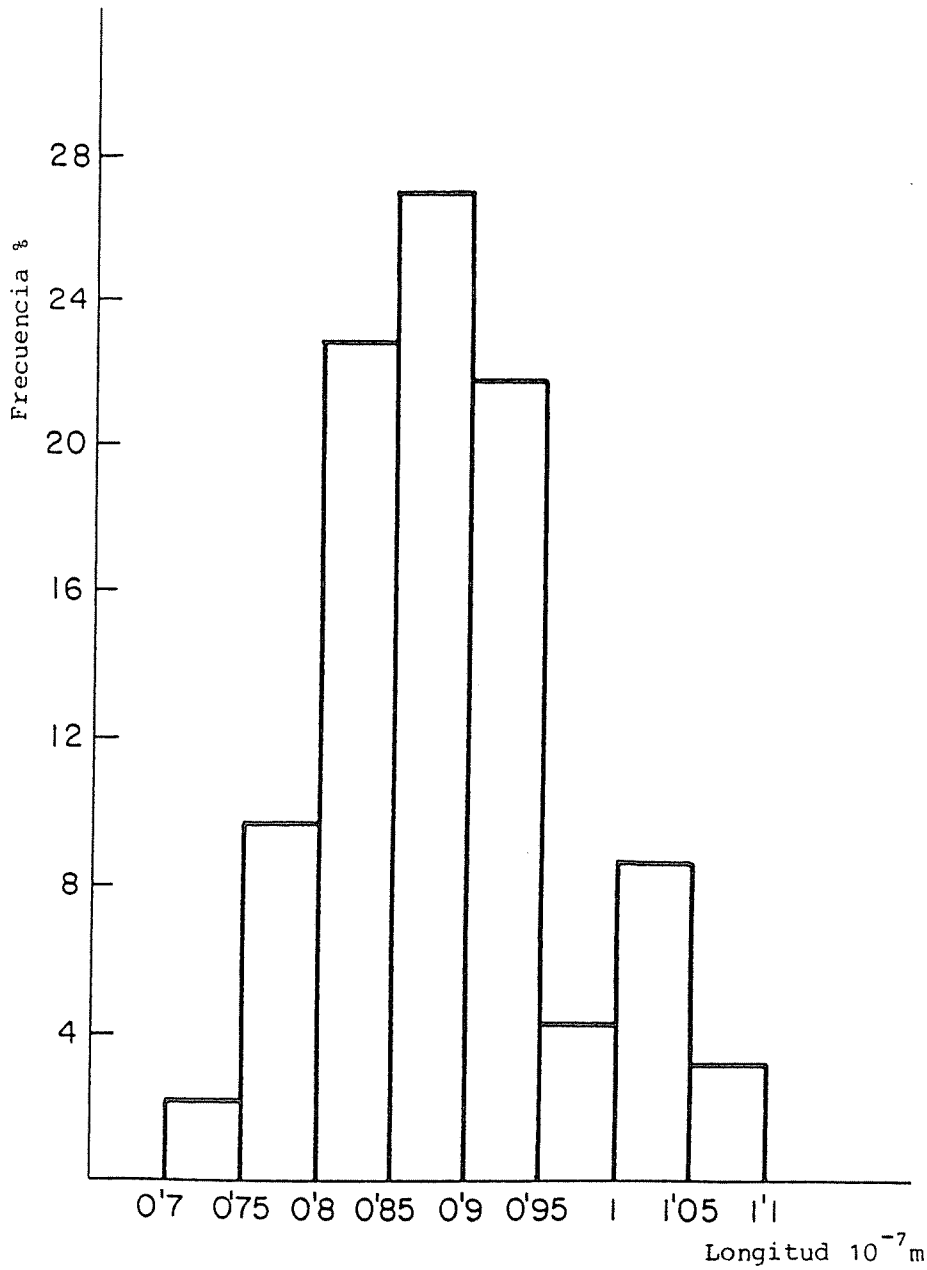


FIGURA 13: Distribución de la longitud de la zona heterocromática del cromosoma Y.

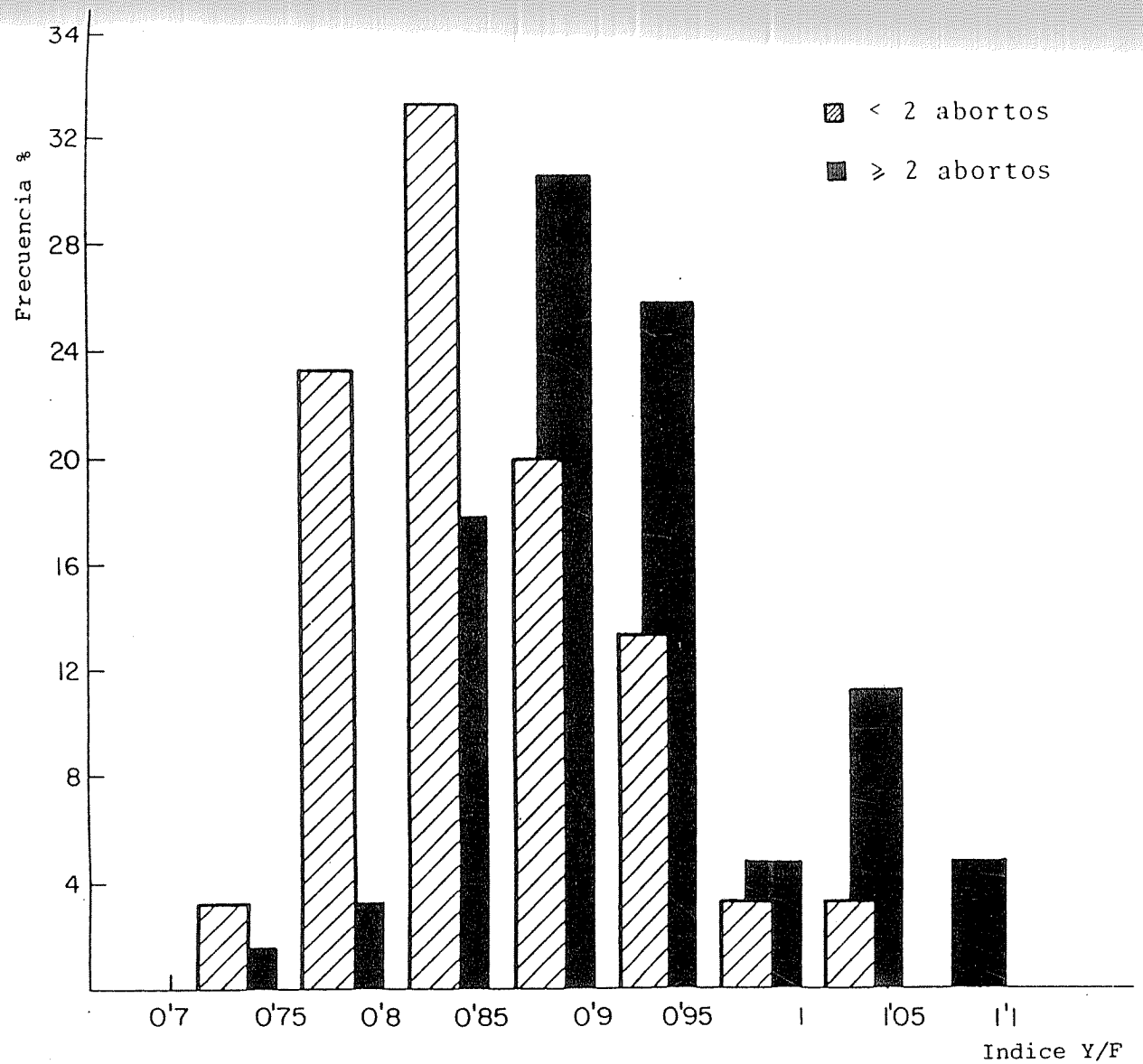


FIGURA 14: Comparación de las distribuciones del índice Y/F en la subpoblación con dos o más abortos y en la de menos de dos abortos.

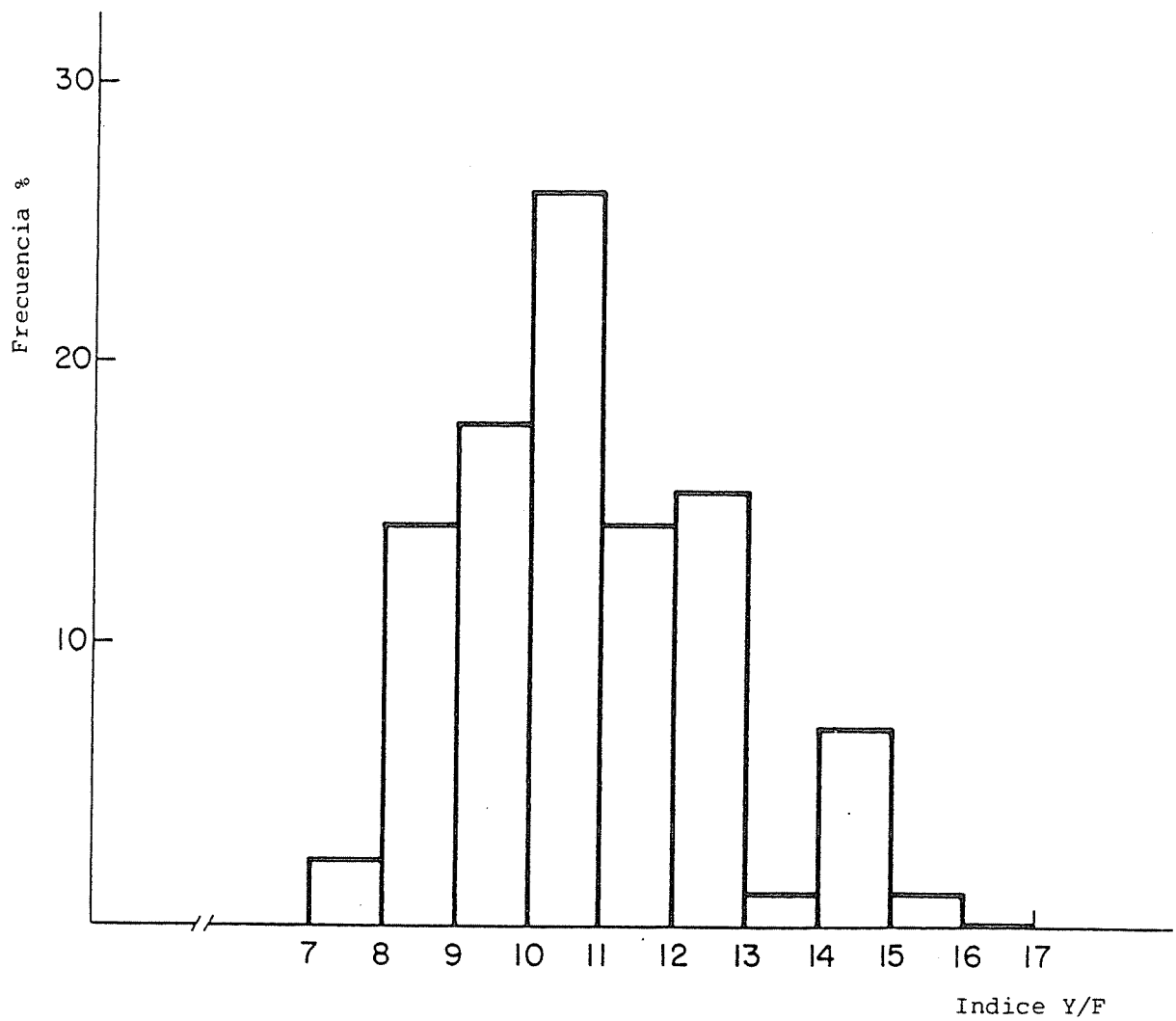


FIGURA 15: Distribución del índice Y/F en la población total.

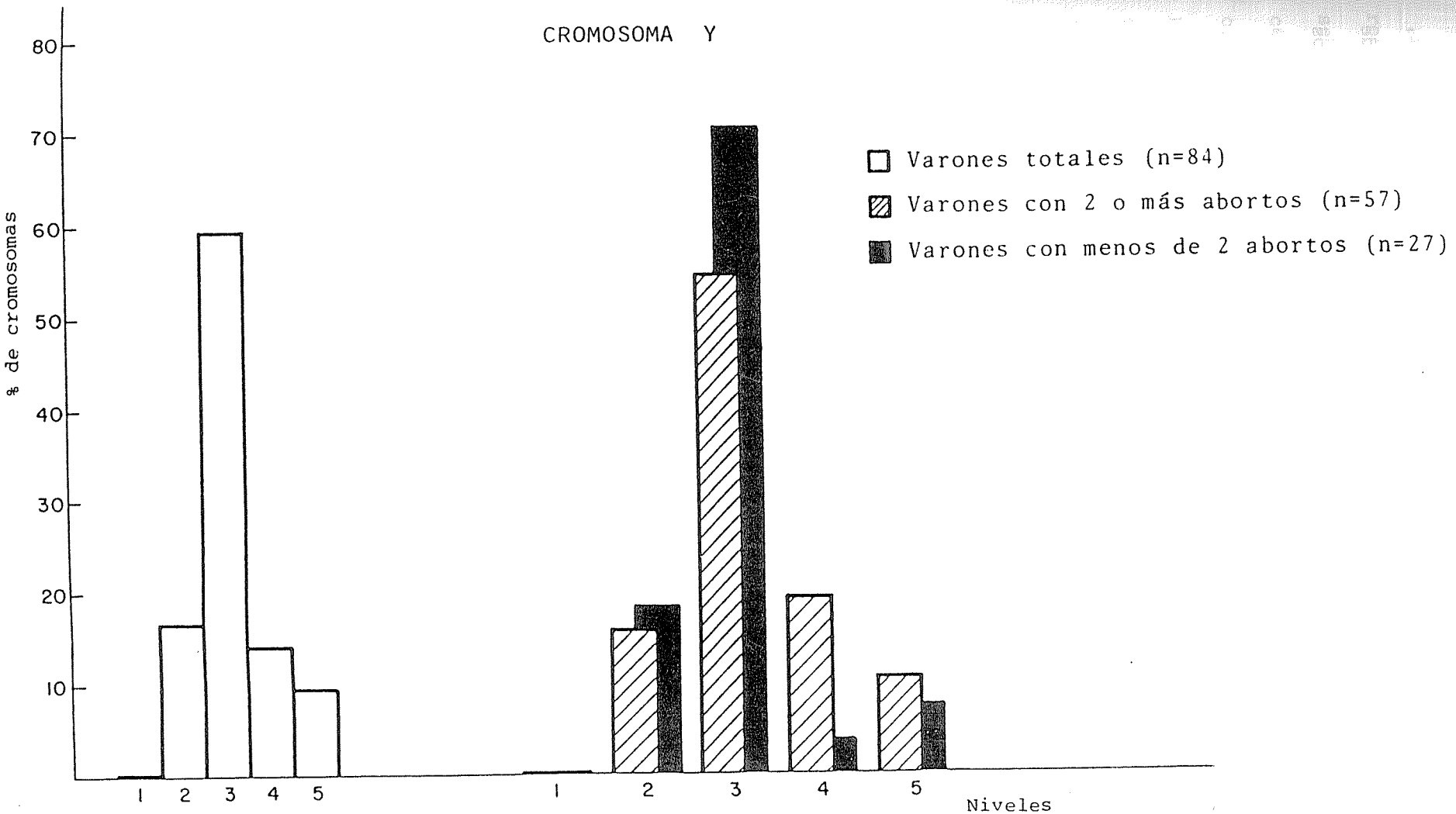


FIGURA 16: Distribución del cromosoma Y en 5 niveles en la población total, en varones con dos o más abortos y en varones con menos de dos abortos.

322.2 Heteromorfismo cromosómico en población normal.

La segunda población estudiada, la que servía de control, se distribuyó también, como se señaló más arriba, en dos tipos de muestras: Parejas con descendencia normal y colectivo de neonatos normales (128,129).

En el primer caso, el estudio tenía un doble propósito: obtener los tipos y frecuencias de variantes, en una población normal y analizar el posible efecto fenotípico de algunos heteromorfismos extremos en la capacidad reproductora de sus portadores. En consecuencia, lo que se pretendía era establecer unos patrones de referencia que permitiesen valorar de forma objetiva el significado y función de los heteromorfismos cromosómicos y su posible repercusión en la descendencia.

La valoración final de las características de esta población no pudo realizarse hasta llevar a cabo el análisis cualitativo y cuantitativo de las variantes de los cromosomas 1, 9, 16 e Y, objetivadas por las bandas C, de las 106 parejas de la muestra normal. Más adelante tendremos oportunidad de discutir los resultados finales de esta investigación.

3222.1 Parejas con descendencia normal.

El colectivo estaba integrado por 106 parejas. Entre los resultados iniciales de este trabajo, evidentemente parciales, cabe señalar que en relación a los heteromorfismos de los cromosomas acrocéntricos, el 21.69% de los varones y el 22.64% de las mujeres aparecían afectos de esas variantes, siendo el porcentaje total de tales polimorfismos de 26.41% en ambos casos. En cuanto a la distribución de las variantes de bandas C en los cromosomas 1, 9 y 16, se vió que ocurre al azar sólo en la población femenina y no en la total, ni en la masculina. Estas dos últimas muestran frecuencias elevadas de variantes 9qh+ y 1qh- y, por el contrario, baja frecuencia de cromosomas 1qh+. Por lo que concierne a las variantes de posición, se ha llegado al siguiente resultado: Las inversiones parciales afectan con mayor frecuencia al cromosoma 9 que al 1. La frecuencia con que aparecen las citadas inversiones es similar para varones y mujeres. No se ha encontrado ninguna inversión sobre el cromosoma 16.

De igual forma hemos podido comprobar, a partir de estos primeros resultados, que la distribución de la longitud de las regiones heterocromáticas en los cromosomas 1, 9, 16 e Y no se desvían de la normal y, en segundo término, que no existen diferencias significativas en los cromosomas analizados, entre varones y mujeres, para las longitudes medias de la región heterocromática. De esta información parece desprenderse que la longitud del segmento heterocromático de los cromosomas 1, 9 y 16, es una característica asintomática de la población normal. Por otro lado, llama nuestra atención, la baja proporción con que en nuestra población aparecen los heteromorfismos de banda C extremos, es decir, muy grande y muy pequeño, así como la frecuencia elevada de variantes pequeñas en relación a las grandes.

Estos datos parecen indicar que en esta muestra la longitud media de banda C tiende a valores bajos, y también que los heteromorfismos extremos pueden constituir en los portadores algún tipo de riesgo para la descendencia. Por último, en relación al cromosoma Y, se observa que la proporción de cromosomas Y con banda C pequeña es muy elevada en relación a los de banda C grande, razón por la cual el valor medio de la región heterocromática de este cromosoma queda disminuido. Una posible interpretación a estos resultados, sería que el tamaño del cromosoma Y puede tener una repercusión en la descendencia, de forma que en nuestros varones que han tenido descendencia normal, los cromosomas Y de tamaño de banda C grande o extrema quedarían practicamente excluidos, debido a los criterios adoptados en su día, en la selección de la muestra.

Una vez concluido el estudio cualitativo y cuantitativo de los polimorfismos cromosómicos, pasamos a exponer las conclusiones más interesantes de la investigación (Figura 6). La muestra estaba constituida por 212 individuos (106 parejas) fenotípicamente normales. La selección de la población se hizo, como ya se comentó anteriormente, atendiendo fundamentalmente al siguiente criterio: Parejas con dos o más hijos sanos y que no muestren entre su descendencia abortos, malformaciones congénitas o retraso mental (141,144). Las conclusiones más significativas son las siguientes:

1.- En relación a los heteromorfismos de los cromosomas acrocéntricos, se ha observado que:

a) La frecuencia obtenida en nuestra población es notablemente inferior a la descrita en poblaciones afectas de cromosomopatías.

b) En nuestro estudio no aparecen diferencias entre varones y mujeres para ninguna de estas variantes.

En consecuencia, es probable que un heteromorfismo extremo de alguno de estos cromosomas pueda favorecer la no-disyunción y ocasionar anomalías en la descendencia.

2.- En cuanto al significado de la variabilidad de la longitud del cromosoma Y hemos encontrado que:

a) La población masculina de nuestro estudio presenta un valor medio para la longitud de este cromosoma menor que la que se asigna a los neonatos normales de la población española.

b) La proporción de individuos en nuestra población con un cromosoma Y de índice $Y/F \geq 1$, es inferior a la que se ha encontrado en los neonatos, así como en parejas con abortos espontáneos.

c) Para igual longitud del cromosoma Y, la frecuencia de abortos habidos entre los progenitores de nuestros varones es menor a la descrita en poblaciones de padres de niños con anomalías cromosómicas y en parejas con abortos espontáneos.

Con todo ello se deduce que, el incremento en la longitud del cromosoma Y puede suponer un mayor riesgo para la descendencia, aunque también habría que valorar la influencia de otros factores.

3.- El posible efecto negativo que sobre la progenie puedan ejercer los "lugares frágiles" del cromosoma 16 y 17, probablemente no dependan tanto de la alteración propiamente dicha como de las causas que los inducen y de las condiciones clínicas del individuo.

4.- En relación al análisis cualitativo de los heteromorfismos de los cromosomas 1, 9 y 16 se ha observado que:

a) No hay diferencias entre varones y mujeres de nuestra población para frecuencia de variantes extremas, número total de heteromorfismos ni para el valor heterocromático total.

b) En la población masculina, la frecuencia elevada de un determinado

heteromorfismo cromosómico no parece actuar de forma negativa en la reproducción. Sin embargo, cifras bajas para el valor heterocromático total, así como un número alto de heteromorfismos en el individuo, pueden constituir una causa de riesgo para la progenie.

c) La incidencia elevada de una variante cromosómica, en la población femenina, puede en algunos casos suponer un riesgo para la descendencia.

d) Las variantes 1qh-, 9qh+ e inversión pericéntrica del 9, pueden en sí mismas o asociadas a otras causas, estar implicadas en la aparición de alteraciones en la descendencia cuando es la mujer portadora (Figuras 17-19).

5.- Finalmente, en la valoración cuantitativa de las zonas heterocromáticas de los cromosomas 1, 9, 16 e Y se ha observado que:

a) Las regiones heterocromáticas de los cromosomas 1, 9, 16 e Y, se contraen en menor grado que las zonas eucromáticas, y esta diferencia varía dependiendo del tamaño de la constricción secundaria.

b) Una distribución normal de la longitud de los segmentos de banda C y unos valores medios similares para la misma, en varones y mujeres, constituyen un rasgo característico de la población normal (Figuras 20-25).

c) Longitudes extremas de la región heterocromática en los cromosomas 1, 9 y 16 implican en algunos casos un riesgo para la descendencia.

d) El incremento en la longitud de la banda C del cromosoma Y puede ser responsable, aunque no de forma directa, de la aparición de alteraciones en la progenie (Figura 26).

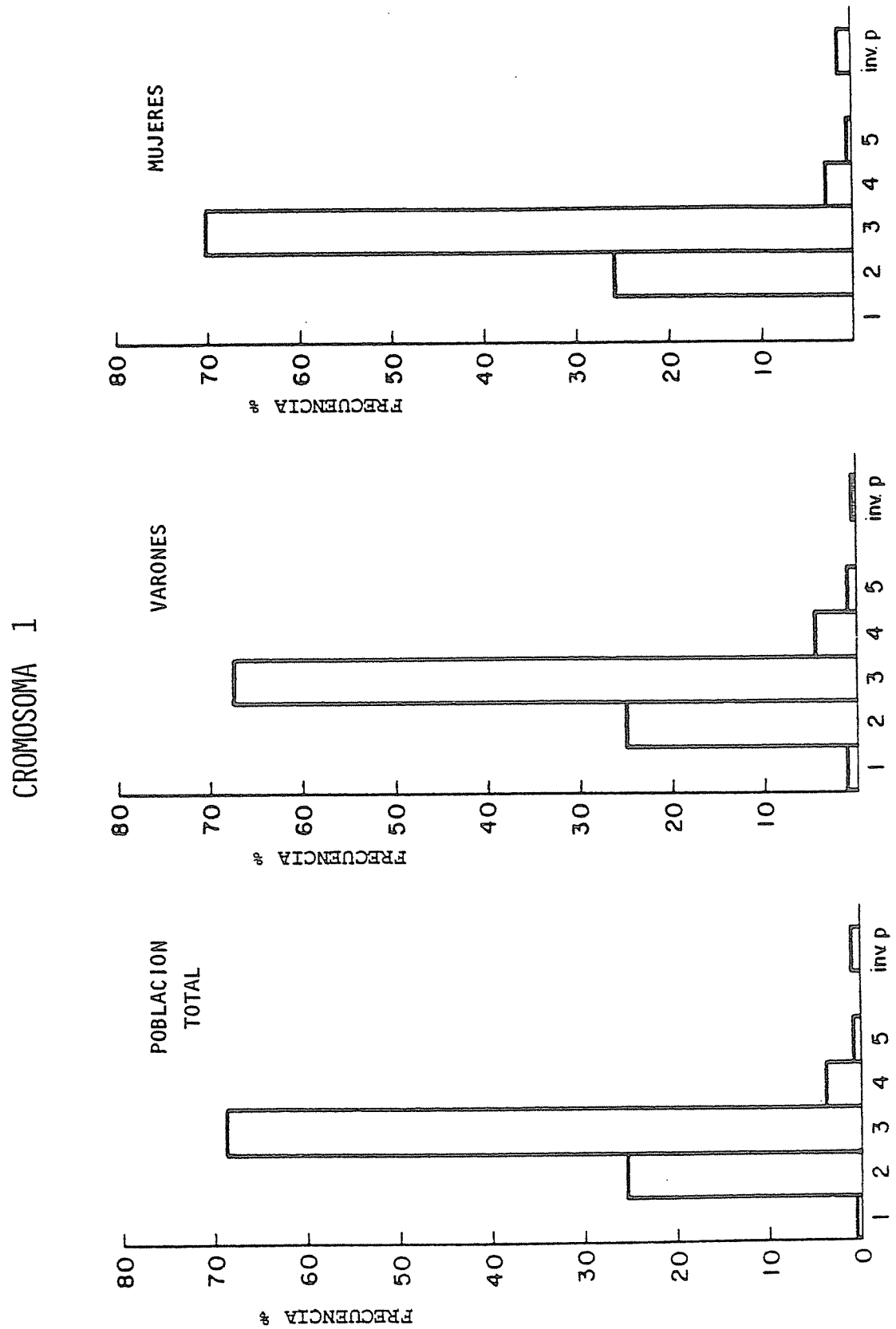


FIGURA 17: Distribución de los valores de banda C 1q12.

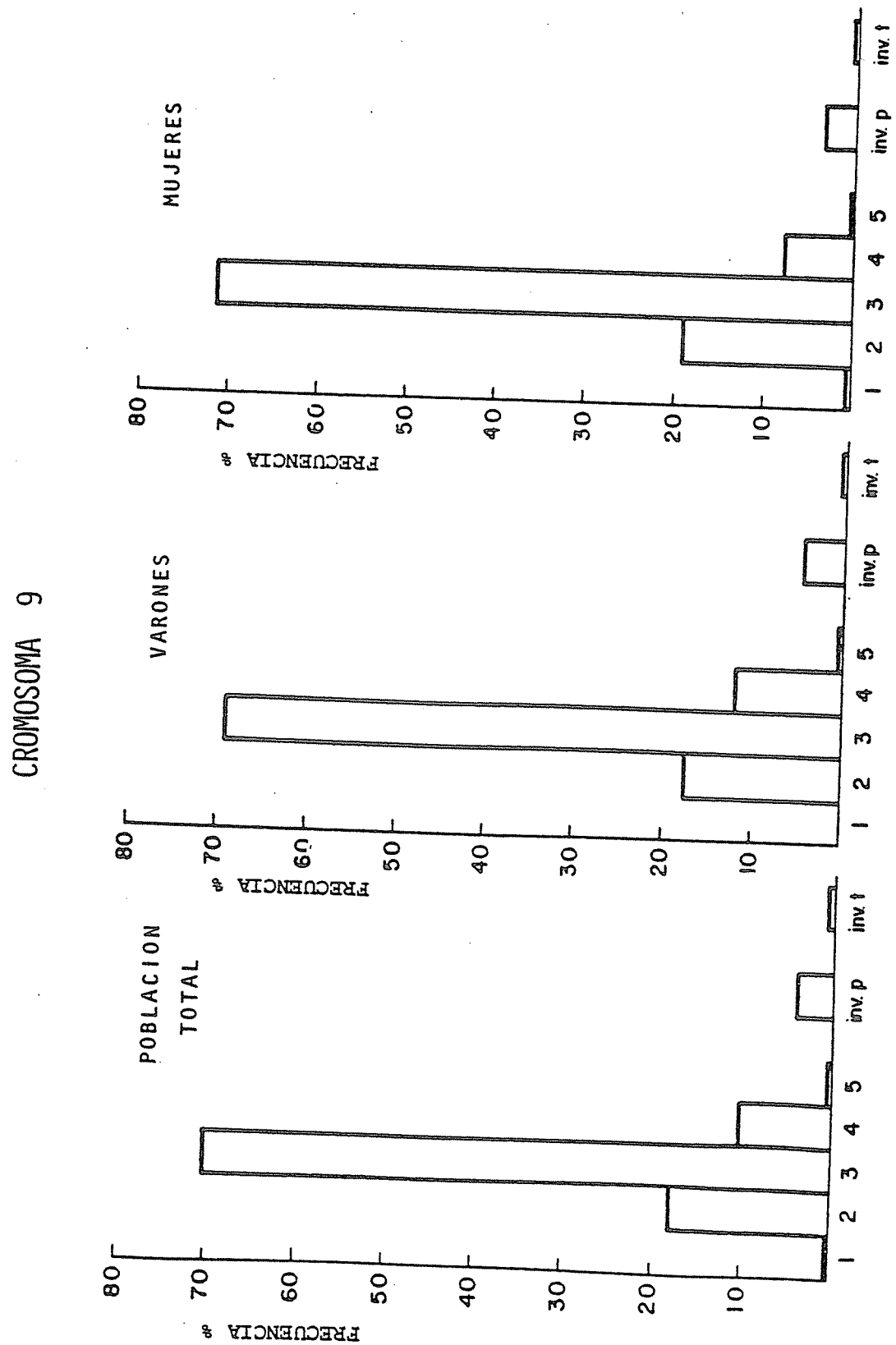


FIGURA 18: Distribución de los valores de banda C 9q12.

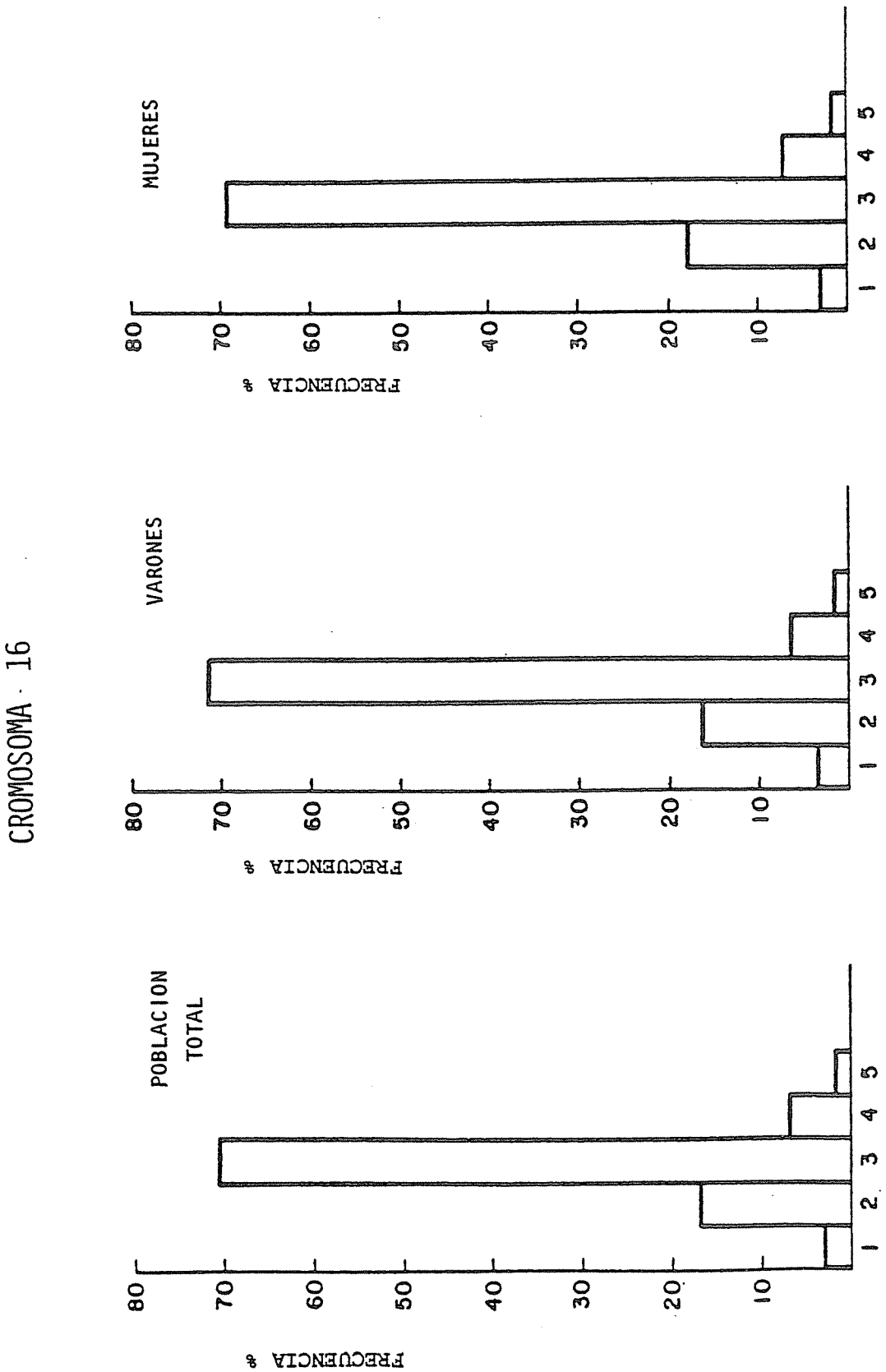


FIGURA 19: Distribución de los valores de banda C 16q11.

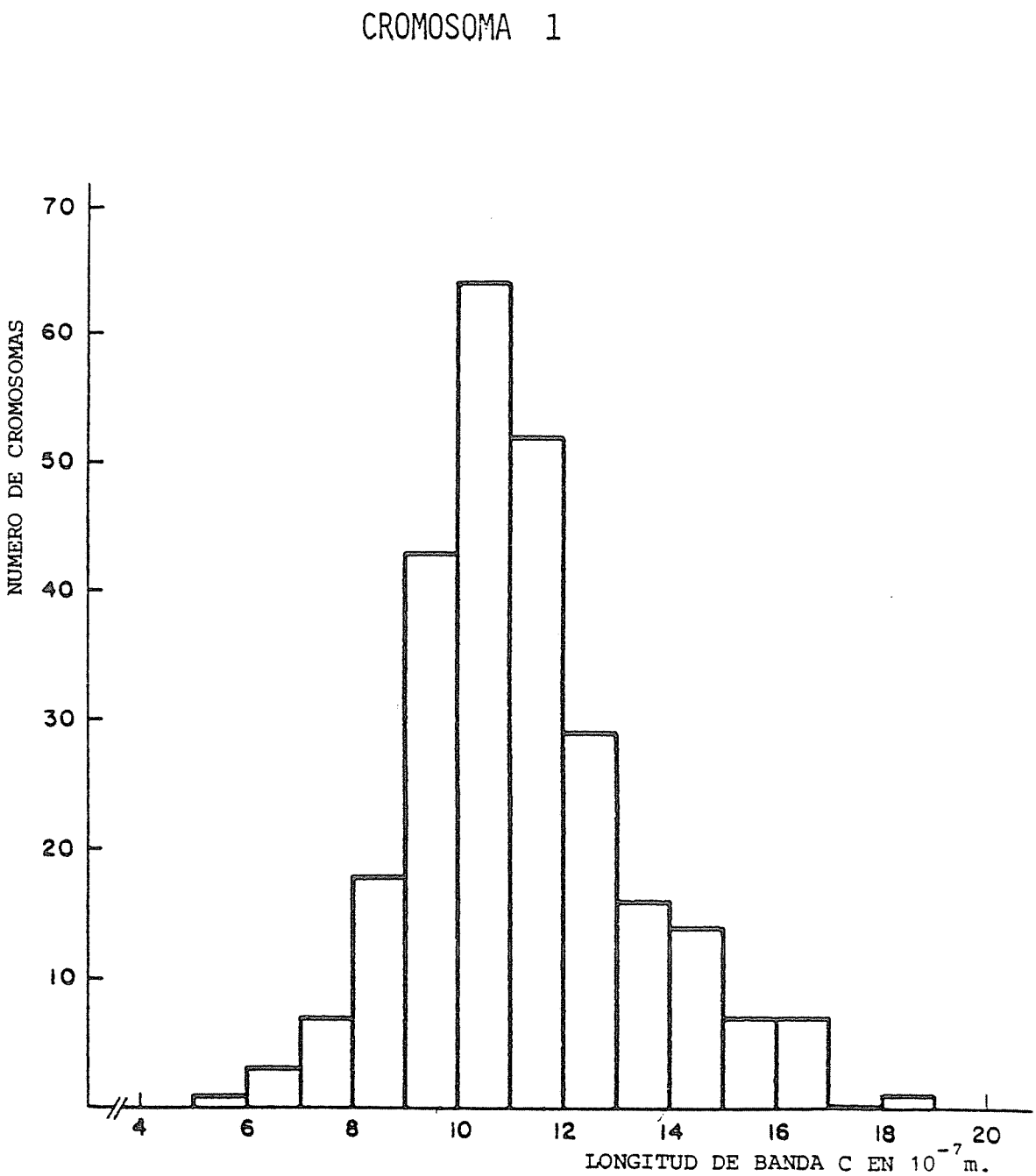


FIGURA 20: Distribución de la longitud de banda C en la población total.

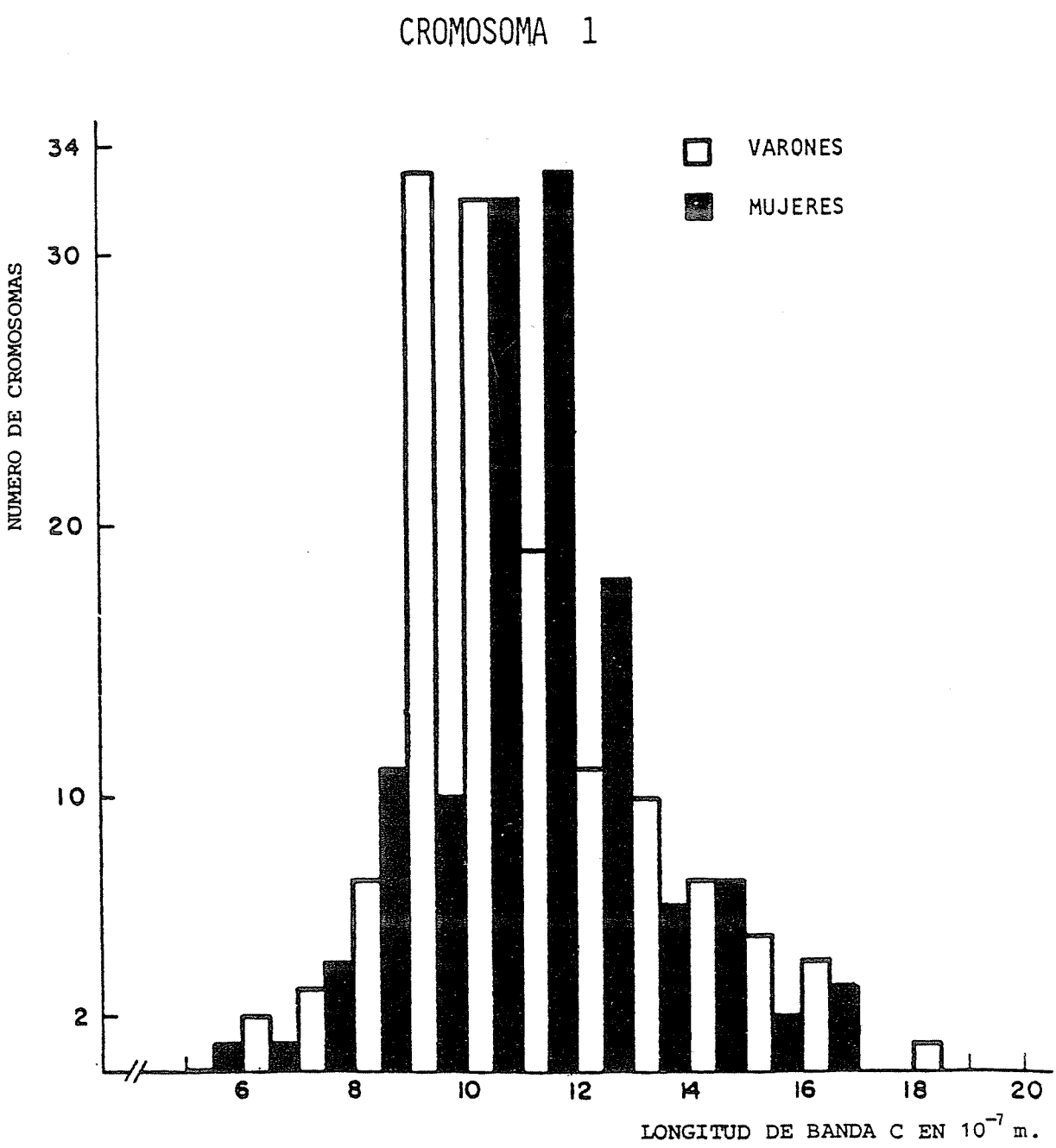


FIGURA 21: Distribución de la longitud de banda C en poblaciones masculina y femenina.

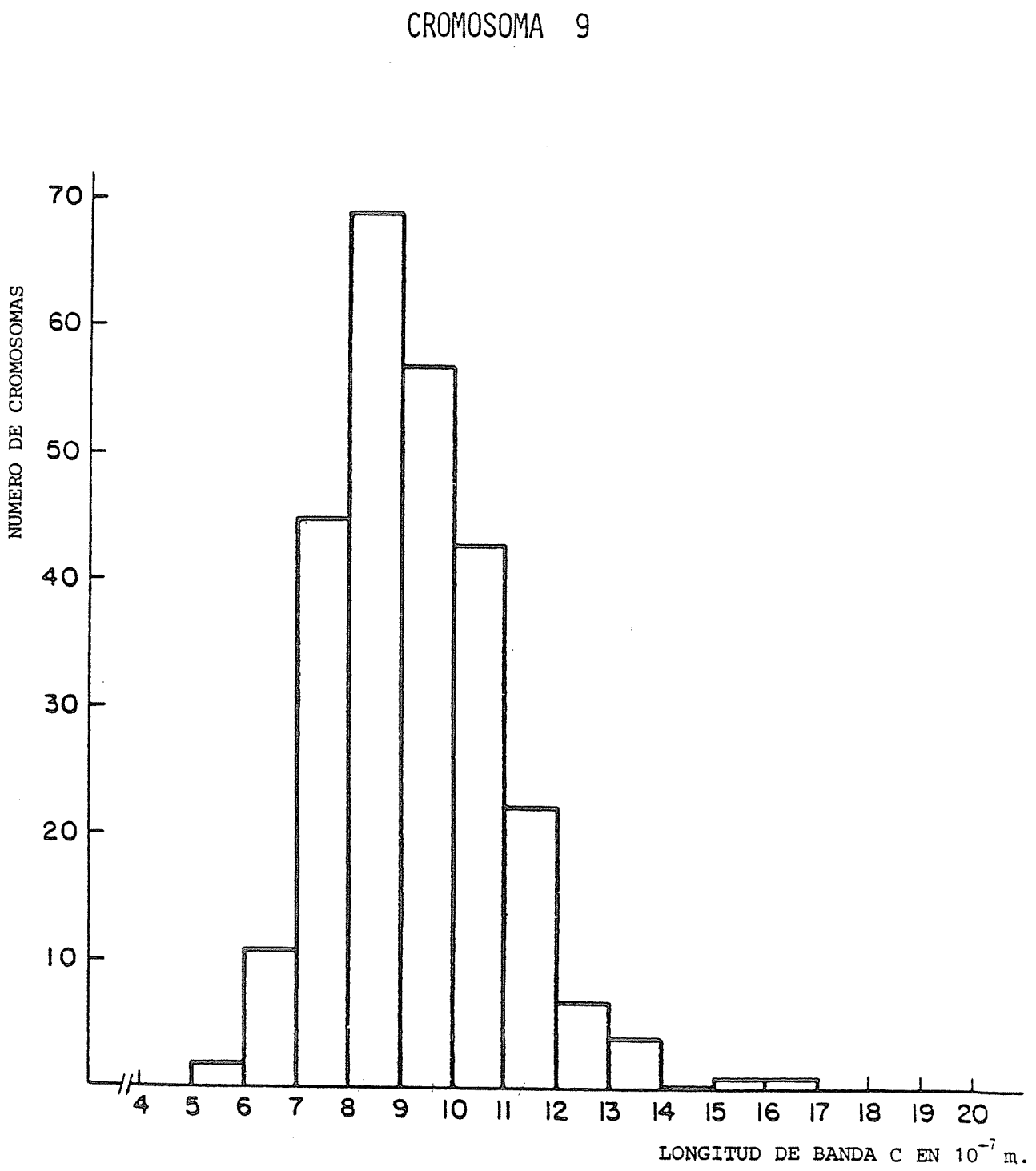


FIGURA 22: Distribución de la longitud de banda C en la población total.

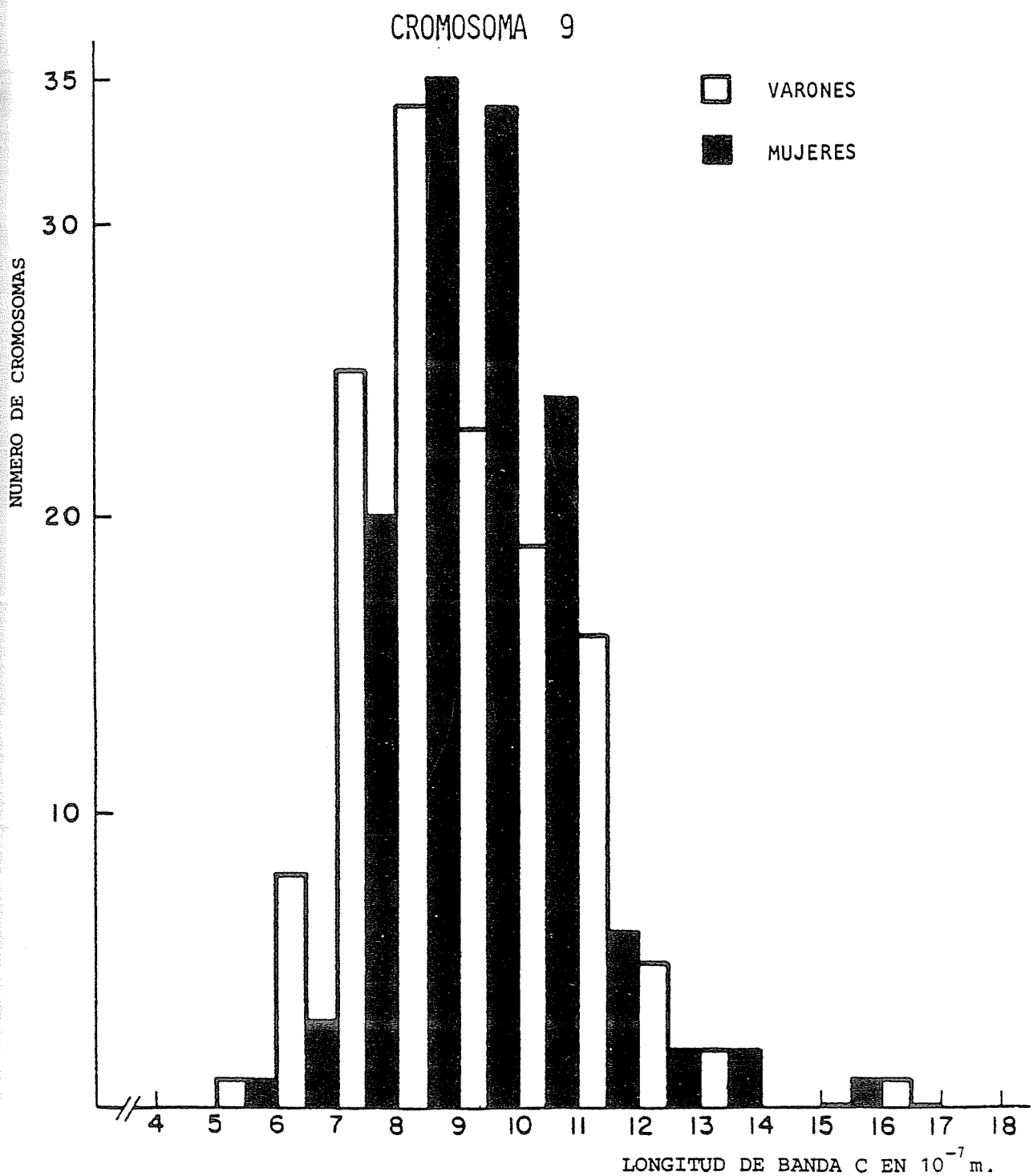


FIGURA 23: Distribución de la longitud de banda C en poblaciones masculina y femenina.

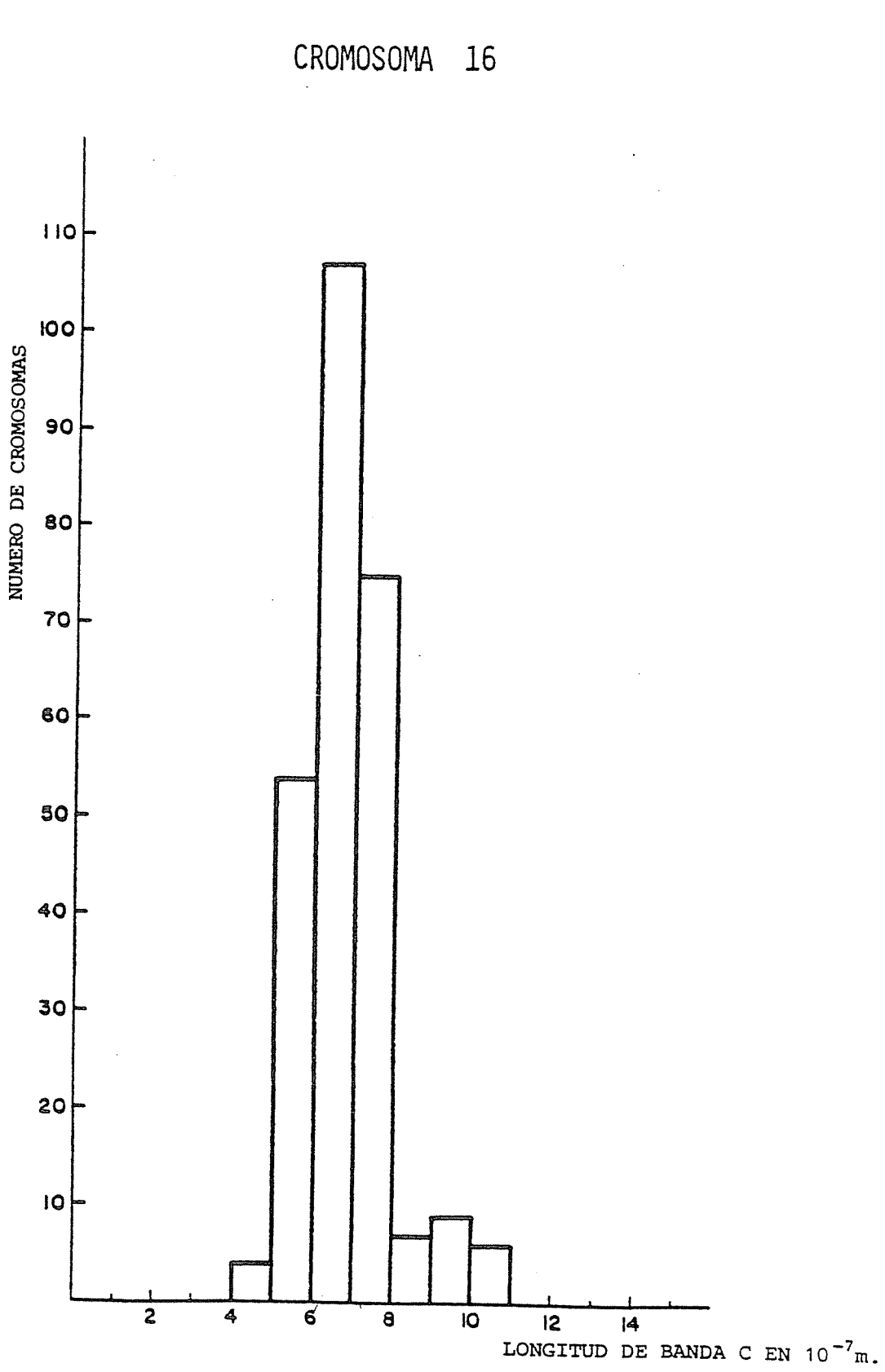


FIGURA 24: Distribución de la longitud de banda C en la población total.

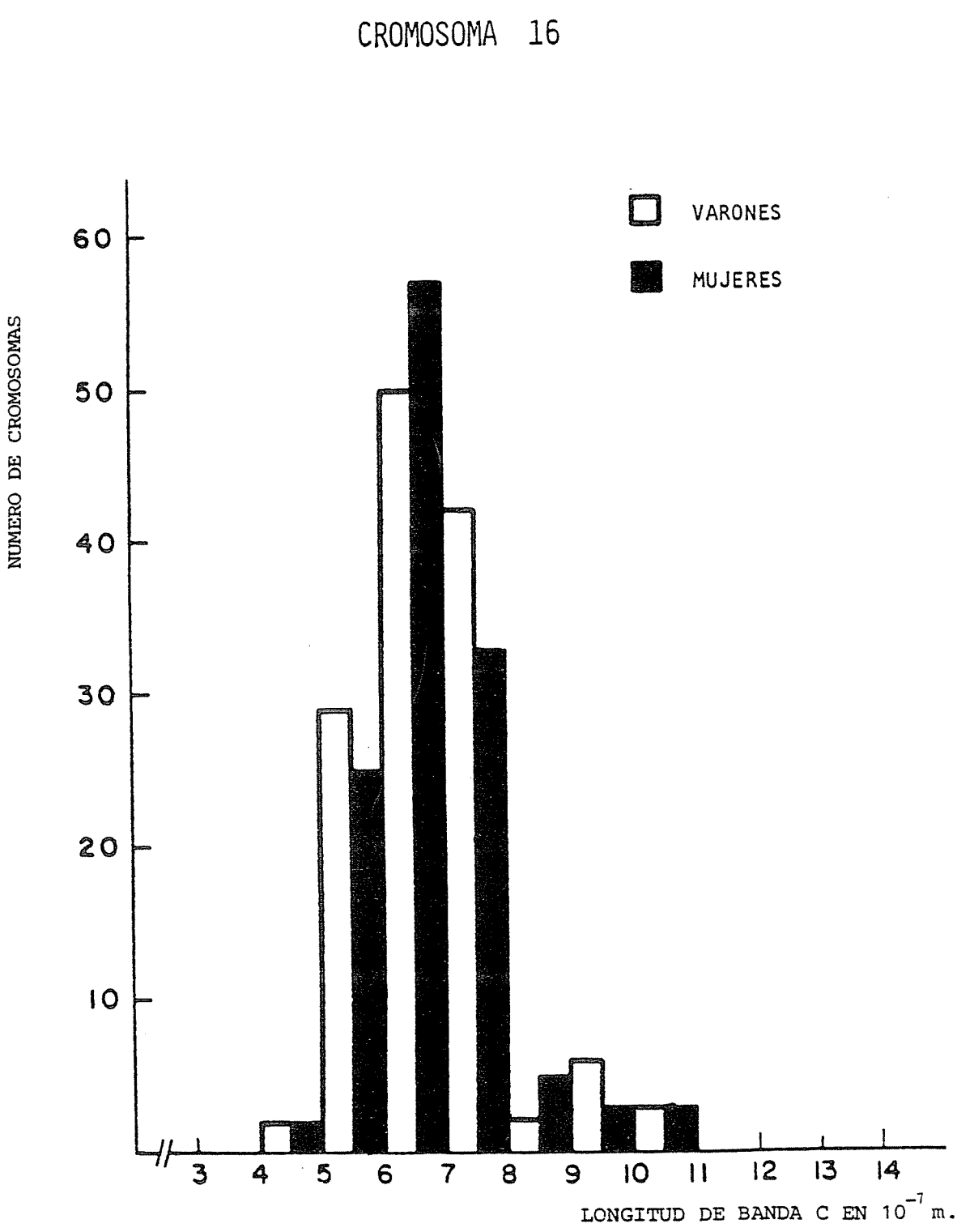


FIGURA 25: Distribución de la longitud de banda C en poblaciones masculina y femenina.

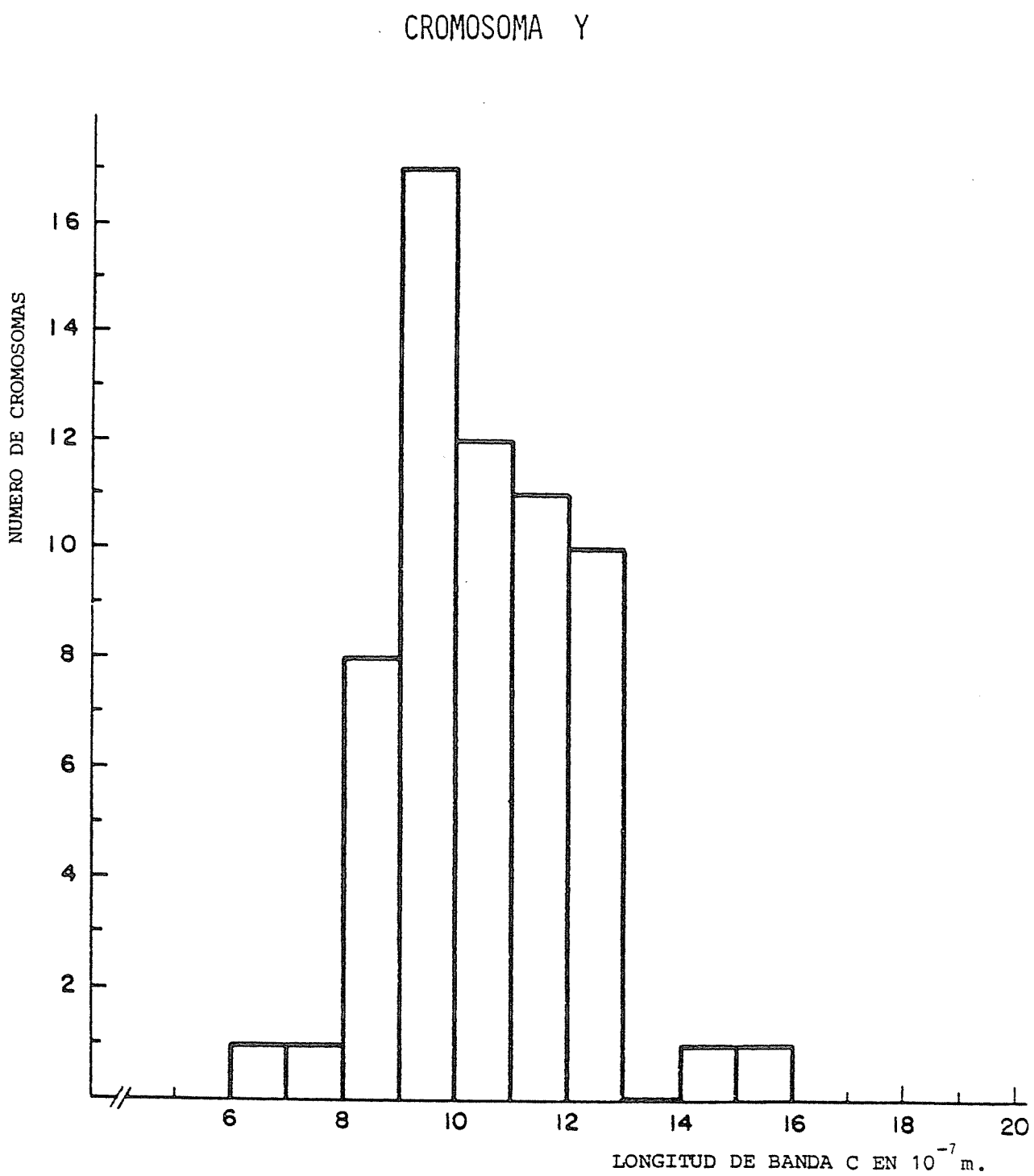


FIGURA 26: Distribución de la longitud de banda C.

3222.2 Muestra de neonatos sanos.

En cuanto al colectivo de neonatos normales, reunimos una muestra de recien nacidos (n=112), clínicamente sanos, procedentes de la Maternidad Provincial de Madrid. Con el análisis citogenético de esta población se pretendía averiguar los tipos e incidencia de variantes cromosómicas en dicho colectivo. El interés científico del estudio radicaba, por un lado, en su novedad, ya que era la primera vez que se estudiaba citogenéticamente en España una población de estas características. Por otro lado, los resultados obtenidos eran básicos para la valoración del heteromorfismo cromosómico en poblaciones patológicas, lo que determinaba su importancia en el reconocimiento y prevención de determinadas enfermedades hereditarias.

Teniendo en cuenta la posibilidad de que algunos heteromorfismos de los cromosomas 1, 9 y 16 afecten a la capacidad reproductiva de sus portadores, bien sea incrementando su probabilidad de tener descendencia cromosómicamente normal o bien sea disminuyendo su fertilidad, decidimos clasificar nuestra población en tres grupos distintos:

- Muestra global (112 neonatos)
- Muestra A_1 (51 neonatos). Constituida por los recien nacidos de madres con descendencia normal.
- Muestra A_2 (20 neonatos). Formada por los recien nacidos de madres que con anterioridad, habían tenido abortos y/o mortinatos.
- Los restantes neonatos (41 niños) procedían de madres primigestas.

En lo que hace referencia a las distribuciones del tamaño de las bandas 1q12, 9q12, 16q11, dichas distribuciones se ajustan a la normal, tanto en la población global como en las muestras A_1

y A_2. Igual fenómeno se observa para el número total de variantes y para el valor heterocromático total. Así mismo, en la población total y en las muestras A_1 y A_2, el tamaño de las bandas 1q12, 9q12 y 16q11 no se distribuye al azar. La frecuencia de aparición de cromosomas 1qh- es superior a la esperada en los tres grupos. Por consiguiente, dicho heteromorfismo debe ser considerado como característico de la población española y sin repercusión en el desencadenamiento de procesos patológicos. El porcentaje de cromosomas 16qh+ es mayor y diferente en los recien nacidos de madres con abortos y/o mortinatos que en los otros dos grupos. Este hecho implica que la variante 16qh+ incrementa el riesgo de alteraciones en la descendencia de los individuos portadores. Por otro lado, ni en la población total, ni en las muestras A_1 y A_2 existe evidencia de que un tamaño específico de banda C sea más frecuente que otro. El número total de variantes en tamaño, de bandas C y el valor heterocromático total, por último, son similares en los tres grupos.

Por lo que concierne al heteromorfismo del cromosoma Y se centró nuestra investigación en averiguar la incidencia de cromosomas Y heteromórficos en la población general española (130). Este dato ya había sido analizado en distintas poblaciones patológicas, como por ejemplo en individuos con trastornos psíquicos y conducta antisocial (133), que luego comentaremos, pero no se disponía de un patrón normal que permitiera comparar los resultados obtenidos y poder aclarar así la posible teratogenicidad o inocuidad de determinadas variantes del cromosoma Y. Para cubrir este objetivo se llevó a cabo el estudio citogenético de 65 neonatos varones, procedentes también de la Maternidad Provincial de Madrid. La selección se realizó al azar entre aquellos recien nacidos que, antes del tercer día de vida,

habían sido diagnosticados como normales por el equipo de neonatólogos de dicho Centro. Junto a las técnicas de estudio convencionales, se efectuó el análisis cuantitativo de los cromosomas del Grupo F(19-20) y del Y para la obtención del índica Y/F en cada uno de los 65 probandos integrantes de la muestra y se realizó la estimación de los estadísticos: Valor medio, sesgo, curtosis, coeficiente de variación y rango.

Analizando la distribución del índica Y/F en la muestra motivo de estudio (Figura 27), se comprobó que el 50% de los individuos presentaba un valor para ese parámetro entre 0.80 y 0.89. En el 23% de los casos el índice Y/F era inferior a 0.80 y en el 26% igual o superior a 0.90. El número de probandos y porcentaje correspondiente a cada clase, así como las características fundamentales que definían esa distribución se detallan en la Tabla 4. Teniendo en cuenta que tanto el sesgo como la curtosis no dieron valores significativos, se pudo deducir que la distribución del índice Y/F se ajustaba a la normal. En base a estos resultados se estimó que el índice Y/F medio de la población española era de 0.86±0.02 y que el 95% de esa población mostraba índices Y/F superiores a 0.67 e inferiores a 1.05.

Por otro lado y a la vista del rango que definía la muestra analizada y de la estimación de ese estadístico en la población española, se eligió el valor mayor (1.09) y menor (0.67) como índices Y/F extremos. Es decir, un individuo sería Yq+ al poseer un índice Y/F mayor o igual a 1.09 e Yq- cuando ese índice fuera inferior a 0.67. De acuerdo con este criterio, en la muestra de neonatos analizada se detectó un individuo Yq+ y un Yq-. Los cromosomas F e Y de ambos probandos junto con los correspondientes a un tercer neonato poseedor de un índice Y/F de valor medio, aparecen en la Figura 28.

Al comparar los resultados obtenidos junto con los hallados en una población de neonatos daneses (Figura 29) se pudo observar que las varianzas eran significativamente distintas y que, con un nivel de significación del 6%, se podría afirmar que el índice Y/F medio de la población española era mayor que el obtenido en la población danesa.

Esta tendencia hacia cromosomas Y más largos que se manifiesta entre los neonatos españoles, puede deberse a dos causas: 1ª La población danesa se estudió a partir de sangre de cordón y en los cultivos de este tipo, el cromosoma Y se condensa más que en los realizados con sangre periférica que fué la utilizada en los neonatos españoles. 2ª Es posible que, en Europa, exista un gradiente norte-sur para la longitud del cromosoma Y (Lubs y Patil, 1975; ver 130), de forma que los varones de origen nórdico tengan un cromosoma Y más pequeño que los de origen mediterraneo.

TABLA 4

RECIEN NACIDOS NORMALES

DÍSTRIBUCION Y CARACTERISTICAS DEL INDICE Y/F EN LA MUESTRA ANALIZADA

Indice Y/F	N	%
<0,70	1	1,54
0,70 - 0,74	4	6,15
0,75 - 0,79	10	15,38
0,80 - 0,84	21	32,31
0,85 - 0,89	12	18,46
0,90 - 0,94	6	9,23
0,95 - 0,99	4	6,15
1,00 - 1,04	3	4,62
1,05 - 1,09	3	4,62
⩾1,10	1	1,54
total	65	100,00

$\bar{x} \pm s$	sesgo	curtosis	$cv = \frac{s}{\bar{x}} \cdot 100$	rango
0,8611 ± 0,0968	0,5368 ± 0,3038 no signific.	3,4383 ± 0,6076 no signific.	11,24 %	$P_{2,5}$=0,7077 $P_{97,5}$=1,0895*

ESTIMACION DE LOS ESTADISTICOS QUE DEFINEN EL INDICE Y/F EN LA POBLACION

$\bar{x} \pm 1,96 \frac{s}{\sqrt{N}}$	rango
0,8611 ± 0,0235	$\bar{x}$ - 1,96s = 0,6714** $\bar{x}$ + 1,96s = 1,0508

* Y/F ⩾ 1,09 (Yq+)

** Y/F < 0,67 (Yq-)

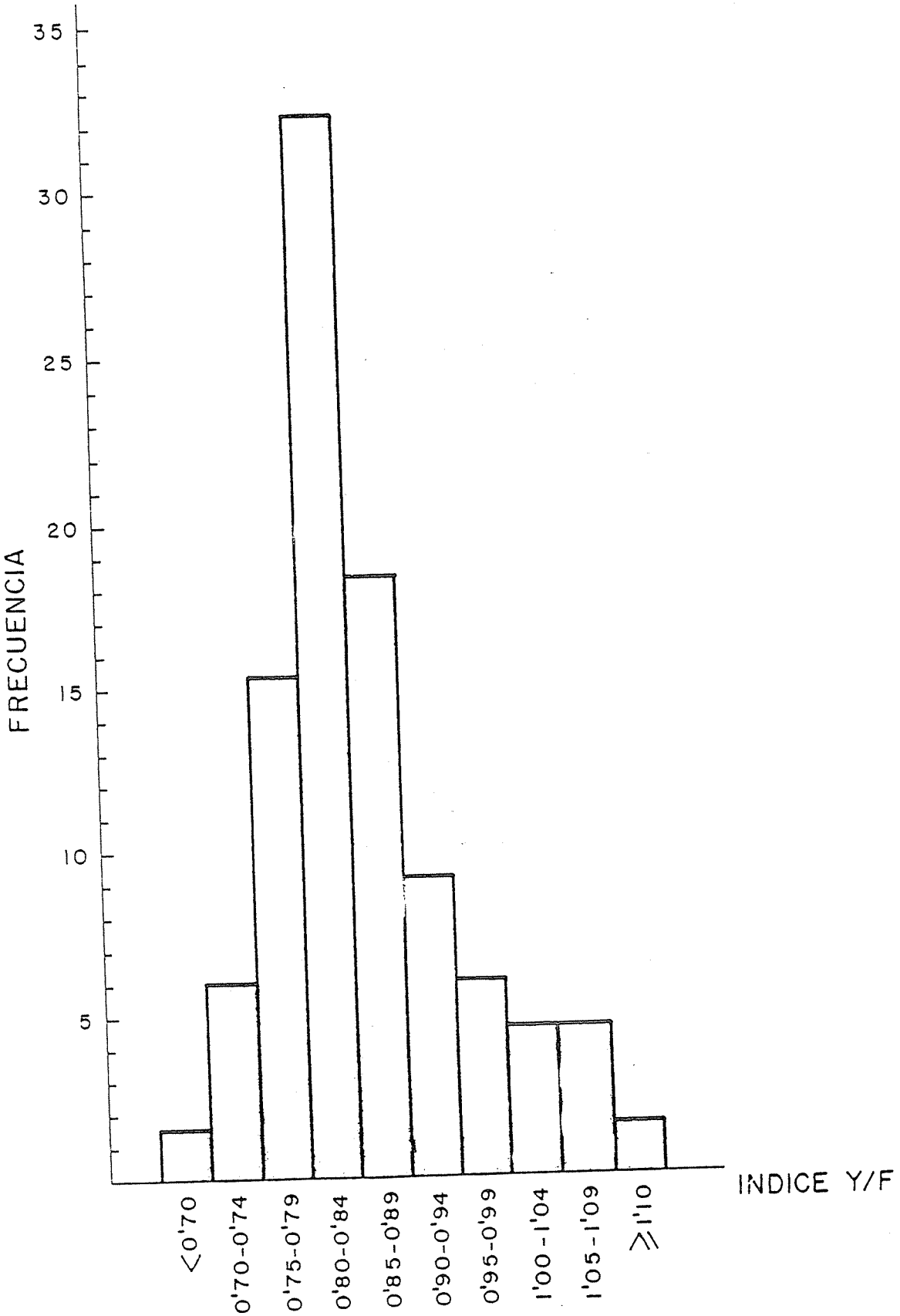


FIGURA 27: Distribución del índice Y/F en recien nacidos normales.

RECIEN NACIDOS NORMALES

Heteromorfismo del cromosoma Y

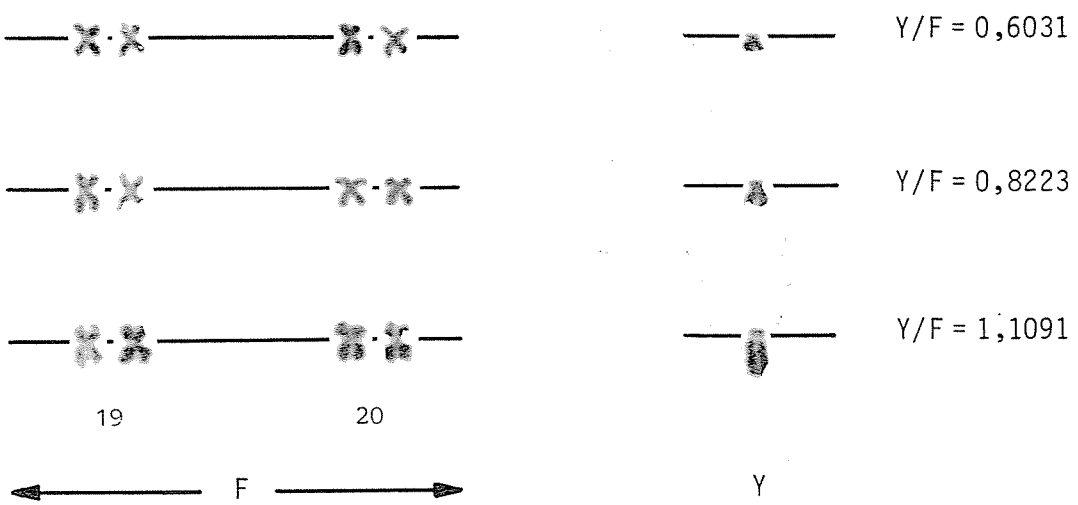


FIGURA 28

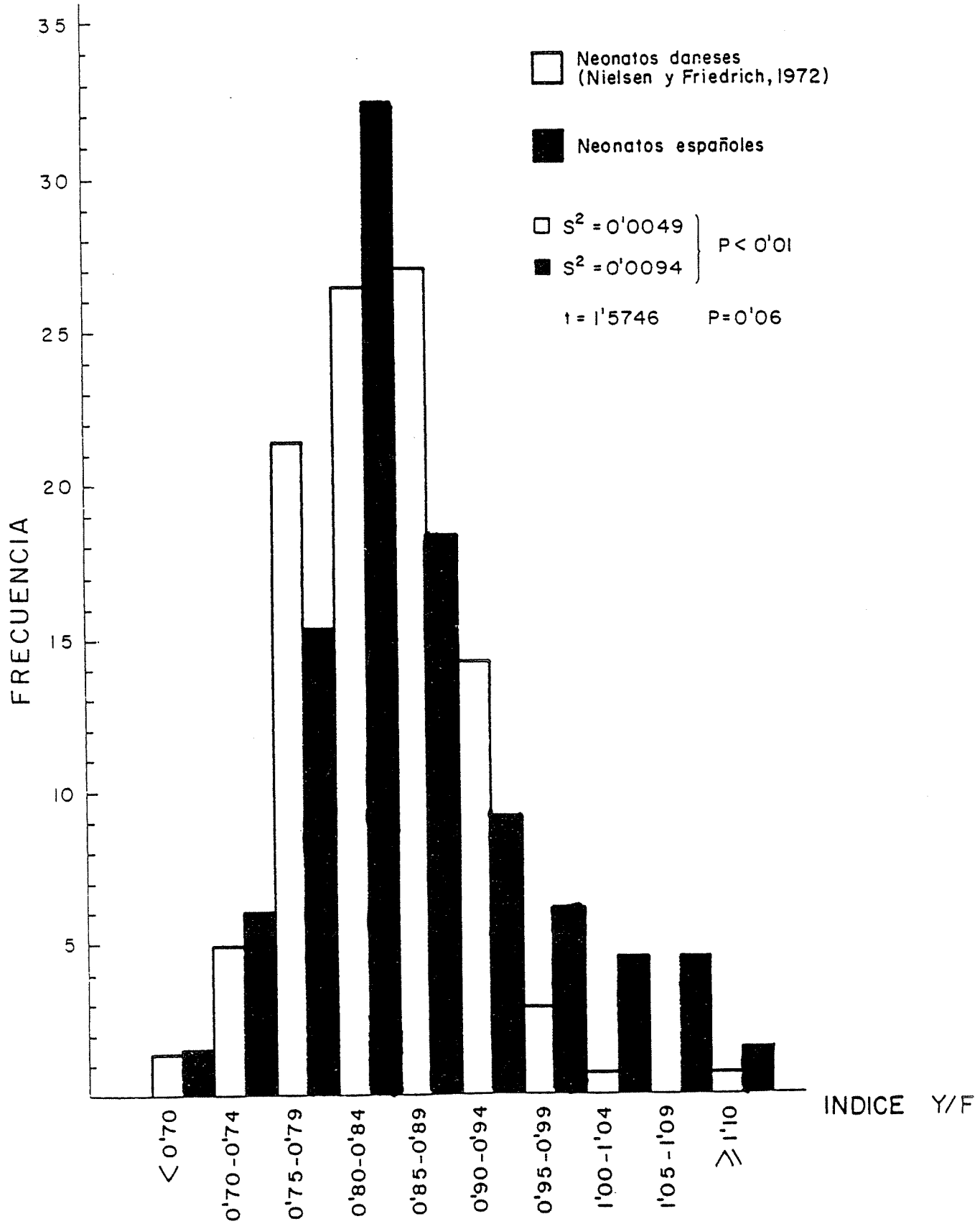


FIGURA 29: Distribución del índice Y/F en dos muestras de neonatos.

322.3 Regiones organizadoras del nucléolo (NORs): Incidencia en el proceso meiótico.

La posible implicación de las variantes de cromosomas acrocéntricos en la no-disyunción se ha estudiado en dos familias en las que se habían detectado miembros portadores de variantes o anomalías cromosómicas, que implicaban mayor número de regiones organizadoras del nucléolo (NORs).

Hemos considerado un NOR activo cuando se detectaba, en esa zona, un precipitado de plata, e inactivo en caso contrario. No se tuvo en cuenta el tamaño de los precipitados de plata. Se ha contabilizado una asociación entre NORs, cuando un precipitado de plata conectaba dos o más NORs, o cuando los NORs estaban a una distancia igual o menor del ancho de una cromátida. En una cadena o en un anillo de cromosomas acrocéntricos, se tuvo en cuenta la asociación de cada cromosoma con los dos adyacentes.

El análisis estadístico de los valores medios se llevó a cabo mediante un test de Mann-Whitney y como una medida de la intensidad de asociación entre actividad del NOR y asociación de acrocéntricos, se obtuvieron coeficientes de correlación de Spearman.

Es una hipótesis que se ha venido barajando en múltiples trabajos que las variantes de brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos, fundamentalmente aquellas que implican variación en el número de NORs, podían estar relacionadas con procesos de no-disyunción.

Con el fin de profundizar más en esta y otras hipótesis en cuanto a heredabilidad y comportamiento de los NORs, se realizó un estudio citogenético en una variante extrema de este tipo, que afectaba a los brazos cortos de un cromosoma 15. Dicho cromosoma se detectó en cuatro miembros de una fratría (Fig. 30). Dos de

los portadores tenían una descendencia normal, uno estaba soltero y otro había tenido tres abortos y ningún hijo vivo. Mediante técnicas de bandas QFQ y GTG, pudieron observarse hasta cuatro satélites y cuatro constricciones secundarias. Con tinción de plata aparecieron desde cero hasta cuatro depósitos sobre el cromosoma marcador (Figura 31). El bandeo DA/DAPI demostraría una única banda a nivel de la región p11 del cromosoma 15, según esto los satélites intermedios no podían interpretarse como el resultado de un desdoblamiento de la región p11 tal y como algunos autores habían sugerido para variantes similares (153 , 154 , 155). La media, del número de depósitos de plata en el cromosoma 15p+, fue significativamente diferente entre los cuatro portadores (Figura 32) (Tabla 6). La media menor se observó en el individuo II-7 y la máxima en II-6 (Tabla 5). Cuando se consideró la media de los restantes acrocéntricos, los valores se invertían (Figura 33). Estos resultados hacían cuestionable la hipótesis de que la actividad NOR es una característica fija de un cromosoma, como habían propuesto Mikelsaar y col. (1977), Mazkovic y col. (1978) y Dev y col. (1979) (155). Nuestros resultados mostraban por el contrario, una variación interindividual de la actividad de las regiones organizadoras del nucleolo para el cromosoma 15p+ y también una variación intraindividual como se puede deducir de las elevadas desviaciones estandar obtenidas (Tabla 5).

El hecho de que el individuo II-7 mostrase mínima actividad NOR en el cromosoma 15p+ y máxima en los restantes acrocéntricos (Tabla 5) nos inclinaba a pensar que debía existir un mecanismo compensador entre los NORs tal y como habían propuesto Jotterand-Bellomo y Van Melle (1981) (155). Sin embargo, a pesar de este mecanismo II-7 mostró un valor medio, para la actividad NOR total,

significativamente superior a II-6 y II-5 (Tabla 7). Estos datos junto con los de la historia familiar están sugiriendo la existencia de un umbral óptimo de actividad NOR en el hombre. Esta hipótesis explicaría los abortos repetidos de II-7 y la descendencia normal de II-6 y II-5, aún siendo todos portadores del mismo cromosoma marcador. Según esto, actividad NOR en exceso podría ser una causa de alteraciones a nivel meiótico y como una consecuencia favorecer procesos de no-disyunción. Por tanto, cualquier cromosoma marcador con NOR extra, sería un riesgo potencial para el individuo portador, al menos en lo que respecta a su descendencia.

La hipótesis que se acaba de exponer, se vería apoyada por un estudio realizado poco después en una alteración cromosómica que implicaba aumento de los NORs y que fue detectada en un varón afecto de oligoastenozoospermia severa (138,139).

La alteración cromosómica consistía en la presencia de dos cromosomas extra. Las bandas Q revelarían una ligera fluorescencia en los extremos terminales de cada cromosoma extra (Figura 34a). La tinción de DA/DAPI demostraría dos bandas subterminales intensamente fluorescentes (Figura 34b). No se observó desespiralización de los cromosomas marcadores después del tratamiento con Distamicina A (Figura 34c). Las bandas C demostrarían dos bloques de heterocromatina centromérica. una banda en el lugar del centrómero funcional y otra próxima al otro extremo (Figura 34d). Dos pequeños depósitos de plata se observaron en cada cromosoma marcador (Figura 34e), lo que indicaba la presencia de dos regiones organizadoras del nucléolo. Estos resultados sugerían que los cromosomas anormales presentes en el paciente eran, cada uno de ellos, una inversión-duplicación de un trozo del cromosoma 15 y que ambos

marcadores eran idénticos.

Las bandas G y T se observaron en metafases tempranas (Figura 35). El patrón de bandas consistía en una región clara bordeada por dos bloques subterminales oscuros. La imagen en bandas T era el negativo de la de bandas G. Con estos datos se concluyó que la fórmula cromosómica para cada uno de los cromosomas accesorios era: inv dup (15)(pter → q11.2::q11.2 → pter)(Figura 36). Por tanto, y dado que el examen físico y mental del probando fue normal, excepto la infertilidad, parece que la tetrasomía para el fragmento 15pter → q11.2 no causa malformaciones importantes ni retraso mental.

Por otro lado, y ya que el paciente presentaba cuatro regiones organizadoras del nucleolo extra, se realizó un estudio, similar al efectuado en la variante 15p+ sobre la actividad NOR, en el probando y en un hermano normal, con cariotipo normal y descendencia sana. La actividad NOR fue significativamente mayor en el paciente que en su hermano, no sólo cuando se consideraron los cromosomas D, G y los dos marcadores, sino también, cuando los cromosomas extra fueron excluidos (Tabla 8). Una vez más, parece que la actividad NOR elevada podría provocar algún tipo de deterioro gamético, que en este caso explicaría la oligoastenozoospermia del probando. Esta hipótesis concuerda con la observación de Rosenmann y col. (1985) (140) que establece que las secuencias de rADN son especialmente potentes en interferir el proceso de inactivación normal del cromosoma X en la meiosis.

Finalmente y dado que algunos autores habían encontrado una correlación entre tinción de plata de los NORs y su participación en el fenómeno de asociación de satélites, se realizó también, un estudio de este tipo en este caso. No se encontró correlación

ni en el probando (r=0.0889) ni en su hermano (r=0.0786). Sin embargo, la frecuencia de asociación de satélites fue significativamente superior ($p < 0.02$) en el paciente que en su hermano (Tabla 8). Este incremento se debía a los dos cromosomas bisatelizados, ya que la proporción de asociaciones que implicaban a los cromosomas D y G fue similar en ambos hermanos (Tabla 8). En suma, del conjunto de estos resultados se concluye que actividad NOR extra y elevada frecuencia de asociación de satélites podrían considerarse como factores que favorecen alteraciones meióticas, con las consecuencias que esto implica en cuanto a fenómenos de no-disyunción y problemas de esterilidad.

TABLA 5

Valores medios de tinción de plata para el 15p+ y para los diez cromosomas acrocéntricos en los portadores.

Individuos	Cromosoma 15p+		Cromosomas D+G (incluyendo el 15p+)	
	Nº células	$\bar{x}$±Ds	Nº células	$\bar{x}$±DS
II-5	40	1.3 ±0.56	40	8.2 ±1.04
II-6	40	2.33±0.8	40	8.08±0.97
II-7	40	0.63±0.77	40	9.08±1.23
II-9	40	1.0 ±0.68	40	8.65±0.92

TABLA 6

Tests comparativos entre los valores medios de tinción de plata del cromsoma 15p+ en los portadores.

Individuos	II-6	II-7	II-9
II-5	z=5.18 $p < 0.001$	z=3.95 $p < 0.001$	z=1.79 $0.05 < p < 0.10$
II-6		z=6.38 $p < 0.001$	z=5.85 $p < 0.001$
II-7			z=2.34 $p < 0.05$

TABLA 7

Tests comparativos entre los valores medios de tinción de plata para los diez cromosomas acrocéntricos en los portadores del 15p+

Individuos	II-6	II-7	II-9
II-5	z=0.24 $0.70 < p < 0.80$	z=3.22 $p < 0.001$	z=2.11 $p < 0.05$
II-6		z=3.68 $p < 0.001$	z=2.48 $p < 0.05$
II-7			z=1.81 $0.05 < p < 0.10$

TABLA 8

Valores medios de la tinción de plata y de la asociación de satélites en el paciente y en su hermano

Parámetros	Paciente		Hermano		Mann-Whitney tests	
	Nº células	$\bar{x}$±DS	Nº células	$\bar{x}$±DS		
(D+G) Ag^+-NORs	100	9.8 ±0.47	100	8.99±1.11	z= 5.34	p < 0.001
Ag^+-NORs Totales[a]	100	12.39±1.32	100	8.99±1.11	z=11.66	p < 0.001
Asociaciones (D+G)	100	6.7 ±3.98	100	6.36±4.07	z= 0.85	NS
Asociaciones Totales[a]	100	7.64±4.44	100	6.36±4.07	z= 2.22	p< 0.02

[a] Se incluyen los NORs de los cromosomas marcadores en el paciente.

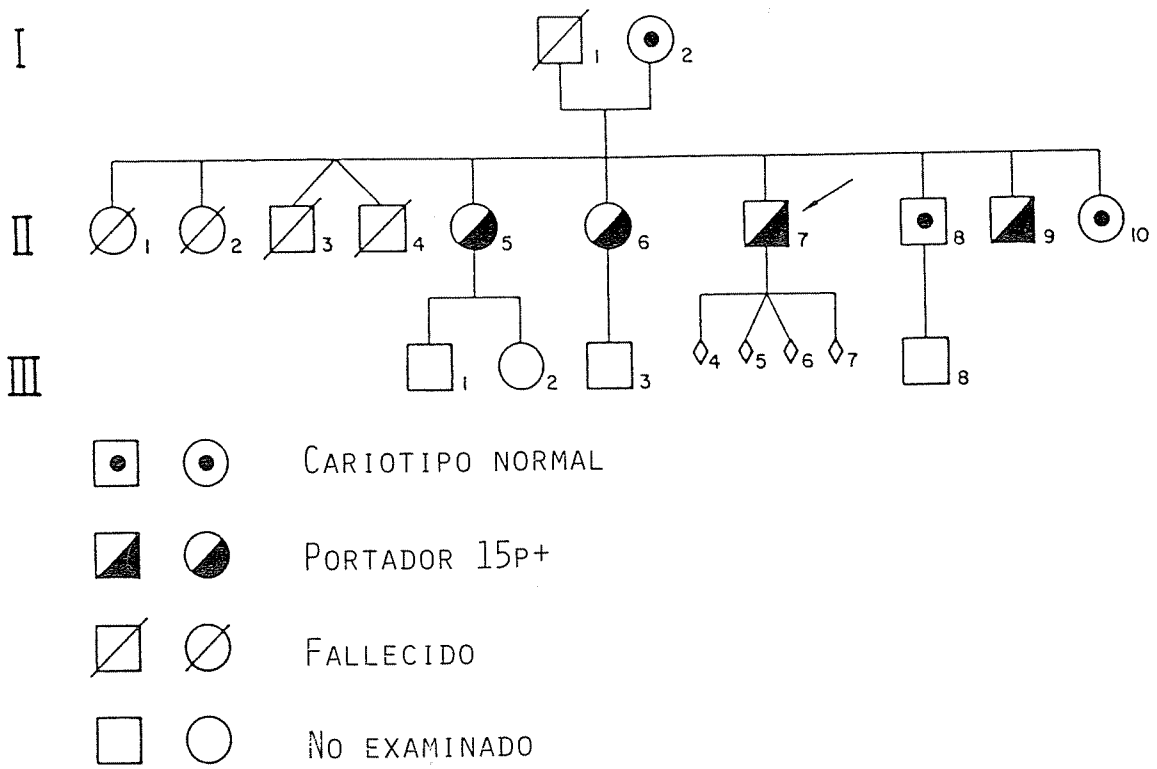

I
II
III
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
CARIOTIPO NORMAL
PORTADOR 15P+
FALLECIDO
NO EXAMINADO

FIGURA 30

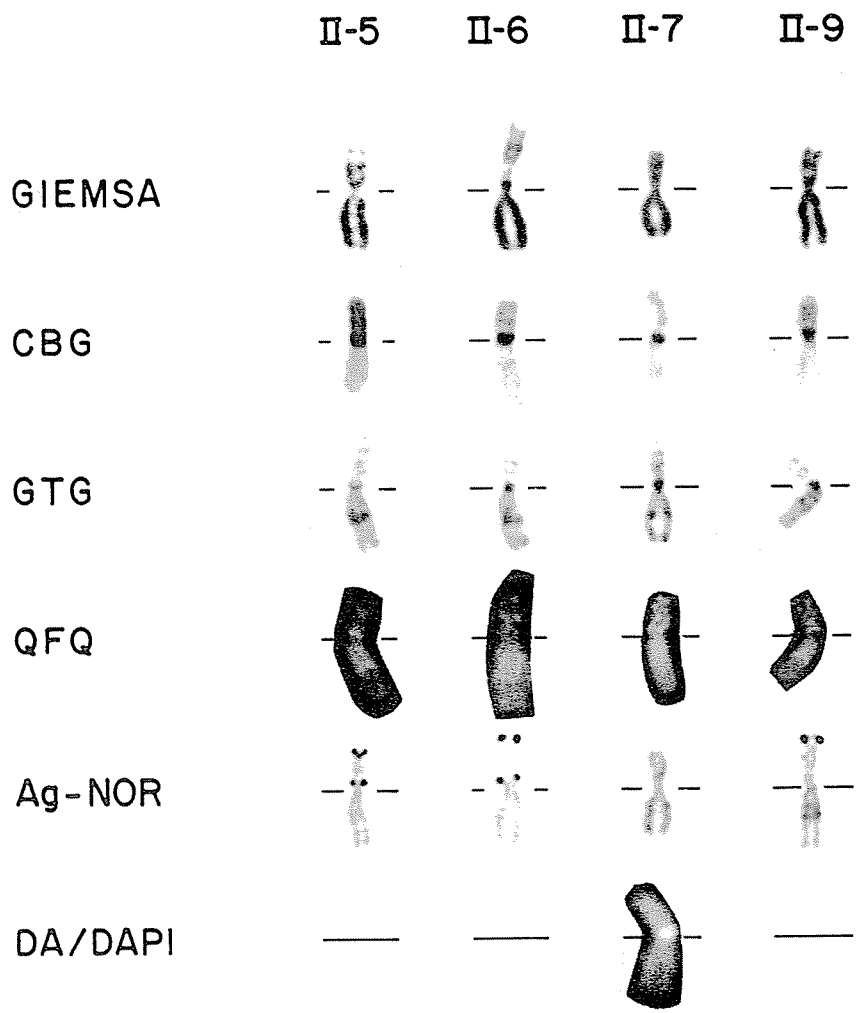


FIGURA 31

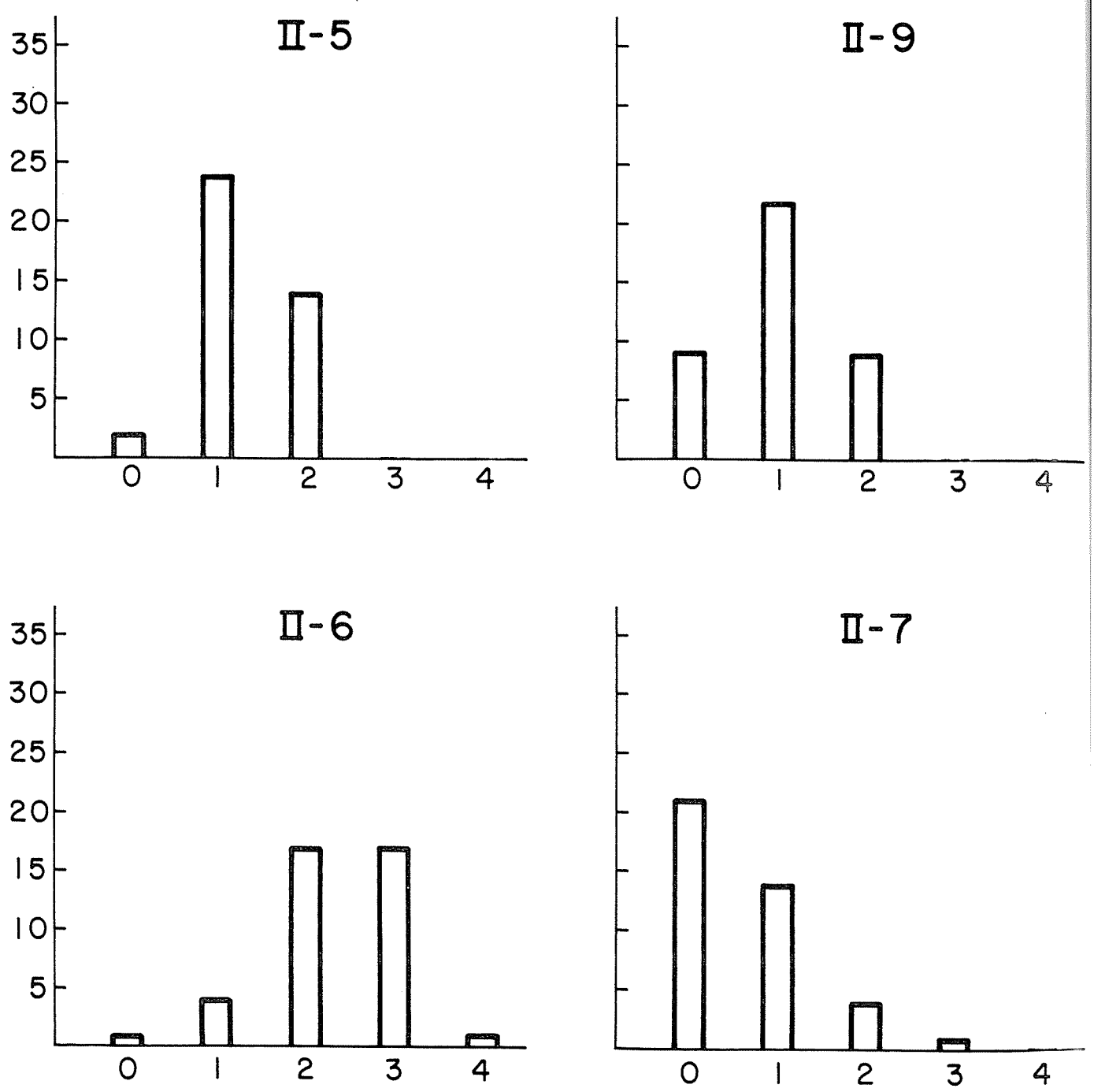

II-5
35
30
25
20
15
10
5
0
1
2
3
4
II-9
0
1
2
3
4
II-6
35
30
25
20
15
10
5
0
1
2
3
4
II-7
0
1
2
3
4

FIGURA 32

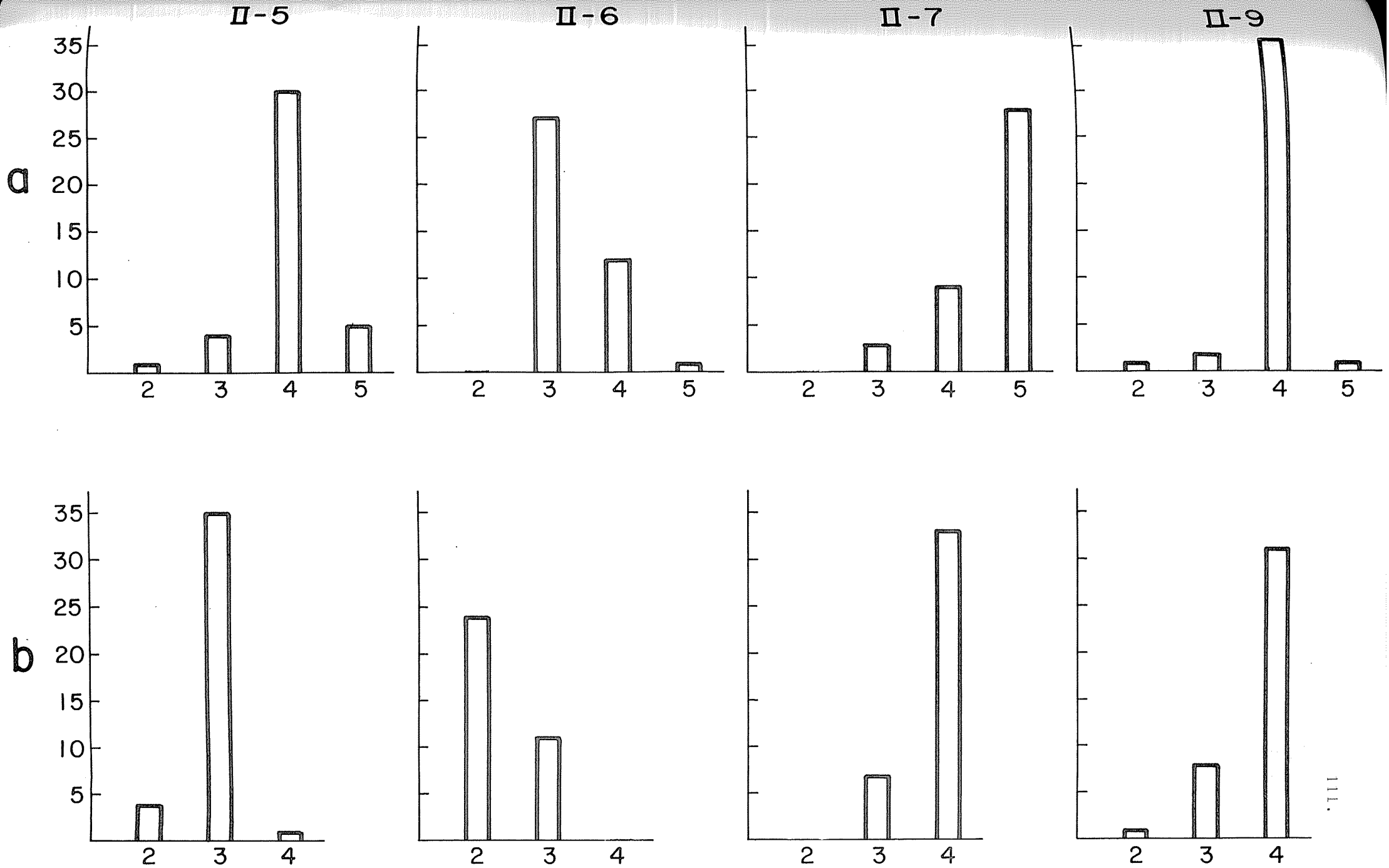


FIGURA 33

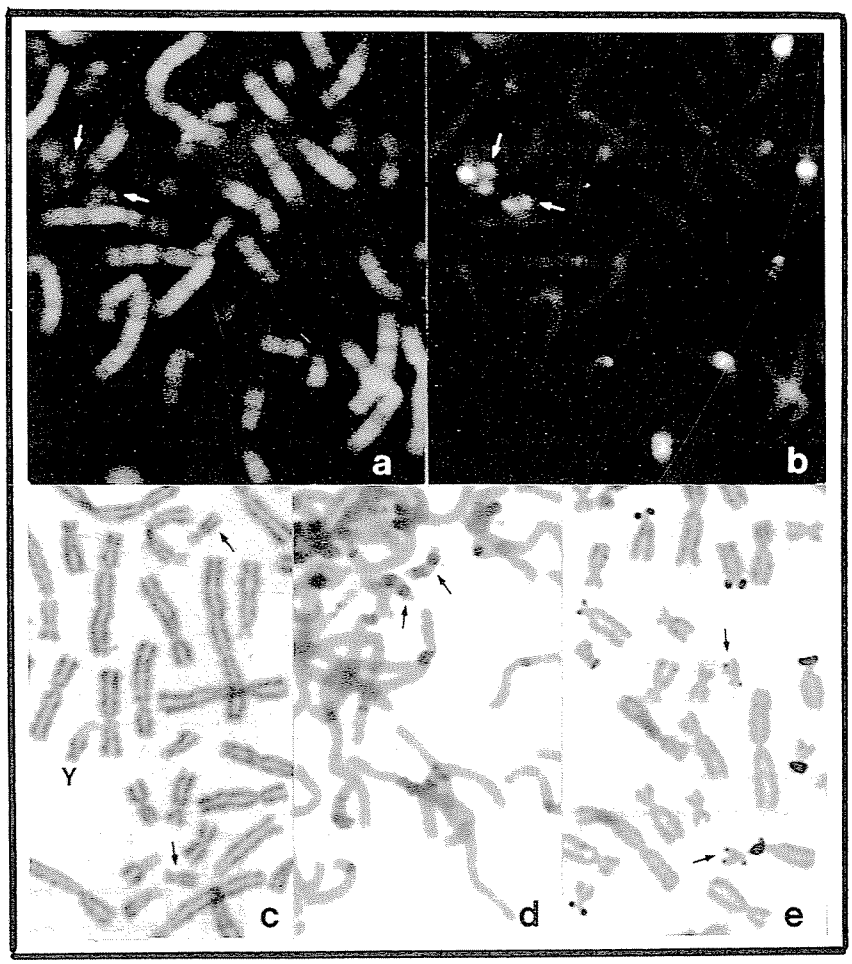


FIGURA 34

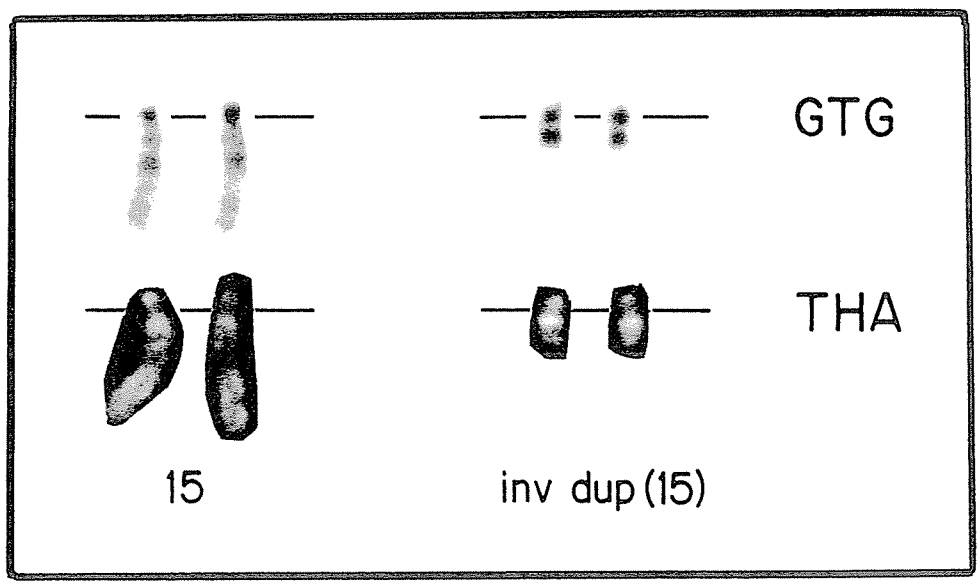


FIGURA 35

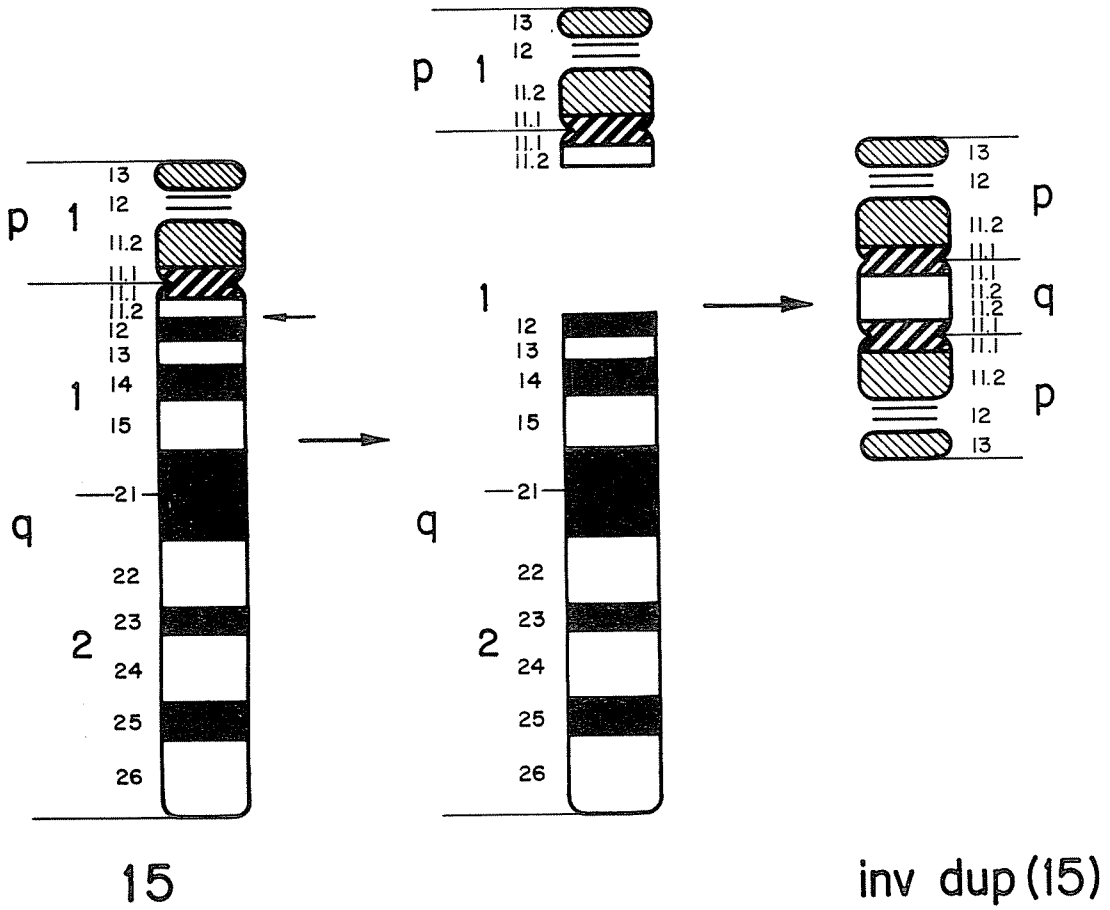

p
1
13
12
11.2
11.1
11.1
11.2
1
12
13
14
15
21
q
22
23
2
24
25
26
15
inv dup (15)

FIGURA 36

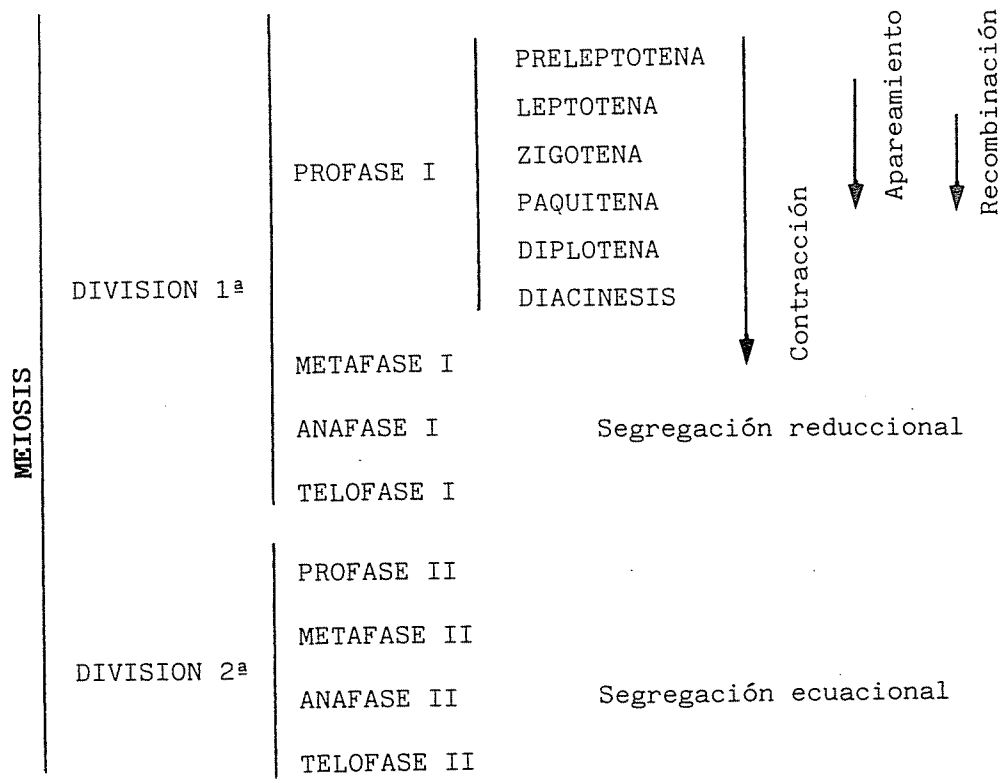
32.3 Estudio citogenético de la meiosis masculina

323.1 Prenotandos

La meiosis es una división celular que en todos los organismos eucariontes, salvo en determinadas excepciones se desarrolla de forma análoga.

La función principal de la meiosis es la producción de células euploides. Es decir, células hijas (espermatozoides y óvulos) haploides con 23 cromosomas a partir de células madres (espermatogonias y ovogonias) diploides con 46 cromosomas.

Esta producción celular, de óvulos y espermatozoides se realiza a través de dos divisiones. Durante la primera se lleva a cabo: el apareamiento cromosómico, la recombinación génica y la segregación cromosómica reduccional, mediante la emigración de centrómeros homólogos a polos opuestos. En la segunda división meiótica se realiza la segregación de centrómeros hermanos a polos opuestos.



En 1912 Von Winiwarter y Panter en 1923 llegaron a una correcta descripción numérica del cariotipo humano, a partir de estudios histológicos de tejido testicular.

Pero fué fundamentalmente durante la década de los años cincuenta cuando se retomó el estudio de los cromosomas meióticos, con el fin de determinar el número de cromosomas que forman el complemento cromosómico humano.

La evidencia definitiva de que los espermatocitos primarios del hombre contienen 23 bivalentes, tuvo lugar en 1956 cuando Ford y Hamerton introdujeron un pretratamiento, con una solución hipotónica, antes de realizar el aplastamiento del tejido testicular.

Se puede decir que este resultado fue la confirmación de las observaciones de Tjio y Levan (1956), ya que la dotación cromosómica humana en células somáticas es de 46 cromosomas.

Posteriormente, han aparecido numerosos trabajos de investigación sobre la citogenética de la meiosis humana. pero, en la actualidad, quedan numerosos problemas por analizar, tanto a cerca de la dinámica celular y comportamiento de los cromosomas meióticos, como sobre los factores internos y externos que pueden regular o bien afectar al buen funcionamiento de este proceso (172,174,177,181).

De forma resumida se puede afirmar que los estudios sobre la meiosis humana abarcan una doble vertiente:

Primeramente básica, tratando de conocer en profundidad todos los factores génicos, cromosómicos y ambientales que determinan y regulan la formación de gametos.

En segundo lugar, una vertiente práctica y preventiva, ya que los resultados obtenidos en estos estudios sirven de gran

ayuda en el diagnóstico de determinadas esterilidades, y el estudio de los cromosomas meióticos es un medio importante para el esclarecimiento de los mecanismos involucrados en una cromosomopatía (OMS, 1973) (119 y 167).

323.2 Procesos básicos de la meiosis

Para abordar citogenéticamente los tres sucesos básicos de la meiosis: el apareamiento cromosómico, la recombinación génica y la reducción cromosómica, el estudio se ha centrado fundamentalmente en el análisis de tres fases: Paquitena, Diacinesis/Metafase I y Metafase II, ya que indican el resultado de los tres procesos.

. Apareamiento de cromosomas homólogos

El apareamiento de cromosomas homólogos comienza durante la fase de leptotena. En este estadío los cromosomas formados por dos cromátidas hermanas, están muy desespiralizados y comienzan a ensamblar la proteina y RNA del elemento lateral del complejo sinaptinémico (164,165,166).

Durante la fase de zigotena continua el apareamiento entre cromosomas homólogos y el complejo sinaptinémico se ensambla en estos segmentos ya apareados. Este apareamiento ó sinapsis entre homólogos comienza de forma simultánea e independiente en diferentes puntos intersticiales y terminales de los cromosomas homólogos.

El apareamiento finaliza durante la fase de paquitena y el complejo sinaptinémico, completamente formado, queda ensamblado a lo largo de los cromosomas sinapsados.

A partir de este momento ya puede hablarse de bivalentes meióticos observándose, a nivel de microscopía óptica, los 22 bivalentes autosómicos y el cuerpo XY o vesícula sexual formado por los

cromosomas XY con un marcado grado de contracción (Figura 37).

Mediante la aplicación de las técnicas de bandas GTG, QFQ y RHG en los bivalentes meióticos en paquitena, se llega a un exacto cariotipado de los 22 bivalentes autosómicos (Figuras 38, 39 y 40).

Se ha observado la exacta correspondencia que existe entre los patrones de bandas G y Q de cromosomas mitóticos y bivalentes meióticos paquiténicos (Figura 41). En estos últimos, las grandes bandas G y Q positivas en cromosomas mitóticos, aparecen en los bivalentes meióticos desdobladas en numerosas bandas y sub-bandas, lo que permite la detección de pequeñas anomalías cromosómicas estructurales y analizar su forma de transmisión (100,102).

. Recombinación génica

El segundo suceso importante que tiene lugar durante la primera división meiótica es el intercambio de material hereditario entre cromosomas homólogos, nos referimos a la recombinación génica.

Este intercambio consiste fundamentalmente en una rotura transversal, al mismo nivel, de dos cromatidas homólogas, seguido de un intercambio de segmentos y por último fusión de dichos segmentos.

Según las teorías tradicionales, la recombinación génica tiene lugar cuando ya se ha producido el apareamiento entre cromosomas homólogos, es decir durante la fase de paquitena. Pero estudios ultraestructurales, a nivel de microscopía electrónica, muestran que el sobrecruzamiento, la recombinación génica, comienza en zigotena y se produce, invariablemente, en presencia del complejo sinaptinémico.

Las hipótesis actuales apoyan la idea de que la estructura y cambios del complejo sinaptinémico, así como de estructuras asociadas a él, pueden ser los determinantes del tiempo y de la forma de

distribuirse el sobrecruzamiento a lo largo de los bivalentes.

A nivel de microscopía óptica, diacinesis/metafase I es la fase óptima para realizar el estudio de los quiasmas (expresión citológica del sobrecruzamiento meiótico).

En este estadío celular los bivalentes meióticos han llegado al grado de contracción máximo, se intensifican las fuerzas de repulsión de los centrómeros y entra en funcionamiento la fuerza de tensión del huso. El efecto combinado de estas tres fuerzas, permite que los quiasmas se hagan visibles, dado que las regiones cromosómicas no implicadas en un sobrecruzamiento están separadas (Figura 42).

En el hombre, como en otras especies que tienen una variación en el tamaño de sus cromosomas, durante diacinesis/metafase I, todos los bivalentes (excepto los acrocéntricos) mantienen al menos un quiasma por brazo de bivalente; y en ocasiones en que está alterada la frecuencia de quiasmas, apareciendo univalentes en metafase I, se ha comprobado que aumenta la probabilidad de que se produzca una segregación anafásica al azar, ya que en espermatocitos secundarios hay un incremento de la tasa de aneuploidías.

Luego la recombinación génica entre cromosomas homólogos, tiene una función importante cuando está implicado el sobrecruzamiento meiótico, el cual conduce a la formación de quiasmas que son esenciales en la segregación cromosómica reduccional de la primera división.

Puede considerarse, que la presencia de un quiasma por bivalente o por brazo de bivalente, es un beneficio evolutivo que asegura una segregación reduccional no al azar durante anafase I.

Está admitido que la distribución de los quiasmas a

lo largo de los bivalentes no es un hecho al azar. No siguen una distribución de Poisson y se ha establecido una relación directa entre número de quiasmas y longitudes relativas de los bivalentes.

Mather (1937; 1938) sugirió que la formación de quiasmas está controlada por fenómenos de interferencia. La formación de quiasmas es un proceso secuencial que comienza a una distancia específica desde un punto fijo en el bivalente. A esta distancia le llamó distancia diferencial, que es específica y proporcional a cada brazo del bivalente.

Seguidamente se han ido produciendo el resto de los quiasmas a una distancia de interferencia. Imponiendo estas condiciones de interferencia en varones control, se han obtenido unos coeficientes de correlación de 0.96 y 0.90 para quiasmas totales e intersticiales respectivamente (Figuras 43 y 44). Por la forma de disponerse los quiasmas, con una acumulación en la región distal y ausencia en las proximidades del centrómero, se piensa que el punto de iniciación en la formación de quiasmas es el telómero, mientras que el centrómero ejercería una interferencia negativa de quiasmas. Por otra parte, en el hombre parece existir una localización preferencial de quiasmas en determinados segmentos cromosómicos.

Con la aplicacićon de tecnicas secuenciales de bandeo QFQ-Giemsa-CBG, se ha comprobado que rara vez se localiza un quiasma en una región heterocromática. Se situan en el límite de la banda eucromática-heterocromática. Esta localización sugiere la existencia de una relación directa entre los patrones de distribución de los quiasmas y los patrones de ADN de síntesis tardía.

Los mecanismos de interferencia junto con la localización, producen una acumulación de quiasmas en la región distal de los

brazos de los bivalentes y una ausencia en las proximidades del centrómero. Esta forma de disponerse los quiasmas llevó a Darlington (1937) a plantear la teoría de terminalización de quiasmas.

Pero todos los conceptos planteados a través de estudios citogenéticos, están basados en que el recuento y forma de distribuirse los quiasmas en diacinesis/metafase I es un reflejo directo del sobrecruzamiento meiótico ocurrido en estadíos más tempranos. Si se hubiese producido una terminalización de quiasmas, estos resultados serían erroneos. Actualmente se piensa en una contracción-pseudoterminalización, que haría que un quiasma subterminal pasase a terminal pero difícilmente un quiasma intersticial llegaría a terminalizar.

La media de quiasmas en el hombre es de 50.94. Si se subdividen los quiasmas en diferentes grupos, según su situación topográficamente en los bivalentes sólo son representativos a nivel estadístico, los quiasmas totales y distales, mientras que los restantes presentan gran variabilidad en un mismo individuo (Figura 45 y Tabla 9).

. Segregación cromosómica

El estudio de la metafase II, única fase observable en la segunda división meiótica, es un índice de la primera división. Un mecanismo de no-disyunción se pondrá de manifiesto por la aparición de espermatocitos secundarios en metafase II aneuploides.

Igualmente, cambios estructurales producirán formas anómalas fácilmente reconocibles durante esta fase.

En metafase II las células tienen una dotación de 23 cromosomas, con 22 autosomas y un cromosoma sexual el X ó el Y (Figura 46).

En estas células el 57.28% tienen una dotación cromosómica

23,Y, mientras el 24.27% es 23,X. Al existir esta mayor proporción de espermatocitos secundarios con Y que con X, cabría esperarse un número mayor de concepciones de varones que de mujeres. Hecho que se produce en la naturaleza.

En varones control se ha calculado una frecuencia de 18.44% de células poliploides (hipohaploides e hiperhaploides) (Tabla 10). Si se considera que el 4% son células en metafase II con 46 cromosomas y el 2.4% son portadoras de dos cromosomas Y queda un 12.04% de aneuploidias que afectarán al cromosoma X y a los autosomas (171 y 173).

TABLA 9

Frecuencia de quiasmas y estudio comparativo entre varones control y estériles.

QUIASMAS	CONTROL	SUBFERTIL	
Totales	50.94	48.94	$p < 0.001$
Intersticiales	9.74	7.28	$p < 0.001$
Subterminales	13.20	14.54	$0.02 < p < 0.05$
Terminales	27.50	24.96	$p < 0.001$
Distales	40.01	39.83	$p < 0.001$

TABLA 10

Frecuencia de aneuploidias en espermatocitos secundarios en metafase II

	Nº de células	23,Y %	23,X %	Hipoploidias %	Hiperploidias %
Varones control	103	57.28	24.27	6.79	11.05
Varones estériles	244	46.31	19.26	20.8	14.34

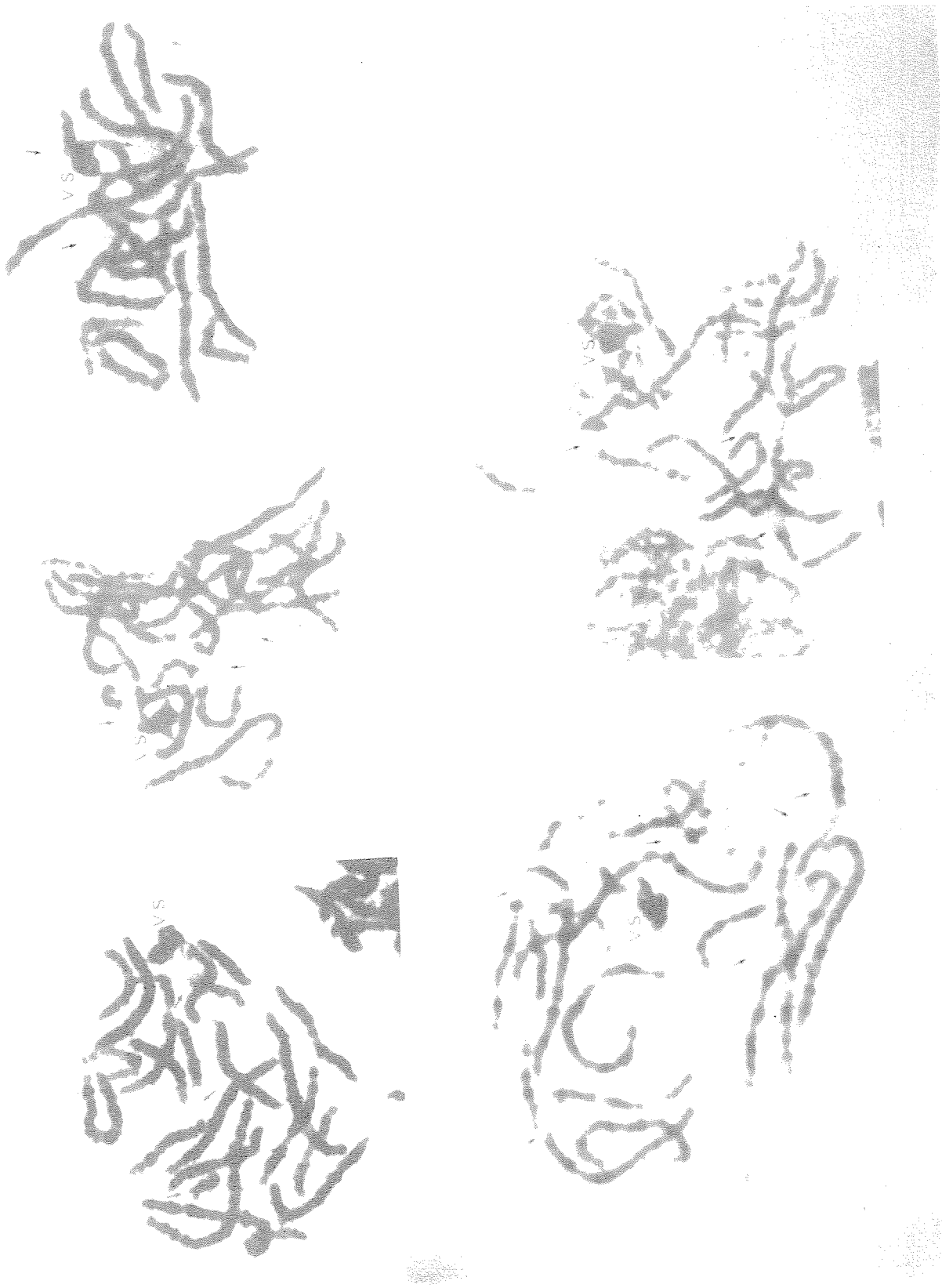


FIGURA 37: Espermatocitos primarios en la fase de paquitena de varones control. Se observan los 22 bivalentes autosómicos y la vesícula sexual V.S.

GTG

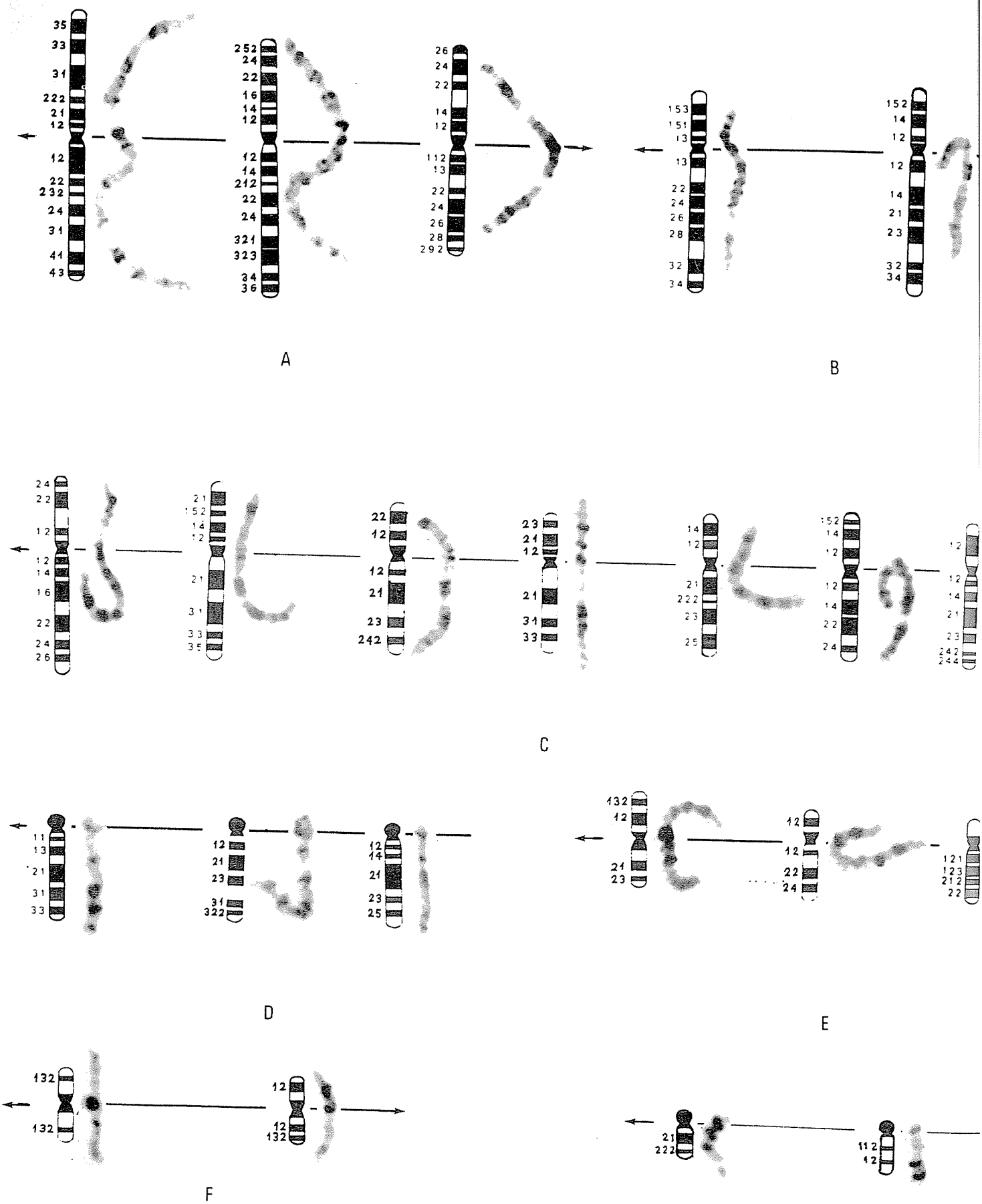


FIGURA 38: Patrón de bandas G en los 22 bivalentes autosómicos en la fase de paquitena.

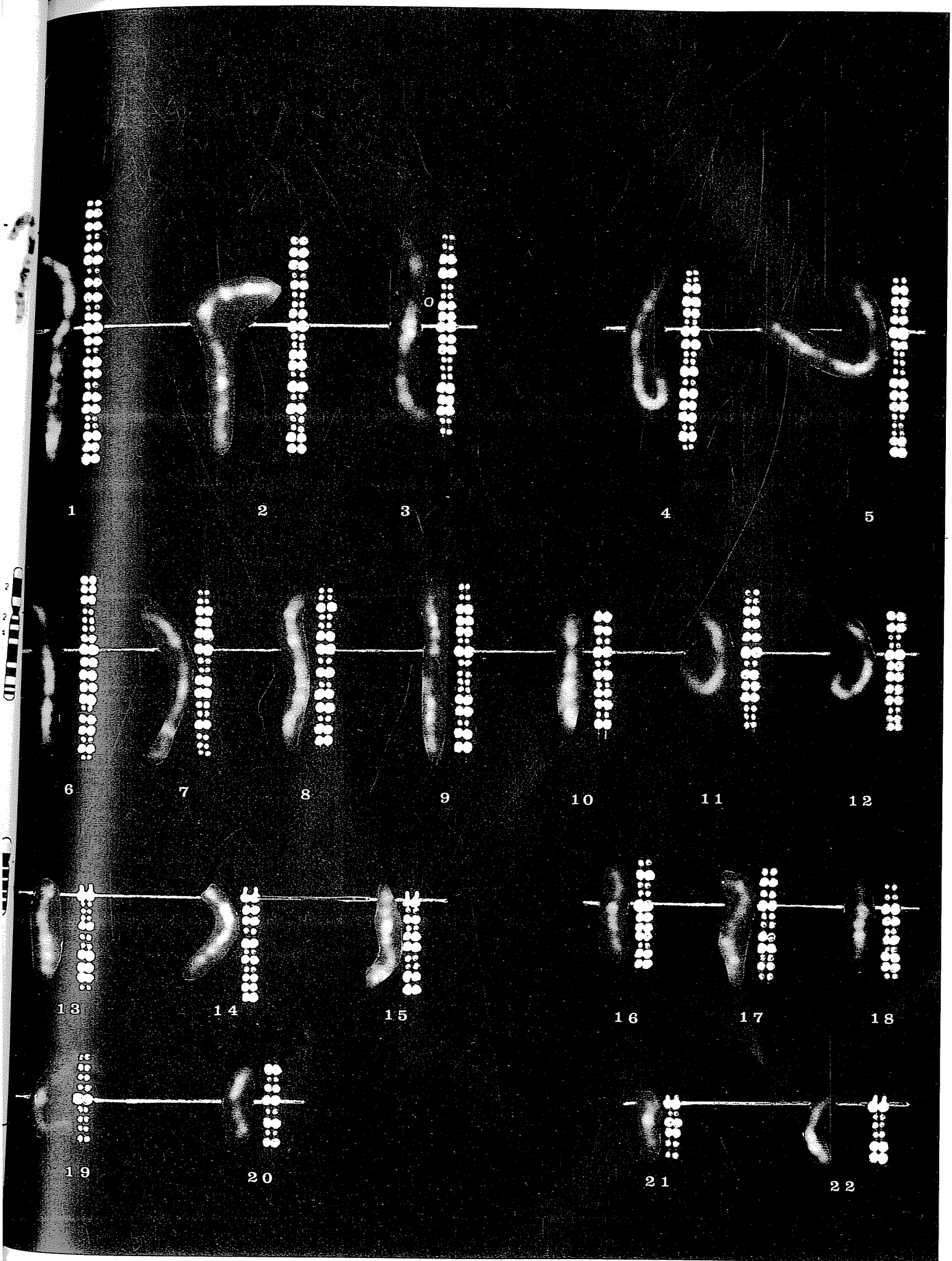
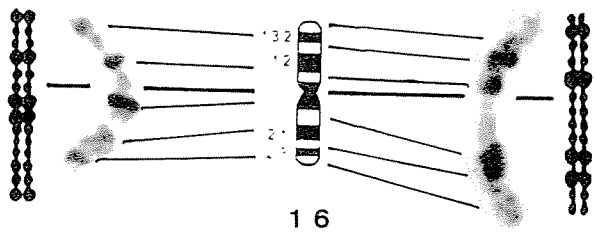
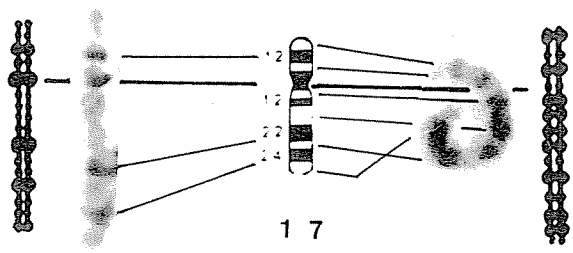


FIGURA 39: Patrón de bandas Q en los 22 bivalentes autosómicos en la fase de paquitena.





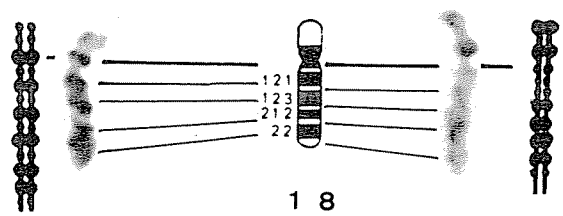


FIGURA 40: Comparación de los patrones de bandas G (izquierda) y patrones de bandas R (derecha) en los bivalentes del grupo E en la fase de paquitena.

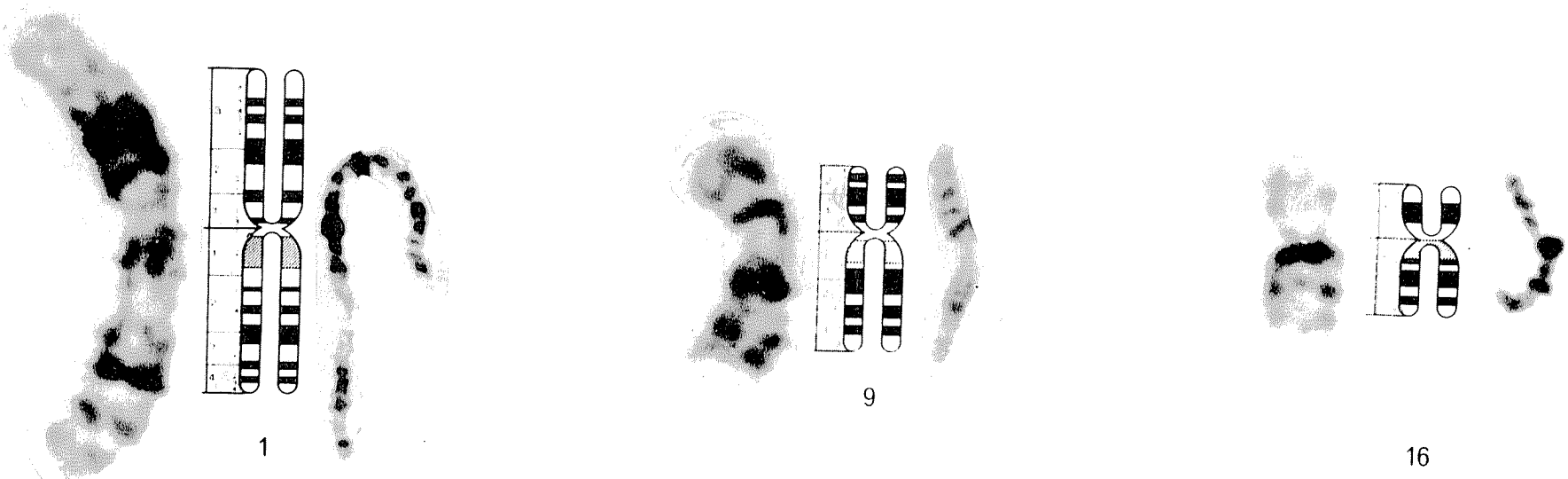


FIGURA 41: Comparación entre los patrones de bandas G de cromosomas mitóticos y bivalentes meióticos en la fase de paquitena.

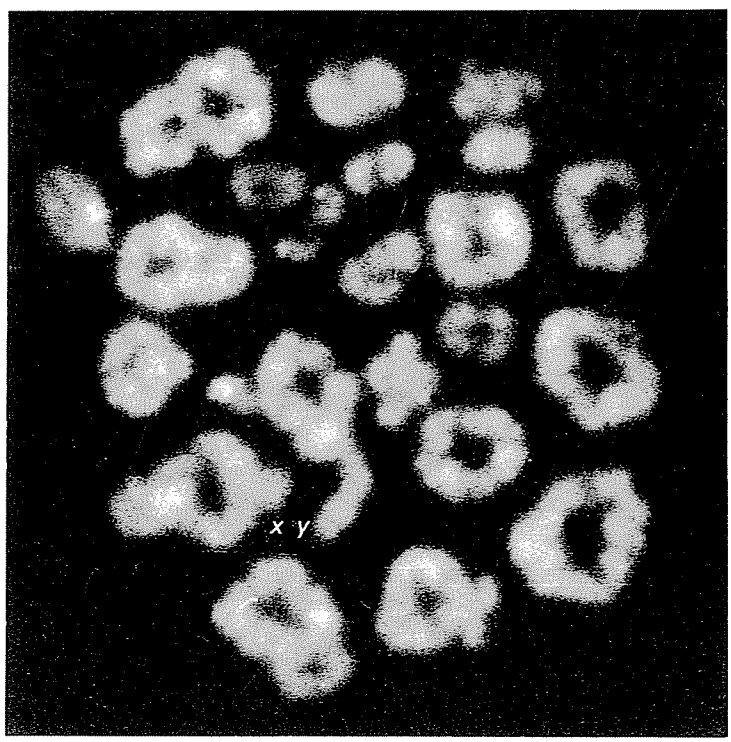


FIGURA 42: Espermatocito primario en diacinesis/metafase I, según la técnica de bandas QFQ.

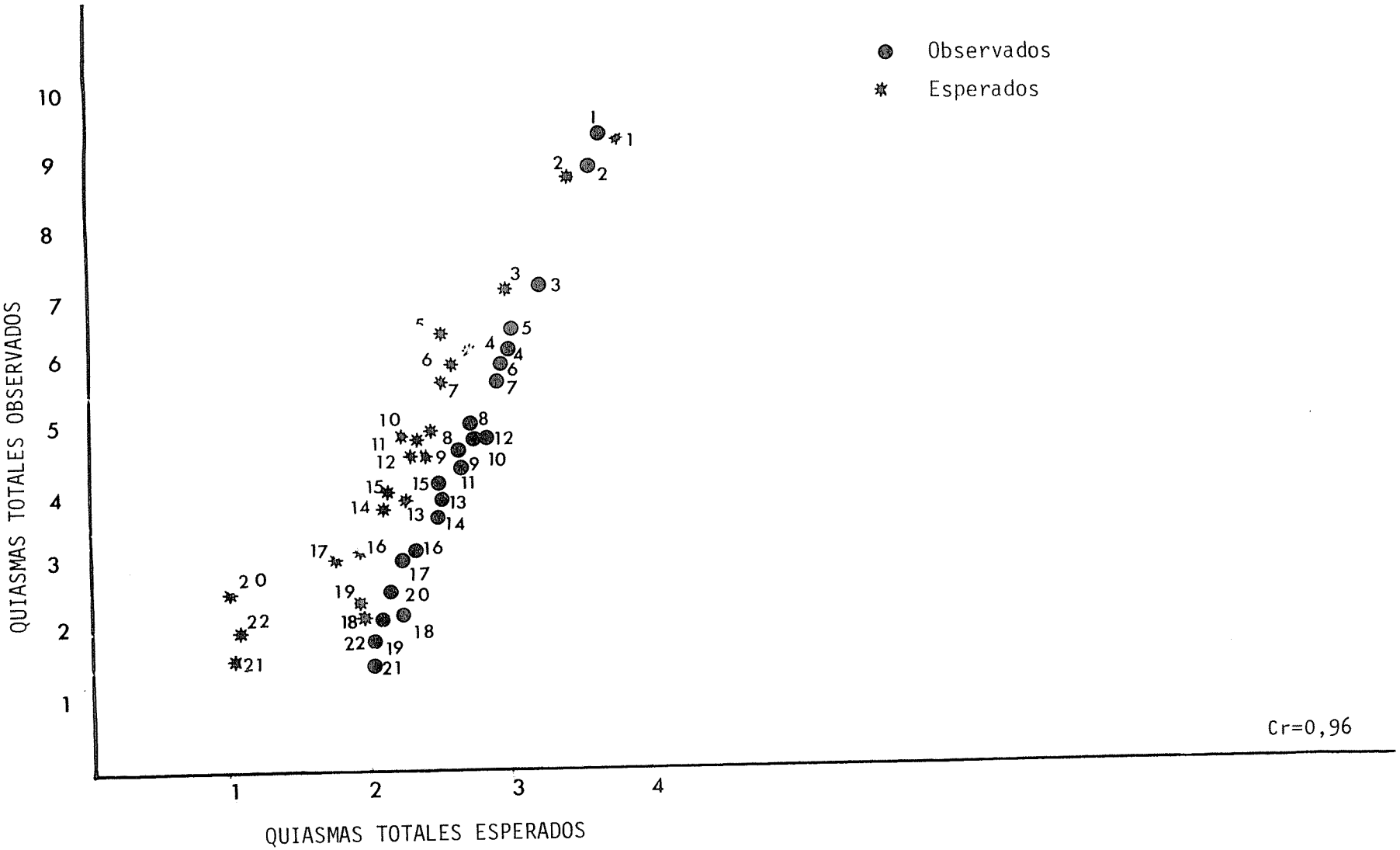


FIGURA 43: Coeficiente de correlación entre quiasmas totales observados y los esperados imponiendo las condiciones de interferencia de quiasmas.

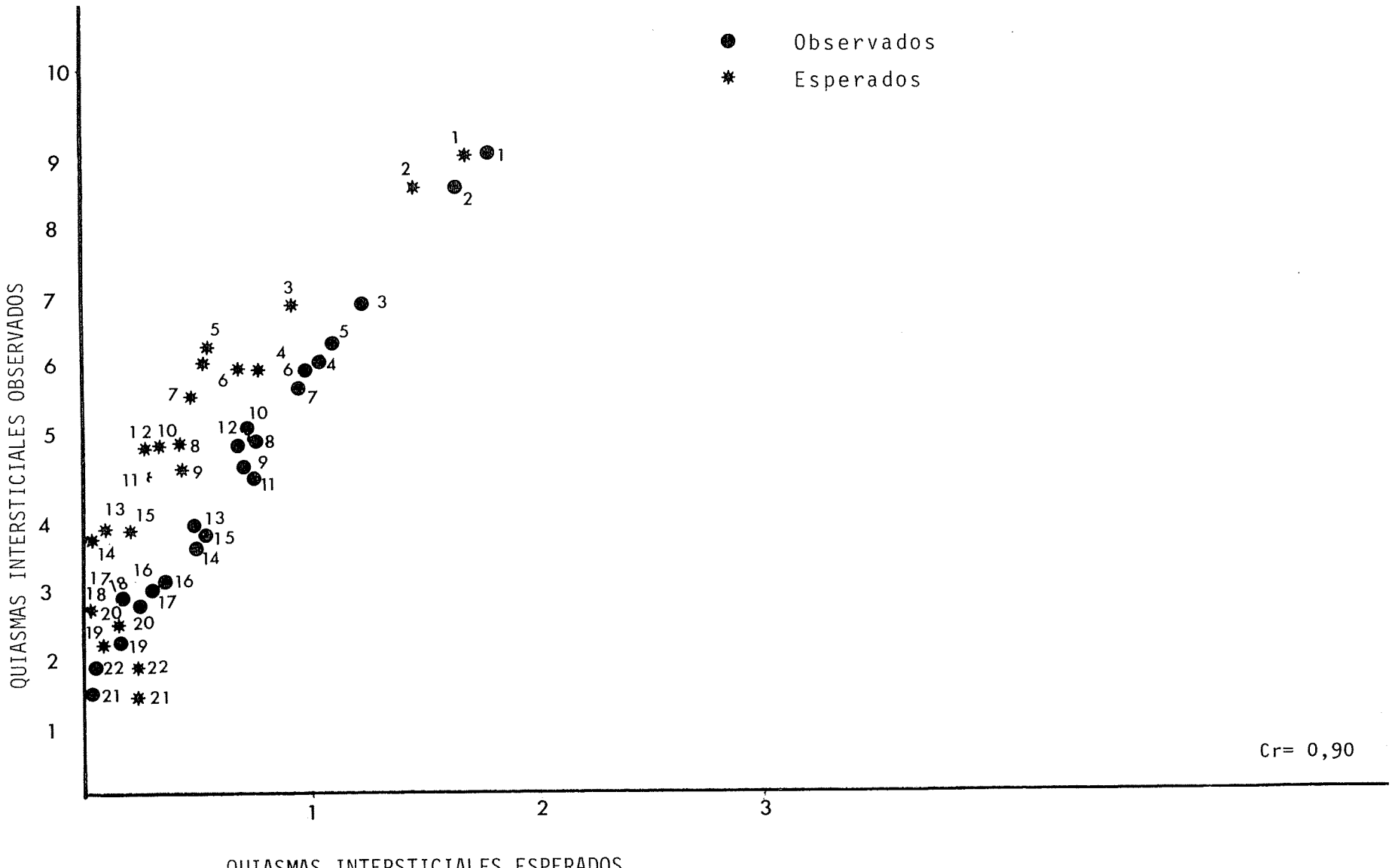


FIGURA 44: Coeficiente de correlación entre quiasmas intersticiales observados y los esperados imponiendo las condiciones de interferencia de quiasmas.

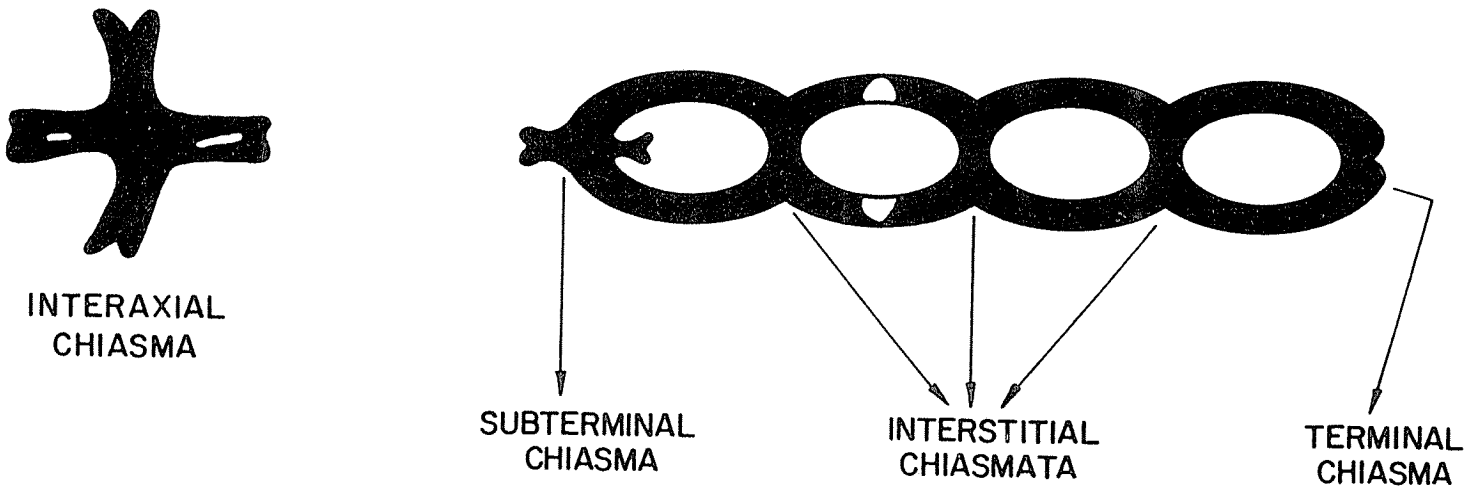


FIGURA 45: Definición cualitativa de los diferentes tipos de quiasmas según su localización topográfica en el bivalente.

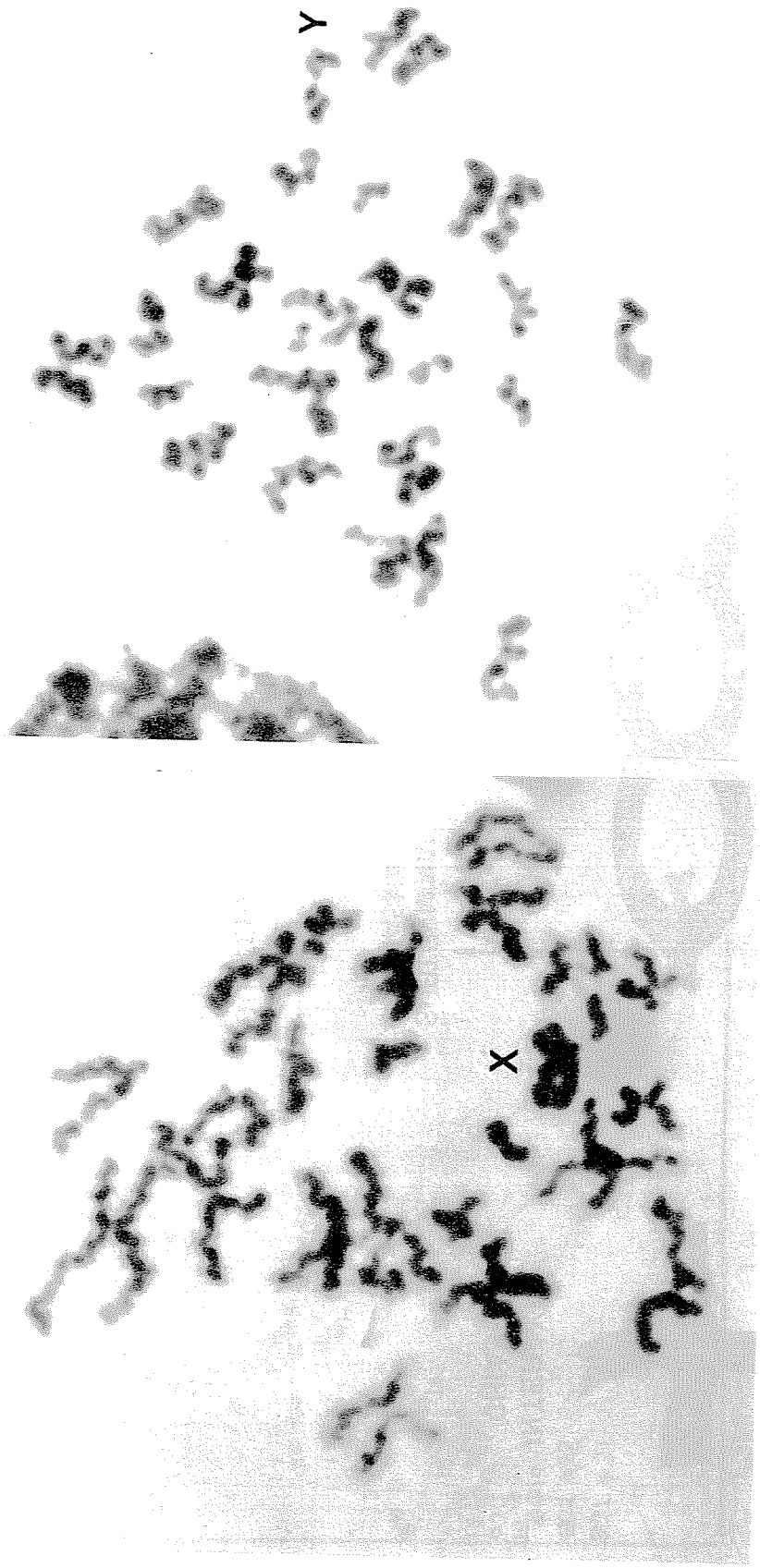


FIGURA 46: Espermatocitos secundarios en metafase II a) 23,X b) 23,Y

323.3 Alteraciones en la meiosis

. Factores genéticos

Al realizar el estudio citogenético de la meiosis en varones afectos de esterilidad idiopática (Oligozoospermia y Azoospermia) y sin alteraciones cromosómicas, se han observado diferentes anomalías detectables morfológicamente a nivel de microscopía óptica (175).

En nucleos en fase de paquitena se ha detectado frecuentemente fallos de apareamiento, asinapsis, entre cromosomas homólogos (Figura 47 b,c,d,e).

Aparentemente estas asinapsis son al azar ya que en un individuo no siempre están afectados los mismos cromosomas.

El origen primario de esta anomalía es aún desconocido. Se ha planteado la existencia de un gen mutante recesivo responsable de esta alteración, pero dado que el grado de manifestación de esta anomalía varía de un individuo a otro se podría pensar en una herencia poligénica.

Otra morfología anormal que se ha observado en los núcleos en paquitena de varones estériles es que los bivalentes mantienen un grado de descondensación de paquitena temprana (Figura 47 a).

Podría pensarse que el mecanismo progresivo de contracción cromosómica, durante profase I, esté alterado y los bivalentes no pueden alcanzar los estadíos de paquitena media y tardía.

A menudo en los núcleos paquiténicos, de estos pacientes, se observan roturas cromosómicas. Es posible que un fallo en el mecanismo reparador del sobrecruzamiento, por alteración en la síntesis de ADN durante paquitena, causara roturas del material

cromosómico.

Estas tres alteraciones, se presentan de forma aislada pero frecuentemente un mismo núcleo en paquitena presenta dos o las tres alteraciones lo que hace sospechar en un origen común (174).

En el estudio de quiasmas durante diacinesis/metafase I en varones estériles, se observa que hay una disminución de frecuencias de los diferentes tipos de quiasmas, los cuales quedan definidos por su situación topográfica en un bivalente (Figura 48).

Mediante estudios estadísticos, se ha establecido que hay diferencias estadísticamente significativas entre las distribuciones de frecuencias de quiasmas de varones normales y estériles (Tabla 9).

Si se imponen las condiciones de interferencia de quiasmas, en los espermatocitos primarios de varones estériles, se obtienen unos coeficientes de correlación de 0.90 para quiasmas totales y de 0.53 para quiasmas intersticiales. Con este último coeficiente de correlación no se puede afirmar que no exista interferencia de quiasmas, pero la variación explicada es muy baja, 25%, frente al 80% obtenido en varones control (171 y 173).

Para explicar esta disminución en la frecuencia de recombinación génica, se han propuesto diferentes hipótesis.

Podría ser que un fallo en el apareamiento entre cromosomas homólogos produjese un cambio en los mecanismos reguladores de la recombinación que se traduciría en una disminución de quiasmas durante diacinesis/metafase I.

Durante el proceso de contracción cromosómica, de zigotena a paquitena, los segmentos cromosómicos que van a intervenir en

una recombinación quedan libres de la contracción. Podría ser que una contracción defectuosa alterase los segmentos libres, de tal manera que la frecuencia de quiasmas esperada variase.

Una alteración en el mecanismo reparador del sobrecruzamiento podría causar roturas cromosómicas y una disminución en la frecuencia del sobrecruzamiento.

Podría tratarse de tres mutaciones meióticas independientes: asinapsis, descondensaciones y roturas. Pero en una misma célula se producen dos o tres de estas tres anomalías lo que sugiere un origen común.

En varones estériles hay un aumento significativo de espermatocitos secundarios aneuploides (Tabla 10) (Figura 49). Este hecho podría sugerir que la ocurrencia de no-disyunción meiótica en el hombre no es un hecho al azar (181).

El incremento de fallos en la segregación de cromosomas homólogos durante anafase I en la primera división meiótica podría deberse fundamentalmente a dos causas:

Un fallo en el apareamiento entre cromosomas homólogos podría alterar la producción de quiasmas, apareciendo univalentes en metafase que orientarían sus centromeros hacia el mismo polo.

Un apareamiento entre cromosomas homólogos normal, pero un fallo en la formación de quiasmas podría ser el origen del incremento de no-disyunción.

Hay numerosas evidencias de que el apareamiento entre cromosomas homólogos y la producción del sobrecruzamiento tienen un estricto control genético. Si este control se alterase podrán observarse células asinápticas, oligoquiasmáticas y aneuploides (Tabla 11).

. Causas ambientales

Las hipótesis planteadas, hasta el momento, basan en factores génicos el origen de las alteraciones observadas durante el desarrollo de la meiosis en varones infértiles. Pero no se puede dejar de pensar en las condiciones ambientales a las que se encuentra sometida la gónada masculina (Figura 50).

Un cambio en los niveles hormonales, enzimático, temperatura, etc. ó la acción teratogena de radiaciones, mutágenos, alcohol, etc. pueden afectar a la gametogénesis.

Para valorar la influencia en la espermatogénesis de un déficit hormonal, se ha realizado el estudio citogenético de la meiosis en varones afectos de hipogonadismo hipogonadotropo (178).

Se observa, en estos pacientes, núcleos en la fase de preleptotena, similar a la observada en ovocitos fetales humanos, pero nunca descrita en testículo adulto.

Aparecen los dos estadíos característicos de esta fase. Comienza con una contracción cromosómica progresiva hasta el grado máximo de procromosomas definido por Taylor y Macmaster y continua con una desespirilización hasta entrar en la fase de leptotena.

En estos varones la meiosis se detiene en la fase de paquitena y en ningún caso se han observado alteraciones como asinapsis, descondensaciones y roturas, descritas en paquitenas de las esterilidades idiopáticas.

Así pues, el nivel hormonal en que se encuentra el testículo de estos varones, es suficiente para estimular la meiosis pero es insuficiente para sobrepasar la barrera de la paquitena.

El deficit hormonal no parece ser responsable de las

alteraciones meióticas comentadas, sí es responsable de la fase juvenil ó inmaduras de la preleptotena.

Para analizar el efecto de la variación de la temperatura en el proceso madurativo de la meiosis, se estudian varones afectos de una criptorquidia postpuberal (170).

Se entiende por criptorquidia la posición extraescrotal permanente de uno o ambos testículos. Esta situación anormal puede ser la causa de una serie de alteraciones incluso de la degeneración de la línea germinal.

Los resultados obtenidos son poco concluyentes, dado que se trata de una alteración poco frecuente en varones adultos.

Se ha observado, desde varones con el proceso de la meiosis completo, hasta espermatocito secundario en metafase II, a otros con detención de la espermatogénesis en la fase de paquitena e incluso otros pacientes con total degeneración de la línea germinal.

Ante la variabilidad de los resultados obtenidos, se puede pensar que con el término criptorquidia, se estén englobando diferentes etiologías, desde disgenesias gonadales puras a cambios de posición por causas anatómicas.

En determinados tejidos la oxidación de la glucosa se realiza por la vía del ácido fosfoglucónico o vía de las pentosas. Concretamente el higado metaboliza hasta un 30% de la glucosa que consume, por esta vía y actua aún en mayor proporción en la glándula mamaria, testículo y corteza suprarrenal.

La glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa es la primera enzima del sun de las pentosas y es sabido que en el testículo esta vía metabólica suministra NADPH a las células de Leydig para la síntesis de testosterona y por otra parte parece ser que las espermatogonias

utilizan esta vía metabólica como fuente de ribosa para la síntesis de ácidos nucleicos (Figura 51).

Una deficiencia enzimática del ciclo de las pentosas podría conducir a alteraciones en la síntesis de ácidos nucleicos y testosterona, pudiendo originar alteraciones en la meiosis (Figura 52).

Para valorar este efecto, se analizan varones con una esterilidad idiopática (azoospermia y oligozoospermia severa) a tres niveles.

Un nivel enzimático con el fin de detectar deficiencias de G6PD, GSSG-R y PK. Un nivel hormonal, valorando testosterona, FSH, LH y prolactina y un nivel citogenético mediante el estudio de la meiosis y de cultivo de linfocitos para analizar la frecuencia de alteraciones en células somáticas (179 y 180).

Se ha obtenido que el 2.27% de los varones estudiados son deficientes para G6PD. Esta cifra es tres veces mayor que la frecuencia de deficientes de esta enzima en la población general española que es de 0.79%.

No hay diferencias estadísticamente significativas para los valores hormonales de FSH, LH, testosterona y prolactina.

No se obtienen datos concluyentes del estudio citogenético de la meiosis, ya que los resultados obtenidos en cuanto a la dinámica celular, son muy variables. Pero en el estudio citogenético de células somáticas, se ha encontrado una frecuencia muy elevada de alteraciones cromosómicas, 11.36% (2.27% numérica y 4.09% estructurales) (Figuras 52, 53, 54, 55).

No parece que el déficit enzimático afecte al testículo hasta el punto de inhibir la espermatogénesis. Probablemente la

gónada, es capaz de suplir esta deficiencia, efectuando todo el metabolismo por la vía del ciclo de Krebbs.

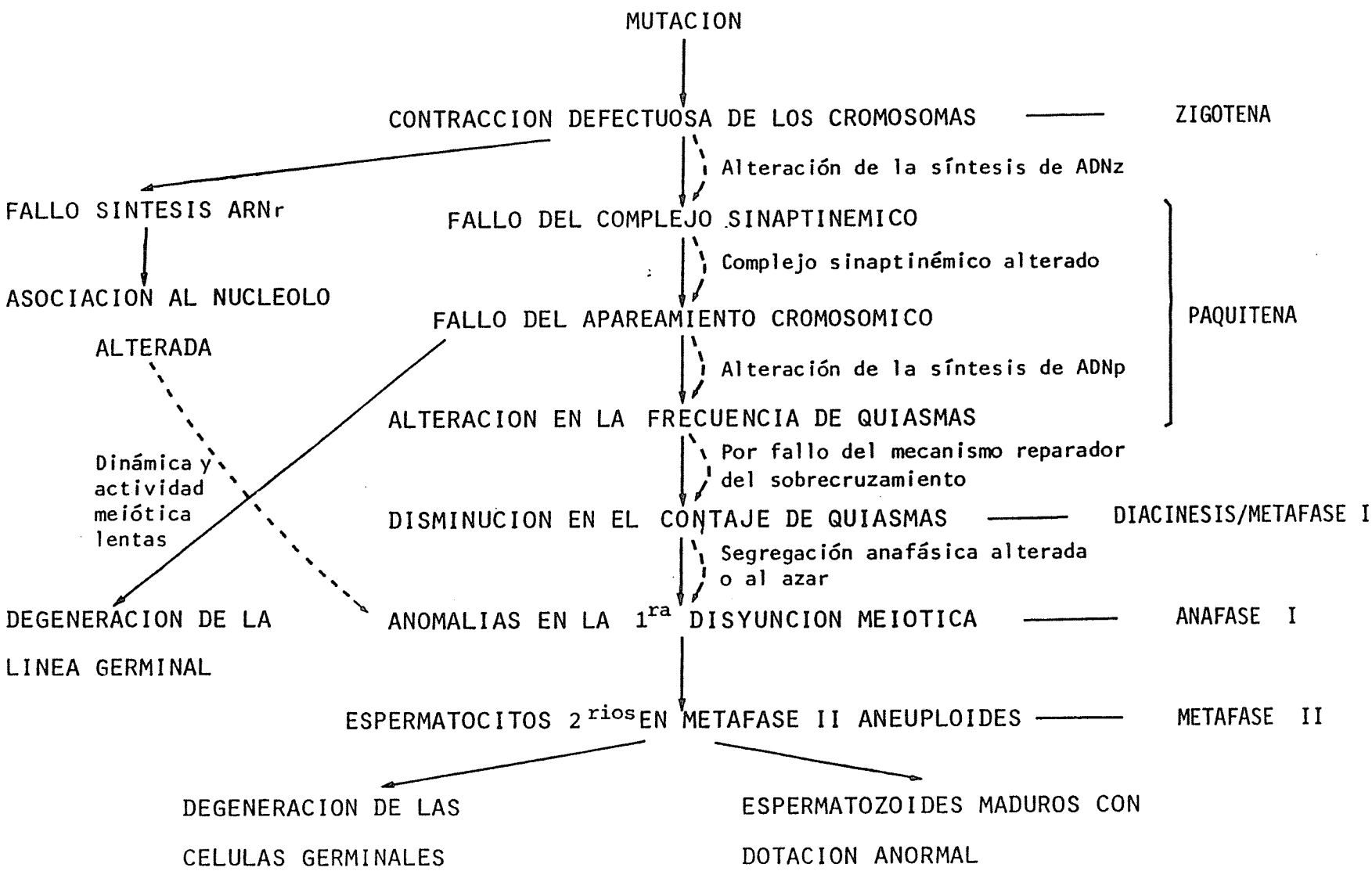
Por la alta frecuencia de alteraciones cromosómicas encontrada se puede sugerir que un desarreglo gametogénico puede estar asociado a la presencia de diferentes cromosomopatías.

En conclusión, la esencia de la meiosis es la formación de cuatro núcleos, cada uno diferente de los otros, en el que cada cromosoma de los padres está representado una vez. Como consecuencia de los quiasmas, de la recombinación génica, los cromosomas no están compuestos enteramente por información materna o paterna, sino que esta información está intercambiada recombinada.

Si este suceso no ocurriera o estuviese alterado, la evolución de la especie se habría suspendido por tener cromosomas inalterables. La naturaleza viviente carecería de la diversidad que la caracteriza y aumentaría la frecuencia de taras cromosómicas por estar incrementado el fenómeno de no-disyunción.

TABLA 11

HIPOTESIS 5ª



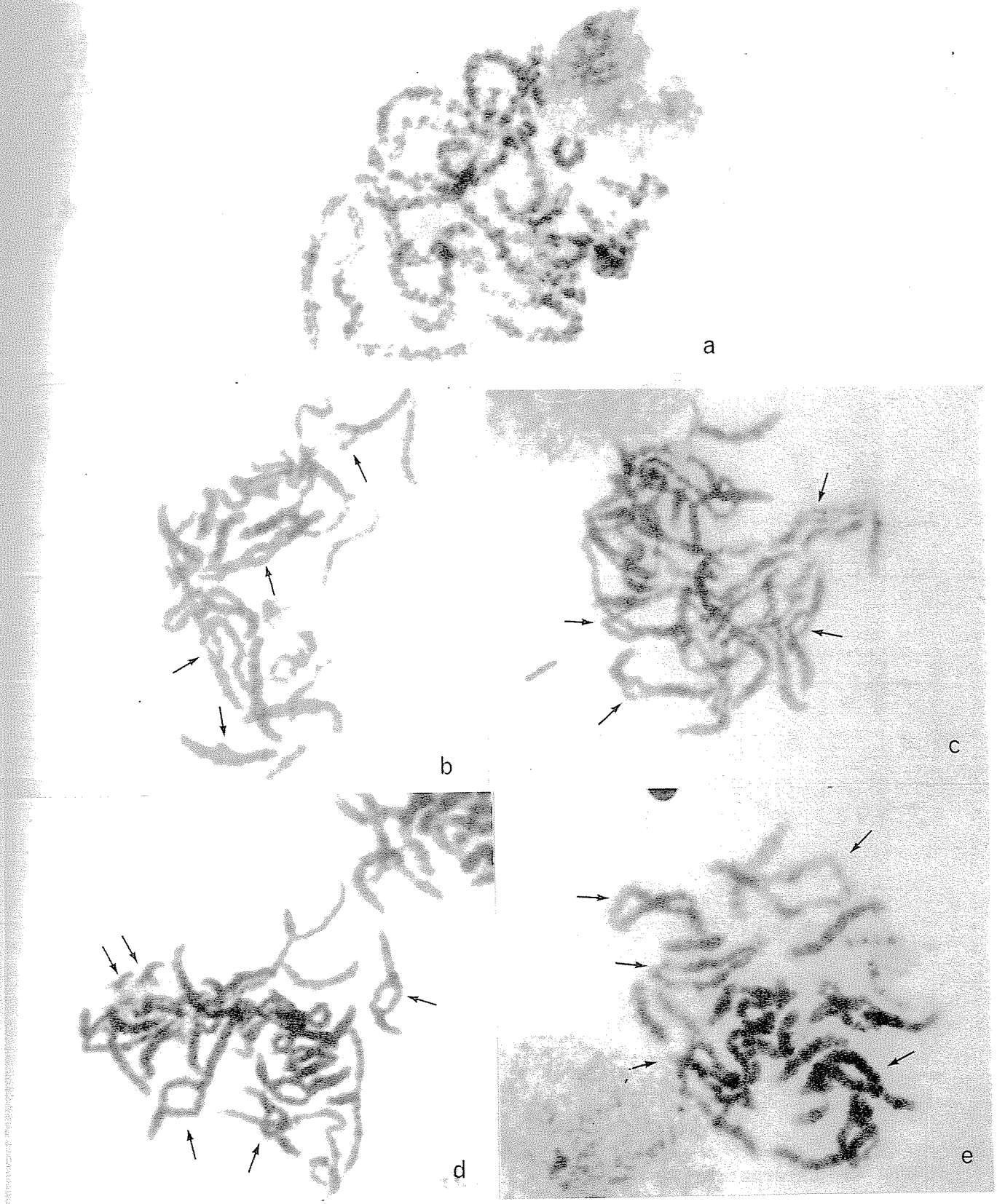


FIGURA 47: Espermatocitos primarios en paquitena de varones afectos de esterilidad idiopática. a) descondensación, b)yc) asinapsis, d) asinapsis y roturas, e) asinapsis y descondensación.

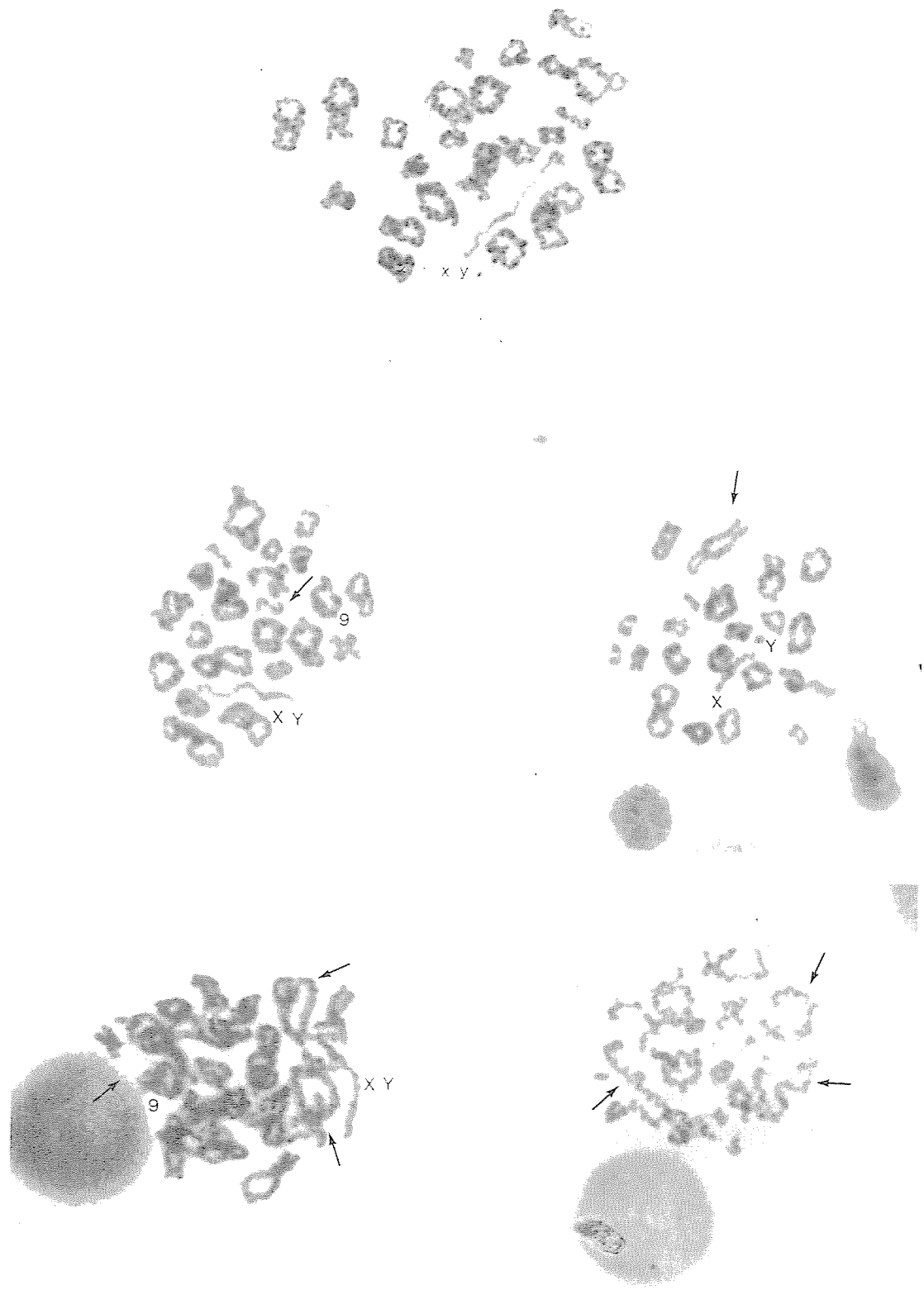


FIGURA 48: Espermatocitos primarios en diacinesis/metafase I en varones afectos de esterilidad idiopática, a) diacinesis/metafase I normal, b) c) y d) diacinesis/metafase I con baja cuenta de quiasmas, e) diacinesis/metafase I con baja cuenta de quiasmas y roturas.

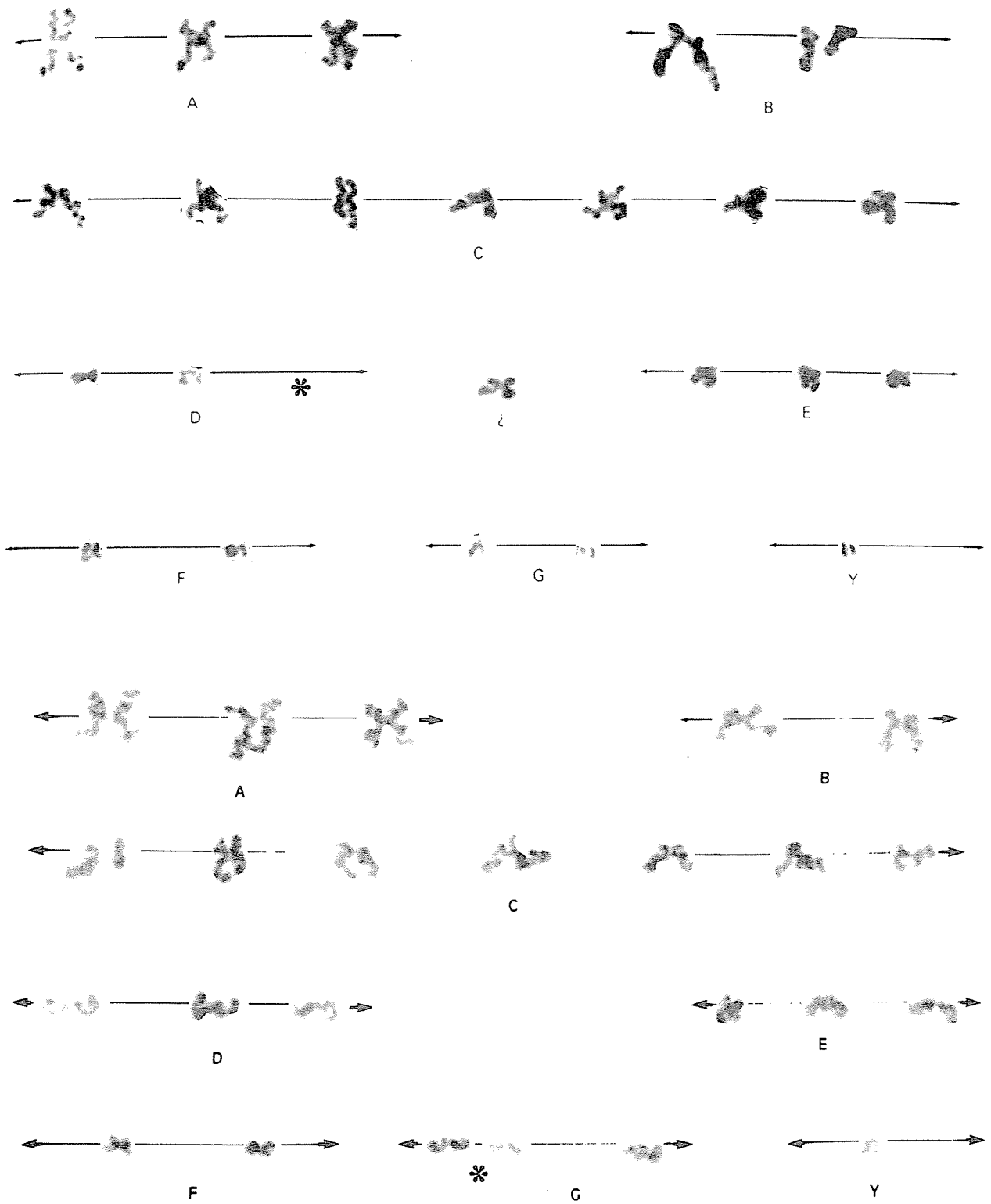


FIGURA 49: Espermatocitos secundarios en metafase II de varones con una esterilidad idiopática a) 24,Y,+G b) 22,Y +mar

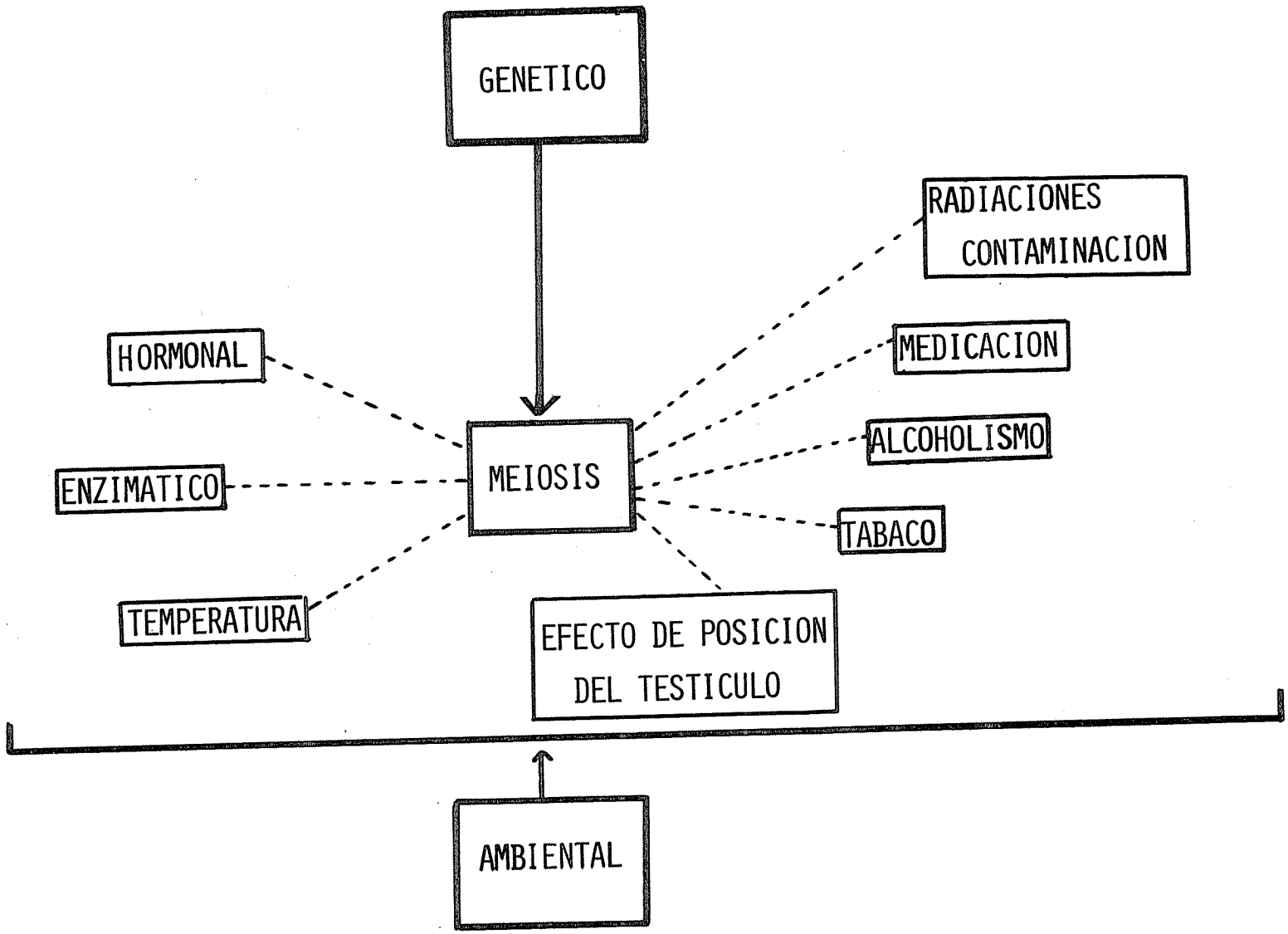


FIGURA 50: Diferentes factores ambientales que pueden influir en la meiosis.

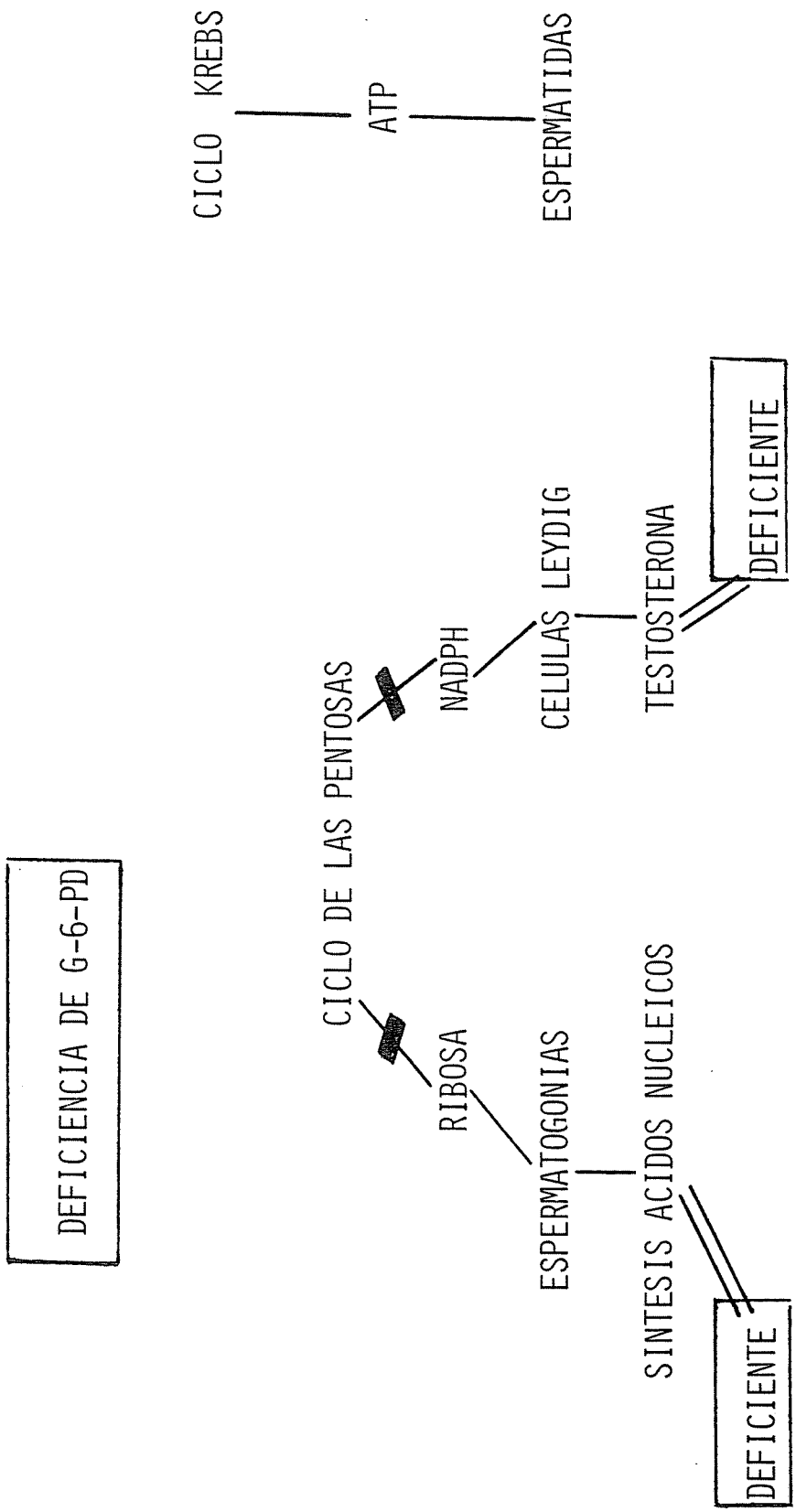


FIGURA 51: Posible influencia de una deficiencia de G-6-PD en la meiosis.

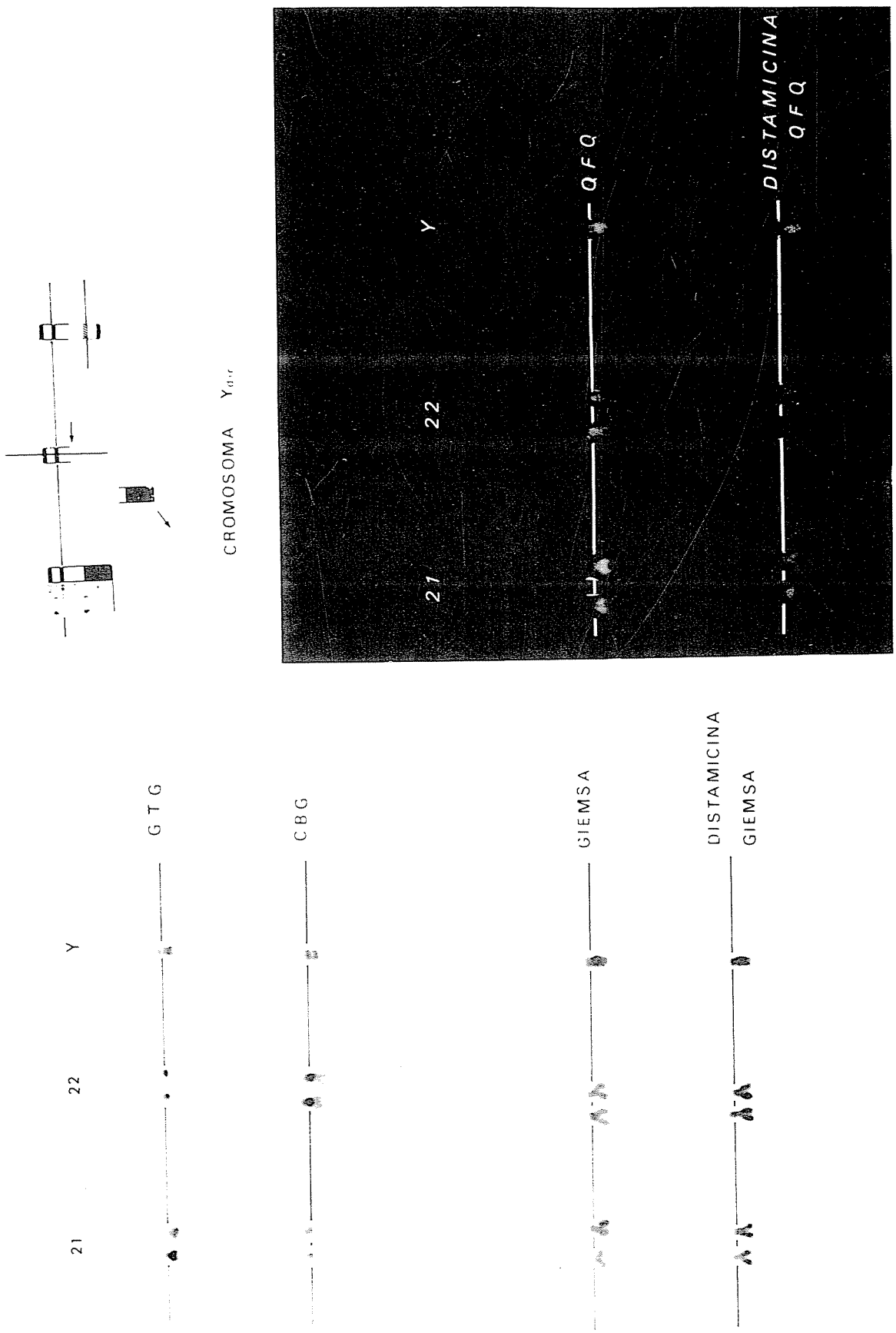


FIGURA 52: Cariotipo parcial de un varón esteril 46,X del(Y)(q11.2).

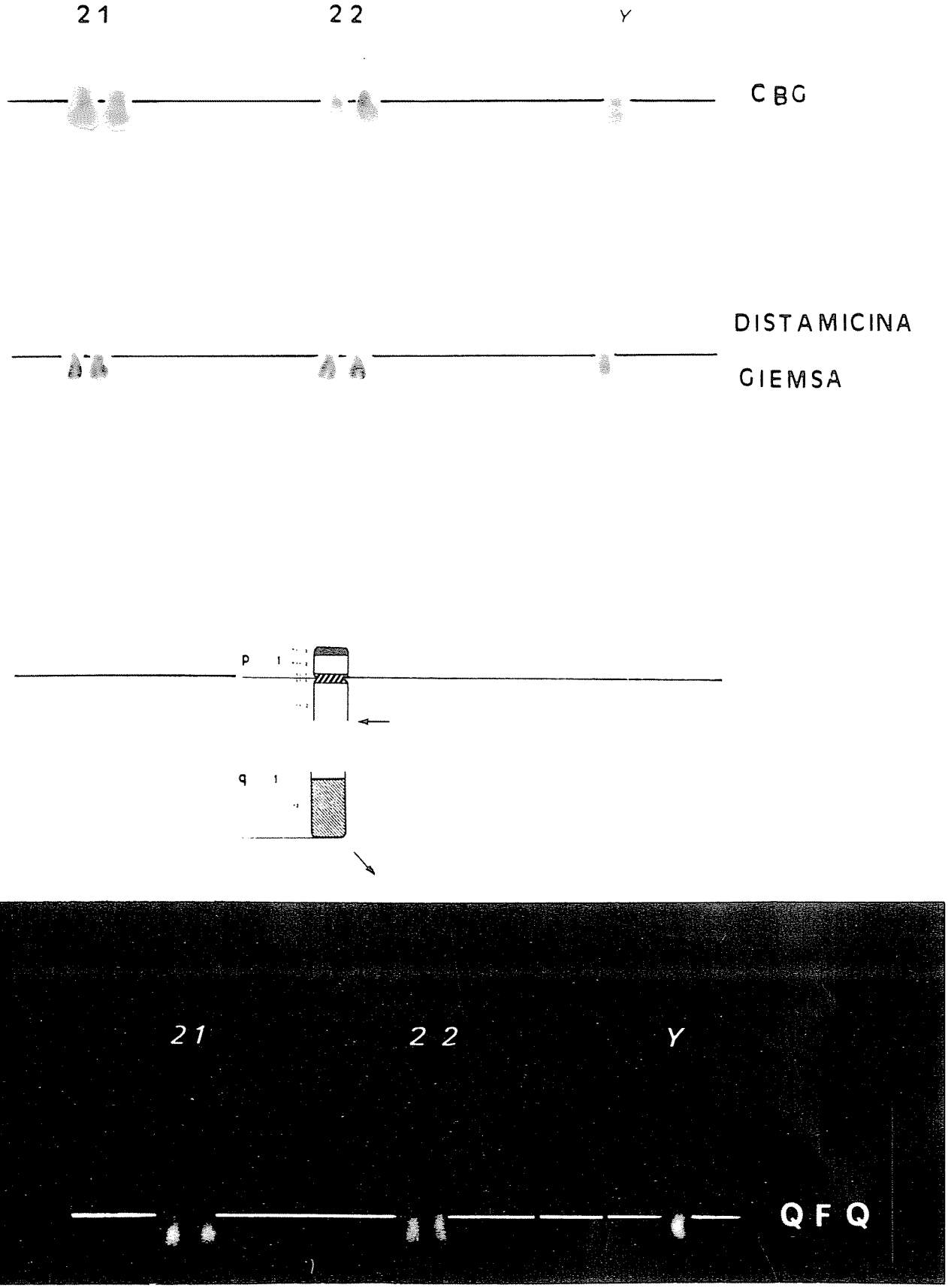


FIGURA 53: Cariotipo parcial de un varón esteril 46,X.

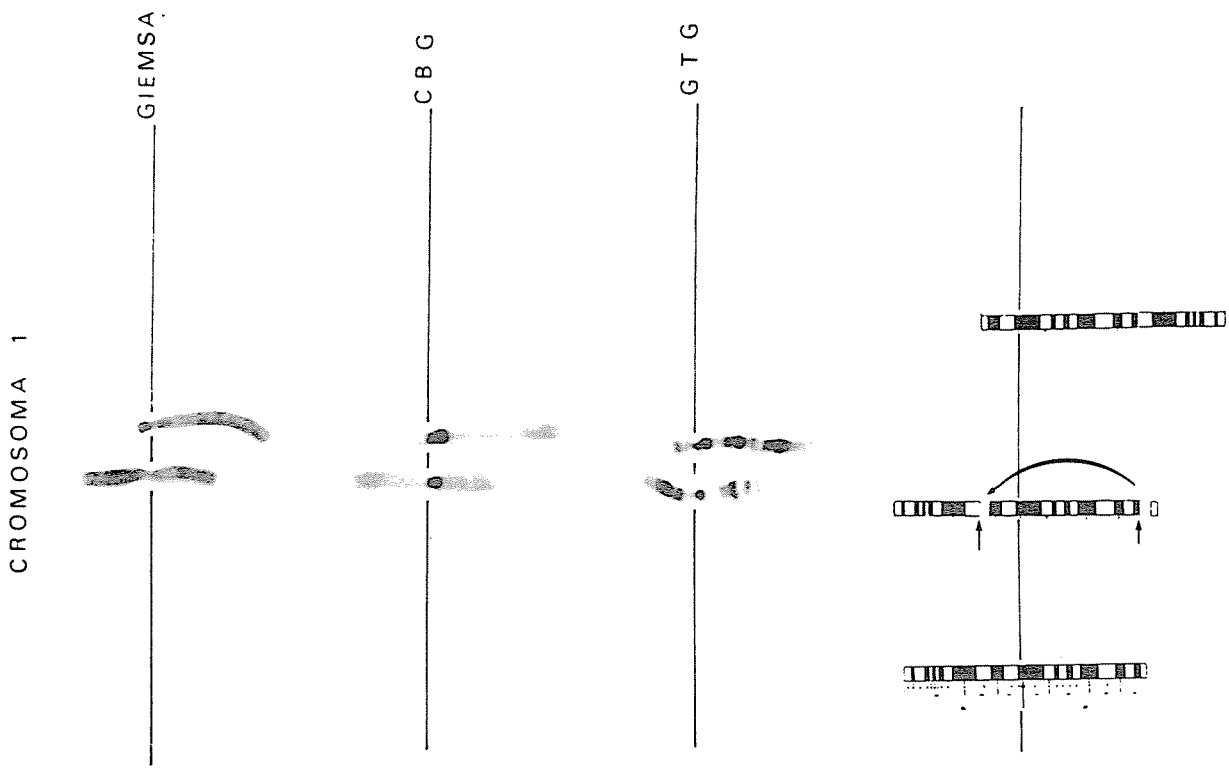


FIGURA 54: Cariotipo parcial de un varón esteril 46,XY,inv(1)(p22q44).

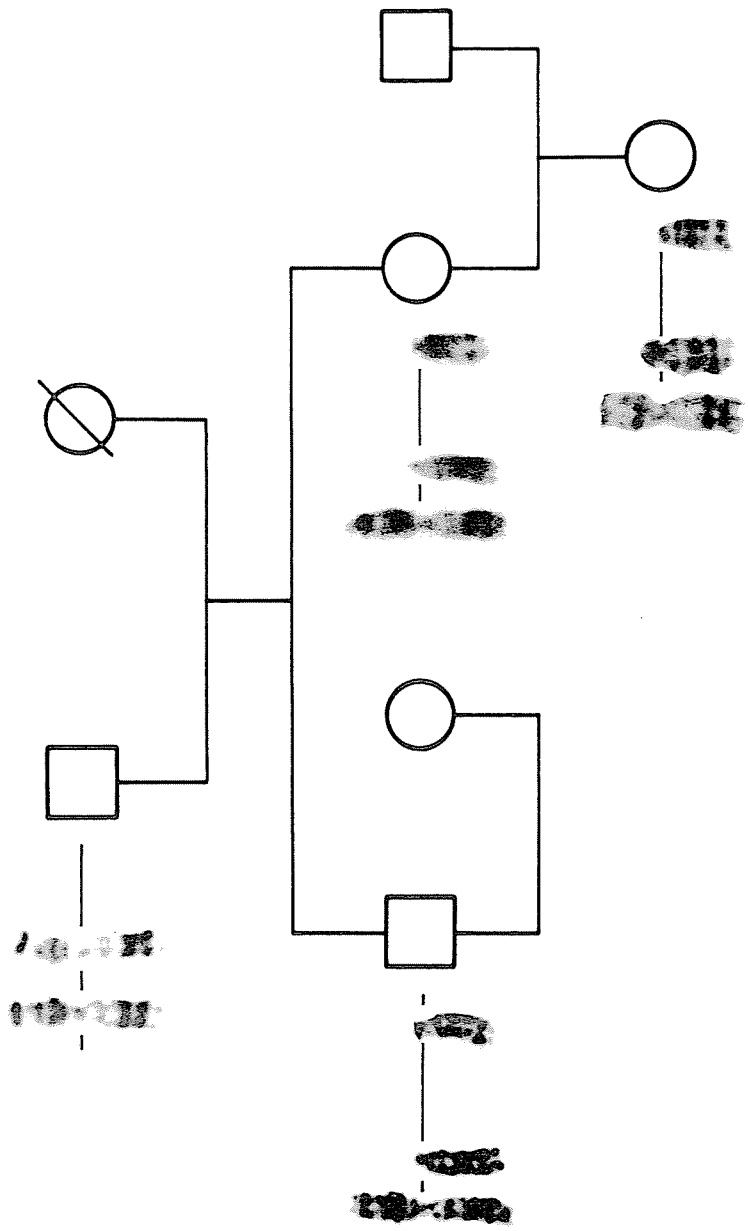


FIGURA 55: Genealogía y cariotipos parciales t(13:14)(13qter→cen→14qter)

32.4 Cromosomas sexuales

324.1 Trastornos mentales y desviación de la conducta.

Siempre ha interesado al hombre profundizar en las raices de su comportamiento y ha tratado de descifrar los mecanismos y procesos, tanto físicos como psíquicos, por lo que un individuo adopta, en unas circunstancias concretas, una determinada conducta. En el análisis de este fenómeno resulta importante determinar la influencia que ejercen dos grupos de variables, las variables hereditarias, por un lado, y las variables ambientales, por otro. Sin olvidar, las connotaciones de tipo ético que convergen en este problema, junto con los aspectos biológicos y psicológicos (112).

Nuestro interés por el tema de los trastornos mentales, las enfermedades nerviosas y la conducta humana nos ha llevado a analizar y valorar la posible incidencia de los factores genéticos (endógenos), en interacción con los factores ambientales (exógenos), en la génesis del comportamiento de una persona (114). En nuestro caso, interesados sobre la vertiente genética del problema, hemos tratado de dar respuesta a la pregunta de si existen imperativos biológicos que actúen sobre la conducta del hombre, si puede hablarse de una genética del comportamiento que incluya el genotipo y fenotipo en un esquema de imputaciones causales, si, en definitiva, el sustrato genético condiciona la actuación de una persona.

El problema tuvo hace años especial resonancia al discutir el efecto controvertido del cromosoma Y adicional en el comportamiento de los varones. Desde que Sandberg (1961) hizo la primera observación de la presencia de un cromosoma Y supernumera-

rio, en un individuo cuya fórmula cromosómica era 47,XYY, fueron muchos los casos que se describieron con ese complemento gonosómico, entre individuos internados en centros penitenciarios o en hospitales psiquiátricos de especial seguridad. Recientemente, son muchos los investigades que han llamado la atención sobre esa base cromosómica de determinados desórdenes mentales. Así, por ejemplo, se ha detectado mayor frecuencia de aberraciones de los cromosomas en poblaciones de enfermos psíquicos y entre pacientes psiquiátricos delincuentes y/o peligrosos sociales que en la población general.

Dentro de esta línea de investigación, se ha llevado a cabo el estudio cromosómico de un amplio colectivo de reclusos (104 varones y 102 mujeres) internados en diversos Centros Penitenciarios de Madrid y su provincia. La totalidad de los individuos analizados eran delincuentes comunes y se seleccionaron por presentar trastornos psíquicos y/o por ser responsables de delitos con una clara vertiente psicopatológica.

Nuestro estudio constituyó la primera investigación de estas características que, de forma sistemática, se realizaba en España sobre una población penal mixta, masculina y femenina, y una de las primeras llevadas a cabo a nivel internacional sobre mujeres delincuentes.

Es necesario resaltar el hecho de que siempre se ha contado con la prestación voluntaria de los reclusos a analizar. En el caso de los varones, ha sido el médico el encargado de entrevistarse con ellos para explicarles la finalidad del estudio. En cuanto a las mujeres, se han establecido reuniones en las que les hemos facilitado, personalmente, toda la información que requerían acerca de las características del análisis.

En todos los casos y una vez concluido el estudio cromosómico, se ha entregado el informe del mismo al Director del Centro donde se encontraba recluido el individuo analizado.

Las alteraciones psíquicas aunque, evidentemente, no conllevan necesariamente una actitud delictiva por parte de los individuos que las padecen, es posible, sin embargo, que en determinadas circunstancias puedan generar un comportamiento antisocial. Parece razonable suponer que ante el mismo estímulo adverso, la norma de reacción de una persona mentalmente equilibrada será distinta a la adoptada por un individuo psíquicamente enfermo. Es posible que este último, dependiendo del tipo de trastorno mental que padezca y de las características del estímulo, pueda llegar a delinquir con mayor facilidad que el primero. Sobre este tema y corroborando nuestra opinión, el Dr. López Baeza, médico psiquiatra de la Central de Observación de la D.G.I.P., nos decía en una comunicación personal que aproximadamente el 5% de la población general padece algún trastorno psíquico no orgánico y que de este 5%, el 50-60% acaba delinquiendo.

En cuanto a la génesis de estos trastornos psíquicos, no cabe duda de que en la aparición de los mismos influirán, en determinada medida, las circunstancias adversas que puedan rodear la vida del individuo. Ahora bien, tampoco es menos cierto que "el individuo no es sólo un producto de las vivencias de su primera infancia y de las situaciones desfavorables de su ambiente, sino que lleva dentro de sí sus propias posibilidades de reacción (Lenz, 1963; (133). Hoy en día es comunmente admitida la existencia de un componente hereditario importante, para muchos de los desórdenes mentales que no se presentan asociados a una alteración orgánica

cerebral (neurosis, psicopatía, etc). Lo que hasta el momento aparece oscuro, es el tipo de determinismo genético de cada una de estas alteraciones.

Según lo dicho hasta el momento, cabe suponer que la acción combinada de la herencia y el ambiente, de lugar a desórdenes mentales que en ciertos casos pueden llegar a favorecer la manifestación de un comportamiento antisocial.

- Población masculina

. Síndrome de Klinefelter y de doble Y

Entre los reclusos varones se detectó una frecuencia relativamente elevada (Tabla 12) de individuos con un cromosoma X o un cromosoma Y supernumerario, síndromes de Klinefelter y doble Y, respectivamente. La incidencia de ambas cromosomopatías fué superior a la asignada a la población general masculina. De este hecho pudo deducirse que los trastornos psíquicos, en varones, iban frecuentemente asociados a anomalías en los cromosomas sexuales. Por otro lado, esa incidencia también superó a la observada en poblaciones masculinas de pacientes psiquiátricos no delincuentes. Según esto, parecía probable que las aberraciones en los cromosomas sexuales, aumentaran el riesgo de conducta antisocial en los varones afectos de trastornos psíquicos. Esta hipótesis venía a corroborar la opinión de Milunsky, 1977 (133), cuando consideraba que los desórdenes mentales que presentan los individuos XXY, podían ser los responsables principales de su conducta antisocial.

Ahora bien, cabía suponer que no todas las anomalías que afectan a los cromosomas sexuales, conllevaban el mismo riesgo de comportamiento antisocial. Así por ejemplo y concretando la discusión a los síndromes de Klinefelter y doble Y, se sabe que la fórmula

cromosómica 47,XXY se presenta asociada a trastornos psíquicos más comunmente que el cariotipo 47,XYY. Por consiguiente, cabría esperar que el riesgo de conducta delictiva fuera mayor para los individuos Klinefelter que para los doble Y. Esta opinión se vería confirmada por el hecho de que entre los reclusos analizados, el porcentaje de individuos XXY hay sido superior al de probandos XYY.

Sin embargo, y en nuestra opinión, ese riesgo era similar para ambos síndromes ya que los individuos YY de la población general, aún no padeciendo ninguna perturbación mental caracterizada, poseen un psiquismo similar al observado en sujetos afectos de trastornos neuróticos o con rasgos psicológicos tales como agresividad, inmadurez afectiva, inestabilidad, etc. No cabe duda de que las características psiquiátricas mencionadas, pueden coadyuvar a la manifestación de una conducta delictiva.

Por tanto, el hecho de que entre los reclusos motivo de estudio haya sido más frecuente el síndrome de Klinefelter que el síndrome doble Y, puede deberse a que el primero presenta una mayor incidencia en la población general y no a que determine un mayor riesgo de comportamiento antisocial.

. Variante Yq+

En la población penal masculina y al margen de los síndromes ya citados, se observó un elevado porcentaje de individuos poseedores de un cromosoma Y de tamaño netamente superior al normal. Dicho porcentaje fué mayor que el detectado en la población general masculina (Tabla 13). El cromosoma Yq+ es una variante polimórfica del Y de tamaño normal y en principio, no se le puede hacer responsable de ninguna anomalía física o psíquica.

No obstante, en un trabajo publicado por Nielsen y Nord-

land, 1975 (133), se postulaba la existencia de una correlación entre la longitud del cromosoma Y y un parámetro psicológico denominado "nivel de actividad": A mayor "nivel de actividad", mayor longitud del cromosoma Y. Estos resultados eran enormemente interesantes, si se consideraban las implicaciones de esa característica psíquica en el comportamiento del individuo.

El "nivel de actividad" elevado podía ser un factor positivo o negativo para el desarrollo de la personalidad y el ajuste social de un muchacho. Sería positivo, siempre que el ambiente que rodeara al niño posibilitara la canalización de esa actividad y negativo, si el entorno fuera restrictivo, pobre en comprensión y ayuda a las necesidades del muchacho. La existencia de esta segunda realidad, explicaría el hecho de que la incidencia de individuos Yq+ sea muy elevada en pacientes psiquiátricos e incluso en delincuentes.

De acuerdo con esto se pudo concluir que el heteromorfismo Yq+, si bien no era responsable primario de una conducta delictiva por parte de los individuos que lo poseían, podría condicionar el desarrollo de la personalidad de los mismos favoreciendo la aparición de trastornos psíquicos y por consiguiente, aumentando el riesgo de un comportamiento netamente antisocial.

En el estudio de las características dermopapilares de la población reclusa, se encontró una relación entre el cromosoma Yq+ y el valor dactilar total. La variante Yq+ determinaba en sus portadores un valor dactilar total inferior al asignado a la población general masculina (Martín Lucas, 1980) (133).

- Población femenina

La totalidad de las mujeres que integraron la población penal analizada, respondieron a una fórmula cromosómica normal.

Si se tiene en cuenta que tanto las mujeres como los varones delincuentes, fueron seleccionados por presentar trastornos psíquicos y/o por la vertiente psicopatológica de sus delitos, cabe preguntarse ¿por qué la incidencia de aberraciones cromosómicas era elevada entre los varones y nula en las mujeres?. Para contestar a esta pregunta se establecieron varias hipótesis: 1º Que la población analizada fuera escasa, es decir, que no fuera representativa de la población global de mujeres que, con unas características psicopatológicas determinadas, se encontraban recluidas en prisión. 2º Que en la población penal masculina, los trastornos psíquicos fueran unidos más frecuentemente a cromosomopatías que en las mujeres delincuentes.

Se pensó que la primera de estas hipótesis no era acertada ya que si se consideraba

- que la población penal femenina española, en el momento de la realización del estudio, estaba constituida por unas 500 reclusas,
- que, por tanto, la muestra analizada abarcaba a la quinta parte, aproximadamente, de esa población global y
- que las 102 delincuentes motivo de estudio se seleccionaron en 3 Centros Penitenciarios diferentes,

parece lógico pensar que la muestra de reclusas analizadas era representativa de la población total de mujeres que, con unos rasgos psicopatológicos concretos, estaban internadas en prisión.

La segunda hipótesis era la que podría ajustarse más a la realidad. Era probable que la incidencia de aberraciones en la población penal, masculina y femenina, fuera un fiel reflejo de lo que sucedía en la población general afecta de trastornos psíquicos. Christensen y Nielsen, 1974 (133) analizando una población de 742

pacientes psiquiátricos no delincuentes, observaron que mientras la incidencia de cariotipos anormales en los varones era del 1.14%, en las mujeres sólo alcanzaba el 0.47%. Haciendo referencia, más concretamente, a las anomalías que afectan a los cromosomas sexuales, esa incidencia descendía en los varones hasta el 0.95% y en las mujeres se hacia nula. Luego parecía probable que en la población no reclusa y afecta de trastornos psíquicos, dichos trastornos fueran más frecuentemente atribuibles a aberraciones cromosómicas en los varones que en las mujeres. De acuerdo con esto, era lógico que la incidencia de cariotipos anormales en la población penal masculina analizada, fuera superior a la observada entre las mujeres delincuentes.

TABLA 12

FRECUENCIAS DE ANOMALIAS EN LOS CROMOSOMAS SEXUALES EN POBLACIONES MASCULINAS DE

- NEONATOS NACIDOS CONSECUTIVOS,
- PACIENTES PSIQUIATRICOS NO DELINCUENTES,
- PACIENTES PSIQUIATRICOS DELINCUENTES O PELIGROSOS Y
- EN NUESTRA POBLACION PENAL

REFERENCIAS	Total examinado	Anomalías en los cromosomas sexuales						Total anomalías cromosomas sexuales		
		47,XXY		47,XYY		Otras				
		total	%	total	%	total	%	total	%	
Bochkov y col. (1974)	1303	1	0,08	-	-	3	0,23	4	0,31	NEONATOS NACIDOS CONSECUTIVOS
Hamerton y col. (1972/1975)	7176	6	0,08	4	0,06	4	0,06	14	0,20	
Nielsen y Sillesen (1975)	5761	6	0,10	3	0,05	9	0,16	18	0,31	
Total	14240	13	0,09	7	0,05	16	0,11	36	0,25	
Christensen y Nielsen (1974)	527	3	0,57	1	0,19	1	0,19	5	0,95	PACIENTES PSIQUIATRICOS NO DELINCUENTES
Bénézech y Noël (1972)	600	12	2	16	2,67	1	0,17	29	4,83	PACIENTES PSIQUIATRICOS DELINCUENTES O PELIGROSOS
Price y col. (1976)	611	2	0,33	13	2,13	3	0,49	18	2,95	
Total	1211	14	1,16	29	2,39	4	0,33	47	3,88	
Presente estudio	104	2	1,92	1	0,96	-	-	3	2,88	RECLUSOS CON ALTERACIONES PSIQUICAS Y/O PSICOPATOLOGIA DELICTIVA

TABLA 13

LONGITUD DEL CROMOSOMA Y - CONDUCTA ANTISOCIAL

POBLACION	N	Y/F ≥ 1		Y/F ≥ 1,09	
		n	%	n	%
P. general masculina (Martin Lucas y col. 1982)	65	7*	10,77	1**	1,54
Presente estudio	104	20*	19,23	14**	13,46

*No diferencias significativas (χ^2 Yates = 1,545; 0,20 < P < 0,30)

**Significativamente distintos (χ^2 Yates = 5,636; 0,01 < P < 0,02)

324.2 Trastornos de la diferenciación gonadal y antígeno H-Y.

En el amplio campo de las minusvalías, nuestra actividad investigadora también se ha dirigido al estudio de las malformaciones y disfunciones del aparato reproductor y más concretamente de la base genética de algunos trastornos de la diferenciación sexual primaria o gonadal.

Con el fin de conocer los mecanismos genéticos más íntimos de estas anomalías, a algunos pacientes, junto con las técnicas citogenéticas, se ha aplicado por primera vez en nuestro país un ensayo inmunológico encaminado a la determinación de un antígeno, específicamente masculino, denominado antígeno H-Y o de histocompatibilidad Y.

Aunque descubierto como antígeno de transplante en ratones y ratas de laboratorio, una larga serie de experimentos han dado a conocer que los sueros de las hembras de estos roedores, inmunizadas con células de machos isogénicos, tienen reacción cruzada con otras especies de mamíferos incluido el hombre.

De aquí surgieron numerosos métodos serológicos de detección del antígeno, como el de la citotoxicidad mediada por complemento, que ha sido utilizada en nuestro caso, siguiendo la técnica de Fellous et al. (1978) y el protocolo de U. Wolf et al. (1980) del "Institut für Humangenetik und Anthropologie" de la Universidad de Friburgo (RFA).

Este análisis, todavía reducido al ámbito de la investigación requiere obtener en cada laboratorio los reactivos adecuados y su comprobación. El simple enunciado de los pasos a seguir puede dar idea de su complejidad: Obtención de los sueros (antisueros anti-H-Y) mediante inmunización de las hembras de rata Lewis con esplenoci-

tos de machos isogénicos, su inactivación por calor, la eliminación de los hetero-anticuerpos antihumanos con eritrocitos de mujer del grupo sanguineo AB, la selección del complemento por su baja citotoxicidad y, por parte del probando y de los controles masculino y femenino, la obtención de las células a analizar en nuestro caso, granulocitos circulantes.

Una vez comprobadas las condiciones óptimas de especificidad y potencia de los sueros, ésta técnica esencialmente se basa en determinar la citotoxicidad residual del antisuero-anti-H-Y después de absorber éste con los granulocitos de cada probando y de los controles masculino y femenino en el mismo ensayo. La citotoxicidad residual se determina frente a células Raji, una línea celular humana XY derivada del Linforma de Burkitt, en presencia de complemento. Y su valoración se lleva a cabo calculando el porcentaje de células Raji muertas a diversas diluciones del antisuero. Una caida en la citotoxicidad del antisuero tras la absorción indica que los granulocitos empleados han neutralizado los anticuerpos y en consecuencia el probando es H-Y positivo. Si esta caida no ocurre, el probando es H-Y negativo. Uno y otro caso está representado por los varones y mujeres normales, respectivamente. Aunque el método es semicuantitativo, en ocasiones puede apreciarse una caida intermedia considerándose al probando como H-Y positivo con título reducido.

De la aplicación de ésta y otras técnicas similares a individuos con trastornos en su diferenciación sexual está resultando cada vez más claro que el antígeno H-Y juega un papel esencial en la organización testicular. Siempre que en un individuo se encuentran gónadas constituidas por tejido testicular, aunque puedan no ser funcionales, se detecta en sus células el antígeno. Así se espera

que los varones azoospérmicos sean antígeno H-Y positivo (145).

Sin embargo, en el estado actual de las investigaciones, no parece ser cierta la proposición recíproca, puesto que se han encontrado individuos con disgenesia gonadal XY que son H-Y positivos con título dentro del rango masculino normal (nuestros propios datos) y otros pacientes con gónadas disgenésicas o cintillas de tipo ovárico que expresan el antígeno con un título intermedio (121 y 122). Hay estudios experimentales "in vitro" que apoyan la existencia de receptores específicos del H-Y en las células gonadales y la necesidad de que la densidad de antígeno H-Y alcance un umbral crítico para que el H-Y pueda ejercer su función biológica de organizar la gónada masculina.

Un punto al que hemos dedicado especial atención es a la base genética del antígeno H-Y estudiando su expresión en individuos portadores de anomalías numéricas y estructurales de los cromosomas sexuales. Aunque la cuestión del número de genes que intervienen en la expresión del H-Y, y su localización, es controvertida, las observaciones obtenidas a partir de pacientes con diferentes trastornos en la diferenciación sexual y distintas dotaciones de cromosomas sexuales parecen apoyar la hipótesis de que en la expresión del antígeno H-Y están implicados tres genes: un gen estructural, con probable localización autosómica, y dos reguladores con efecto antagónico situados uno (activador) en el cromosoma Y y otro (represor) en el cromosoma X (Wolf, 1985).

Del estudio de varios pacientes con anomalías del cromosoma Y se ha llegado a la conclusión de que la información genética para el H-Y está contenida en la región pericentromérica de dicho cromosoma. La exclusión de la región medio-terminal, fuertemente

fluorescente y de la parte distal de la banda eucromática del brazo largo del Y parece confirmarse en uno de nuestros probandos afectos de azoospermia (Figura 56) (145). Este paciente era portador de un cromosoma Y que, según las técnicas de bandeado, había perdido una amplia zona de su brazo largo (q11.22→qter) y sin embargo se encontró que expresaba el antígeno H-Y con título dentro del rango masculino normal (Figura 57).

Asumiendo que existe información genética para el H-Y ligada al cromosoma Y, todavía no está del todo claro si dicha información es de naturaleza estructural o reguladora. Algunos investigadores han encontrado que hay individuos con diferenciación anormal del sexo que careciendo de cromosoma Y son H-Y positivos. Tal ocurre -y así lo confirman nuestros propios datos- en los individuos de sexo invertido, los llamados varones XX y en los pacientes con síndrome de Turner, 45,X.

La expresión del antígeno H-Y en estos dos tipos de anomalías de la diferenciación sexual se ha atribuido a material oculto o no detectado de material del cromosoma Y. Ciertamente, este material ha logrado ponerse de manifiesto en algunos casos y, recientemente, el análisis molecular ha demostrado la existencia de secuencias de ADN, derivadas del Y, en algunos varones XX, aunque no en todos, calculándose en un 10% las excepciones. También se ha intentado explicar el fenotipo H-Y positivo en las pacientes 45,X, acudiendo a la presencia de una línea celular con material del cromosoma Y. Sin embargo, parece muy improbable que ocurra una línea portadora de un Y en pacientes con gónadas disgenésicas y algunos estigmas turnerianos en mosaicos de cromosomas sexuales portadores de una línea 45,X y una segunda línea celular con dos cromosomas X. A pesar de

ello, estos pacientes expresan el antígeno H-Y, si bien con título reducido, tal como hemos encontrado en una paciente con cariotipo 45,X/46,X,i(Xq) (123). La expresión del antígeno H-Y observada en estos casos, que carecen de X o partes de él, parece apoyar la idea de que la información genética para este antígeno, contenida en el Y, sea más bien de naturaleza reguladora y no estructural. Y en este sentido cabe explicar la detección del mismo antígeno H-Y en otros pacientes mosaicos de cromosomas sexuales (124 y 125).

Las observaciones de casos puntuales, comentada aquí, están encuadradas dentro de una línea de investigación que está desarrollándose en nuestro laboratorio. Y se espera que la ampliación de la muestra pueda contribuir al esclarecimiento del control genético del antígeno H-Y y de su significado biológico.

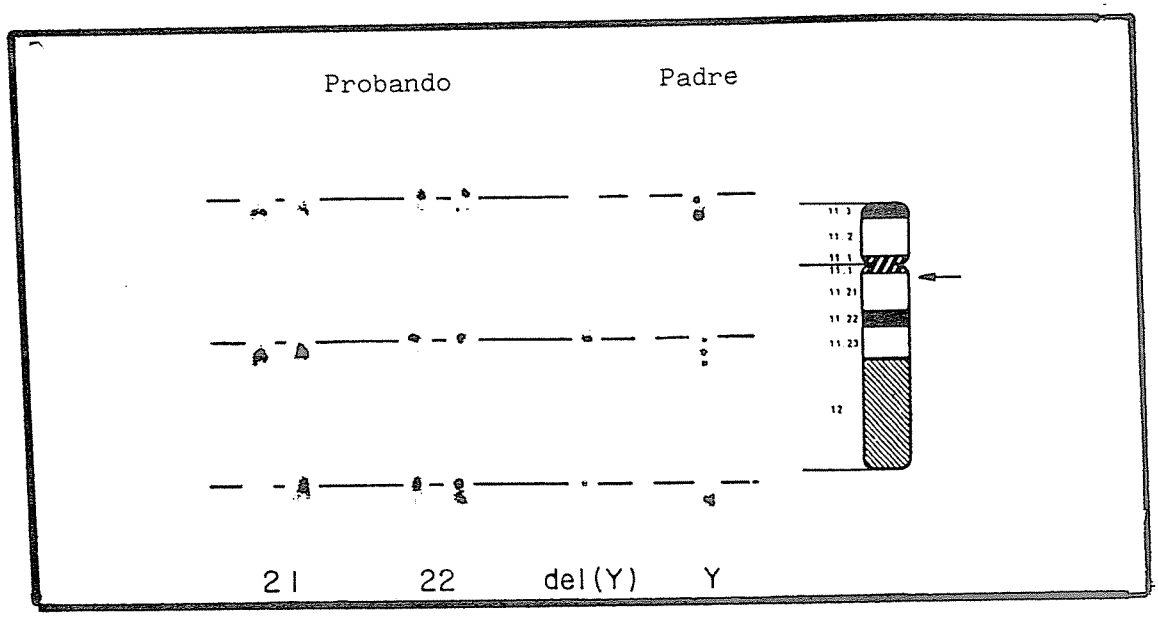


FIGURA 56: Comparación del cromosoma Y delecionado del probando con el cromosoma Y normal del padre en tres metafases parciales.

Línea 1-2: bandas G; línea 3, bandas C. La flecha en el diagrama indica el punto de deleción: banda q11.21.

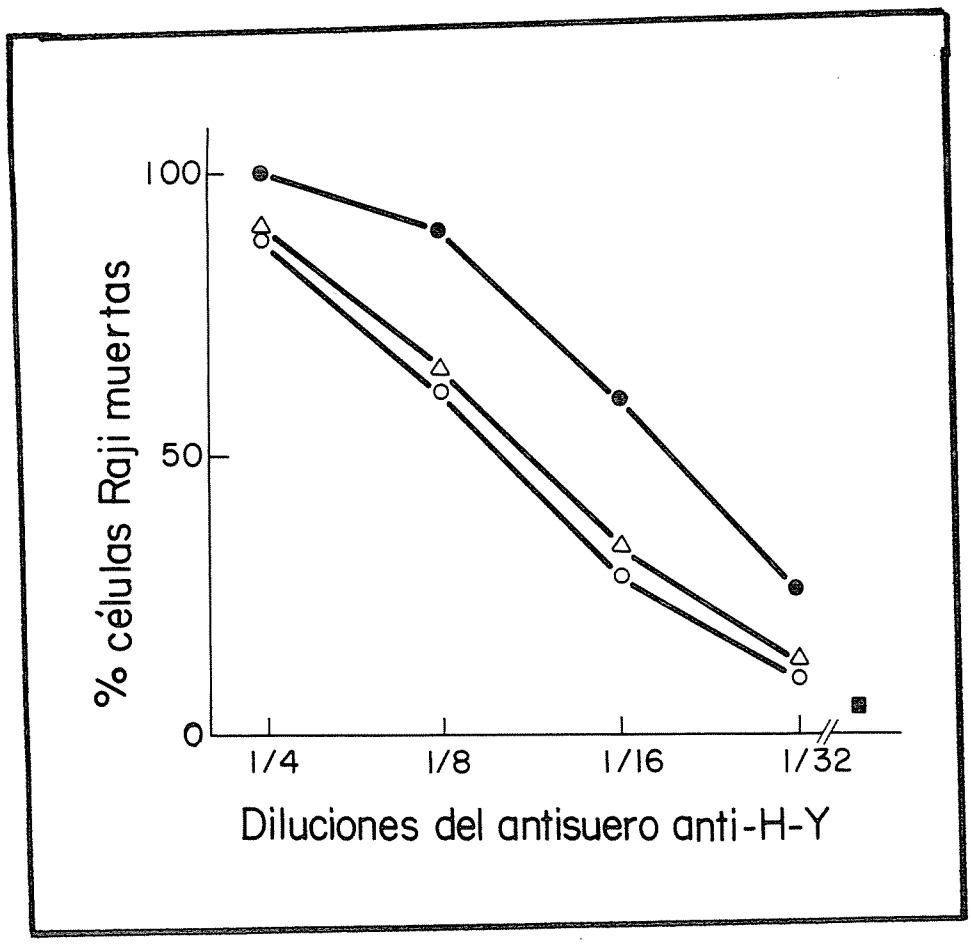


FIGURA 57: Citotoxicidad del antisuero anti-H-Y para células Raji en presencia de complemento de conejo tras la absorción con granulocitos del probando de cariotipo 46,X del(Y)(pter→q11.21) de los controles femenino y masculino. Δ = probando, ● = control femenino normal, O = control masculino normal, ■ = control del complemento.

324.3 Cromosoma Y satelizado.

Desde la primera descripción realizada por Genest y col. (1967)de un cromosoma Yqs, es decir, con satélites en sus brazos largos, ya se sospechó que dicho cromosoma era el resultado de una translocación entre el cromosoma Y y un acrocéntrico. Esta hipótesis fué confirmada posteriormente con la aplicación de técnicas específicas para las regiones organizadoras del nucléolo (bandas N y tinción Ag-NOR). No obstante, en ninguno de los nueve casos descritos en la literatura hasta la fecha de publicación de este trabajo, se llegó a identificar el cromosoma acrocéntrico implicado en la translocación. Por otro lado, la posible influencia del cromosoma Yqs en los individuos portadores y en su descendencia ha sido ampliamente debatida, ya que se ha descrito asociado con aneuploidias, malformaciones y elevado número de abortos, así como en individuos sanos con descendencia normal, los cuales lo habían heredado en forma patrilineal a través de numerosas generaciones.

Un cromosoma Y con estas características lo encontramos en un varón de 20 años, con sintomas clínicos de hipogonadismo y pequeñas anomalías fenotípicas (142). Su padre, normal, era portador del mismo cromosoma marcador. Las bandas G, C y Q confirmaron el pequeño tamaño del cromosoma Yqs y la ausencia de su banda fluorescente típica. Las bandas Ag-NOR demostraron la presencia de regiones organizadoras del nucléolo fuertemente teñidas en la parte distal de los brazos largos del cromosoma Y(Yq). Por los datos obtenidos, sugerimos que la translocación de la cual se originó el Yqs pudo haber ocurrido en la primera división meiótica. En general, suele observarse una expresión fenotípica muy variable en los individuos portadores del Yqs; puede asociarse con pequeños estigmas clínicos

y ocasionalmente podría favorecer la no-disyunción.

En otro caso, la detección de un cromosoma Yqs en un individuo fenotípicamente normal y fértil y su análisis con diferentes técnicas de bandeo, permitió determinar el origen y estructura de dicho cromosoma y, consecuentemente, discutir ciertos aspectos del cromosoma Y en relación con la fertilidad masculina (131 , 134 y 135). El caso indice, señalado con una flecha en la Figura 58 constituye un varón clínicamente normal, cuyo cariotipo evidenció la presencia de un cromosoma Yqs. Dicho cromosoma fué también detectado en todos los varones de la familia a lo largo de tres generaciones.

Con el fin de analizar la estructura del cromosoma Yqs, se aplicaron diferentes técnicas citogenéticas: Bandas CBG, QFQ, THA, DA/DAPI, la tinción Ag-NOR y el tratamiento "in vitro" con distamicina A, obteniéndose los resultados que muestran las Figuras 59 y 60.

En la Figura 59 puede apreciarse el aspecto del cromosoma Yqs en tinción convencional, bandas C, Ag-NOR y distamicina A. En Giemsa resultó evidente la presencia de satélites y "stalk" en la zona distal de los brazos largos del cromosoma Y. La tinción con plata confirmó la existencia de organizadores nucleolares activos en el cromosoma Yqs. Las bandas C mostraron una región heterocromática de tamaño considerablemente menor del que le correspondería a un cromosoma Y normal. Esta banda heterocromática podría proceder de un cromosoma acrocéntrico o bien ser un resto de la heterocromatina propia del cromosoma Y. Esta última posibilidad fué descartada, dado que el cromosoma Yqs permaneció condensado tras la incorporación de distamicina A "in vitro".

Las bandas Q y T vinieron a corroborar la ausencia

de material heterocromático propio del Y en el cromosoma Yqs objeto de estudio, ya que la fluorescencia de su zona distal era de intensidad media en bandas Q y muy brillante en bandas T (Figura 60). Esto se correspondía bien con un polimorfismo de brazo corto de un cromosoma acrocéntrico, pero en ningún caso con la heterocromatina del Y. Finalmente, la técnica de bandas DA/DAPI (Figura 60) permitió identificar al cromosoma acrocéntrico implicado en la translocación como un cromosoma 15, dado que es el único cuyos brazos cortos fluorescen con esta técnica.

Teniendo en cuenta estos resultados, se pudo concluir que la estructura del cromosoma Yqs analizado era la siguiente (Figura 61): La región eucromática del cromosoma Y se había mantenido integra (bandas Yp11 e Yq11) perdiéndose la totalidad de la banda Yq12 que resultó sustituida por brazo corto, "stalk" y satélite de un cromosoma 15 (bandas 15p11, 15p12 y 15p13).

Es evidente que la pérdida de la banda Yq12 en los varones de la familia analizada, no ha tenido ninguna repercusión en su fertilidad, lo que contradice la hipótesis de Tiépolo y col., 1981 y Schmid y col., 1981, quienes concluían que era necesaria, al menos, parte de dicha banda para que se produjera una espermatogénesis normal (135). Los casos de cromosomas Yqs descritos en individuos fértiles por Hayata y col., 1975 y por nosotros (142), ambos carentes de banda Q fluorescente y el primero carente, así mismo, de banda C vendrían a confirmar nuestras conclusiones (135).

No obstante, serán necesarios nuevos estudios, antes de que la importancia de la región Yq12 en el varón sea definitivamente establecida.

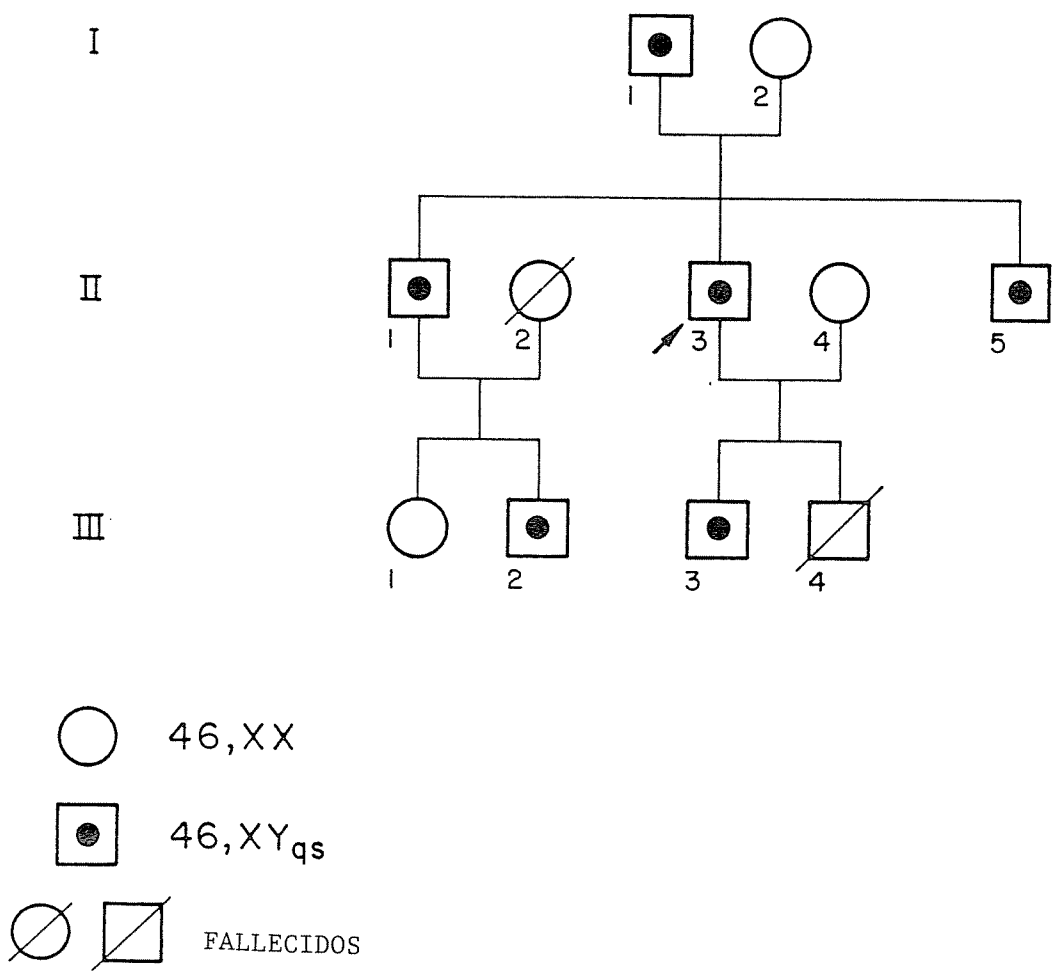
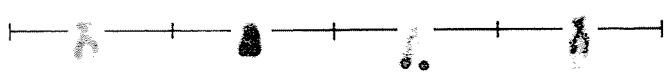


FIGURA 58



GIEMSA CBG Ag-NOR DA

FIGURA 59

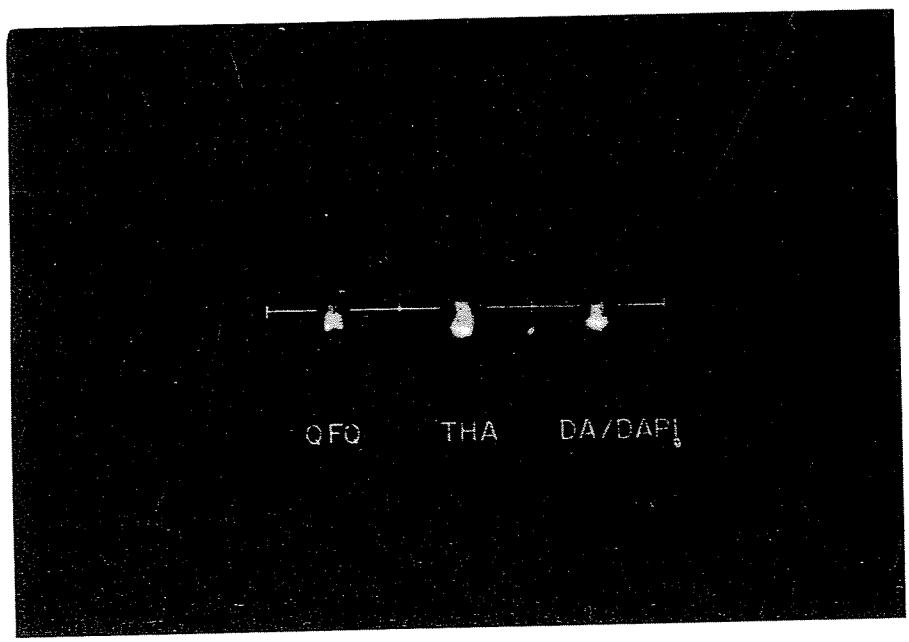


FIGURA 60

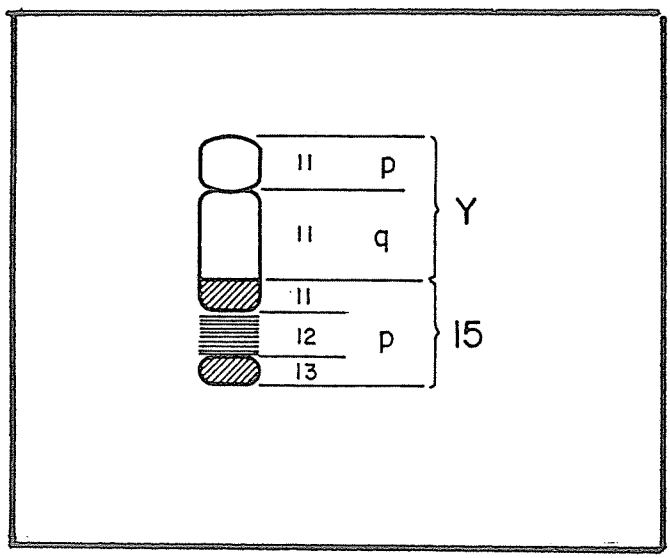


FIGURA 61

32.5 Otros casos de interés

En el conjunto de los probandos analizados dentro de nuestras líneas de investigación, además de los resultados, ya expuestos, hay casos que por sus características particulares merecen reseñarse y ser destacados.

Así, una inversión pericéntrica nada frecuente del cromosoma 9, exactamente inv(9)(p13q11), que fué detectada en una familia fenotípicamente normal, dentro de la muestra de población control integrada por parejas con hijos sanos (143). Este tipo de información es de gran utilidad para una valoración correcta de las cromosomopatías y en orden a una interpretación objetiva del significado e importancia de ciertas alteraciones estructurales de los cromosomas humanos.

El análisis citogenético de un niño de 4 años de edad, que presentaba un retraso severo, sobre todo en el área del lenguaje, y un carácter agresivo, dió como resultado un cariotipo 47,XY,+del(9)(pter → q21:). El estudio familiar reveló que la trisomía parcial del par 9, que presentaba el "propositus", se había originado por una disyunción materna 3:1 en la primera división meiótica. El riesgo para futuros hijos, siendo la madre portadora de una translocación 46,XX,t(9;17)(q21;q25) y haberse originado la trisomía por una segregación 3:1, estimamos que gira alrededor del 2% (168 y 169).

Hemos tenido ocasión, igualmente, de analizar una trisomía parcial 4p, poco frecuente, en cuatro miembros de una familia, en la que descubrimos una translocación equilibrada 4p/17q, exactamente, t(4;17)(p14;q25). El fenotipo de los portadores de la afección mostraba los estigmas típicos descritos para la

trisomía 4p. El estudio nos permitió, además, reconocer que en la última generación existía una segregación preferencial de los cromosomas del tipo adyacente 1 (147).

Reseñamos brevemente otras dos cromosomopatías de cierto interés. Una, la trisomía 14, descubierta en un aborto espontáneo de 6 semanas de edad gestacional (47,XY,+14), en la que un heteromorfismo del cromosoma 14, determinado por las bandas QFQ, demostró que era de origen paterno, causada por una no-disyunción en la primera división meiótica (148). La otra, mostraba una trisomía parcial del cromosoma 18, con un cariotipo de fórmula 46,XY,der(9)(9qter→9p24::18q21→18qter)mat, debido a una translocación equilibrada (9;18) de origen materno (176).

Una inversión pericéntrica del cromosoma 10, a nivel de las bandas p15q24, fué hallada en 3 generaciones de una familia. Una hija de una portadora de la inversión presentaba la inversión del 10 y trisomía 18. Otro hijo tenía un cromosoma 10 recombinante. El análisis de la forma de segregación de la inversión a través de 3 generaciones dió como resultado una razón portador/no portador de 4:3 (158 y 159). Por otra parte, un reordenamiento cromosómico complejo implicando a 4 cromosomas, a saber, 1, 5, 10 y 12, fué encontrado en un paciente infertil, fenotípicamente normal. La cromosomopatía se había originado "de novo", como demostró el estudio citogenético familiar (160 y 161).

Destacamos, en esta relación de casos, otras anomalías cromosómicas que por sus características han sido analizadas con más detalle y que las exponemos con un poco más de extensión.

- Translocación 1q/4p y Microcefalia

La translocación es una anomalía cromosómica que se produce con una frecuencia relativamente alta en la especie humana. En los últimos años, este tipo de reordenamiento cromosómico se ha demostrado muy útil en el mapeo de genes. Una aportación, en este sentido, vendría tras el estudio de una translocación recíproca entre un cromosoma 1 y un cromosoma 4 en un niño afecto de microcefalia "vera" (137, 151, 152).

El análisis citogenético del paciente demostraría una fórmula cromosómica: 46,XY,rcpt(1;4)(1pter → 1q31::4p16 → 4pter; 4qter → 4p15::1q32 → 1qter). El cariotipo del padre fue normal, mientras que en la madre y en dos hermanos sanos apareció el mismo reordenamiento cromosómico (Figura 62). Es de subrayar, que el padre manifestó un pobre desarrollo intelectual durante la entrevista clínica que se mantuvo con él y por otro lado un tío suyo padecía un retraso mental inespecífico. Se aplicaron técnicas de bandeo R de alta resolución en el probando (V-3), su madre (IV-3) y uno de los hermanos normales (V-1) (Figura 62). Este método se utilizó con el fin de buscar, si existían, diferencias en cantidad de material cromosómico, entre los tres individuos analizados, que hubiesen pasado desapercibidas por otros métodos. Se obtuvieron cromosomas bandeados en el estado correspondiente a 850 bandas por complemento haploide. No se detectaron diferencias entre el paciente, la madre y el hermano normal (Figura 63). No obstante, y dado que la microcefalia "vera" se debe a un defecto en un único gen, éste podría haberse perdido o haber sido dañado y no visualizarse, ya que el tamaño estimado para un gen estructural es todavía menor que el tamaño de una banda conseguida por estos métodos.

Revisando la bibliografía, se encontró un caso de microcefalia "vera" descrito por Ferguson-Smith en 1981 (152), el individuo era portador de una deleción que comprendía el fragmento q25-q32 de un cromosoma 1. Este hallazgo había llevado a McKusick en 1983 (152) a sospechar que tal vez dicha deleción hubiese desenmascarado un gen recesivo para la microcefalia en el cromosoma 1 normal del paciente. Teniendo en cuenta que el punto de rotura, en el cromosoma 1 del probando estudiado por nosotros, estaba localizado a nivel de la interbanda 1q31-1q321, nuestros resultados no sólo apoyaban la hipótesis de McKusick, sino que además daban una localización más precisa para el gen determinante de la microcefalia.

El estudio se continuó en otros miembros de la familia, los resultados obtenidos se muestran en la Figura 62. En esas fechas nacería una niña malformada (V-7, Figura 62) trisómica para el fragmento 1q32-1qter y monosómica para 4p16-4pter. Un cariotipo idéntico había sido descrito en Francia por Bourrouillou y col. (1978)(152) en una niña con malformaciones congénitas múltiples, siendo la madre y el abuelo portadores de una translocación recíproca t(1;4)(q32;p16). La similitud de la anomalía hizo pensar en la existencia de un parentesco entre ambas niñas. Una comunicación personal del Dr. Bourrouillou, confirmaría que ambas pacientes tenían los mismos bisabuelos (Figura 62). La conclusión de que había sido la bisabuela (II-1) la portadora obligada de esta translocación, vendría tras el estudio de una hermana (II-4) en la que se pudo comprobar la presencia de dicho reordenamiento cromosómico. A su vez esto hacía que I-1 ó I-2 fuese también, un portador de la translocación recíproca (1q4p). Por tanto, el reordenamiento cromosómico se había transmitido al menos, durante cinco generaciones

(137), con una marcada segregación preferencial en la última generación.

- Deleción de la banda 13q14 en una niña con retinoblastoma

La importancia de la citogenética en el estudio de los procesos neoplásicos deriva de los hallazgos de alteraciones estructurales (translocaciones, inversiones, deleciones...) de cromosomas específicos asociadas a algunos de ellos. Tal es el caso de la deleción observada en el cromsoma 11 de pacientes con tumor de Wilms y la deleción intersticial del cromosoma 13 en individuos con retinoblastoma infantil.

Referente a esta última, en base a un buen número de observaciones la deleción o pérdida de un pequeño segmento cromosómico, correspondiente a la banda q14, de dicho cromosoma, se ha observado tanto en las células tumorales en los tipos más comunes de retinoblastoma como en todas las células del cuerpo en los casos de retinoblastoma constitucional (Yunis, 1983).

Una comprobación de estas observaciones anteriores es el hallazgo obtenido en nuestro laboratorio al realizar el cariotipo a una paciente con retinoblastoma infantil unilateral. Nos referimos a una niña de 2 años cuyo diagnóstico había sido confirmado por el análisis histopatológico tras la enucleación del ojo afectado (127).

Durante el estudio citogenético, llevado a cabo en linfocitos de sangre periférica, pudimos detectar en los cromosomas prometafásicos de la paciente una pequeña diferencia al comparar los dos cromsomas 13 de una misma célula. La diferencia consistía en la deleción intersticial o pérdida de la banda q14 en uno solo

de los cromosomas del par 13 (Figura 64).

Este dato de la deleción a nivel de la banda 13q14 en las células sanguíneas se halla en concordancia con los resultados obtenidos en otras investigaciones que han arrojado luz sobre la etiología genética del retinoblastoma infantil.

Según ellas, una pérdida de material cromosómico a este nivel no es suficiente para inducir el desarrollo tumoral en el individuo portador sino sólo para crear una predisposición a él. Para que se desarrolle el retinoblastoma se requiere un segundo defecto, tal como una mutación o deleción en el otro cromosoma homólogo, es decir, que el defecto génico esté en homocigosis. Un ejemplo de la pérdida alélica ha sido ya descrito en las células del tumor (Benedict, 1983). Y en este sentido, asumimos que la ocurrencia de la enfermedad en nuestra paciente sea probablemente debida a una mutación o deleción en el otro cromosoma 13 homólogo, aunque carecemos de información sobre el cariotipo de las células tumorales que pudiera confirmar esta hipótesis.

Las observaciones, aportadas por la citogenética sobre el retinoblastoma infantil, han sido básicas para el conocimiento y localización del gen responsable de este tumor ya que a nivel molecular ha facilitado la comparación de las secuencias de ADN de las células normales con las de las células portadoras de la deleción cromosómica. A la luz de estas investigaciones parece deducirse que en las personas sanas existen en realidad dos genes que protegen contra la aparición del tumor, o bien induciendo la producción de una proteina o bien impidiendo que las células se multipliquen de una manera incontrolada. El deterioro de uno de ellos, por mutación o pérdida de una secuencia de ADN, puede

ser soportado por una persona sin que se desarrolle el tumor, pero si una persona nace con uno de los genes dañados está predispuesto al deterioro del otro gen y a desarrollar la enfermedad.

- Posible origen teratogénico de un mosaicismo: 45,XO/46,X,del(Y) (cen→q12:)

Es bien conocido el papel de determinados agentes ambientales como generadores de mutaciones o reestructuraciones cromosómicas en el hombre. Así, por ejemplo, se ha encontrado evidencia epidemiológica para asociar el uso de espermicidas con la aparición de abortos tetraploides, o para relacionar el incremento de roturas cromosómicas con la ingesta de benzodiazepinas (Warburton y col., 1980; Stenchever y col. 1969/1970) (136). Estos últimos fármacos son capaces de atravesar la barrera placentaria.

En este trabajo se discute el posible efecto embriotóxico de una benzodiazepina concreta, la 7-bromo-1,3 dihidro-5-(2 piridil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, ingerida por la madre en fechas próximas a la fecundación.

El probando nació tras un embarazo de 40 semanas y falleció de hemorragia cerebral a los 7 días. El estudio anatomopatológico reveló un trauma cerebral con necrosis parenquimatosa y hemorragia subaracnoidea. Hemorragia intraalveolar y edema pulmonar. Los genitales externos mostraban un clítoris hipertrófico y labios o bolsas vacias. Existía una vagina amplia y un útero rudimentario que sólo tenía desarrollado el cuerno derecho. No se encontraron trompas de Fallopio. La gónada derecha era un testículo normal y no se detectó la izquierda. El paciente fué diagnosticado de pseudohermafroditismo maculino.

fuera 46,XY. La terapia materna pudo provocar una doble deleción del cromosoma Y del cigoto, dando lugar a una célula con dos fragmentos acéntricos y a otra con el fragmento observado (Figura 66). La primera constituiría la línea celular 45,XO al perderse, en sucesivas divisiones, los fragmentos sin centrómero y la segunda sería la línea celular 46,X,del(Y)(cen→q12:).

Los resultados de los estudios citogenético y anatomopatológico del paciente, apoyaron la existencia de algún factor determinante de la diferenciación testicular en la región Yq11.2.

- Trisomía 13 parcial debida a una translocación materna t(7;13)(p22;q14)

Gracias al estudio de diversos casos afectos de deleciones y trisomías parciales para el cromosoma 13, se han podido establecer correlaciones entre determinadas alteraciones fenotípicas y regiones más o menos concretas del mencionado cromosoma.

Dentro de esta línea de investigación y con el fin de aportar nuevos datos para el mejor conocimiento del determinismo genético del cromosoma 13, se presentan los resultados del estudio citogenético realizado en una niña de 3 meses de edad afecta de las siguientes malformaciones: Coloboma bilateral nasal inferior de iris y coloboma bilateral de ambos nervios ópticos, platirrinea, philtrum ancho, hipertelorismo, epicanto bilateral, orejas bajas y malformadas, discreta taquipnea con tiraje subcostal, estridor respiratorio que parecía corresponder a una laringomalacia, dificultades de deglución y ligera hipertonía. No presentaba labio leporino, paladar hendido ni polidactilia. Sus genitales externos eran normales y el ECG, ausculación pulmonar y rayos X de torax tampoco presentaron

alteraciones.

A los 2 años de edad la niña fué nuevamente examinada. Tenía un retraso mental y físico severos. No hablaba ni andaba. Era hiperactiva y había empezado a perder los dientes.

Los padres eran sanos, no consanguineos y al nacimiento de la probando, el padre tenía 30 años y la madre 23. La genealogía completa aparece en la Figura 67.

El estudio citogenético de la probando reveló un cariotipo 46,XX,-7,+t(7;13) siendo por tanto portadora de una trisomía parcial de los brazos largos del cromosoma 13 (Figura 68). Al realizar dicho análisis a sus padres, se encontró que la fórmula cromosómica del padre era 46,XYq- y la de la madre 46,XX,-7,-13,+t(7;13) (Figura 69).

Con el fin de determinar los niveles exactos de rotura de los cromosomas implicados en la translocación, se llevó a cabo un estudio de metafases con bandas T y Q en la probando y en su madre. Estas regiones cromosómicas correspondían a las bandas 7p22 y 13q13 (Figura 70) siendo la fórmula cromosómica detallada de la proposita 46,XX,-7,+t(7;13)(7qter → 7p22::13q14 → 13qter) y la de su madre 46,XX,-7,-13,+t(7;13)(7qter→ 7p22::13q14 → 13qter; 13q14→13pter).

De la totalidad de casos descritos con trisomía 13 parcial hasta el momento de la publicación del presente trabajo, solamente en cinco ocasiones existía similitud en el tamaño del fragmento trisómico y en la pérdida de material mínima por parte del otro cromosoma implicado en la translocación (132). Aún siendo estos casos poseedores de idéntica o similar aberración cromosómica, se observó una notable variabilidad en cuanto a los rasgos fenotípicos

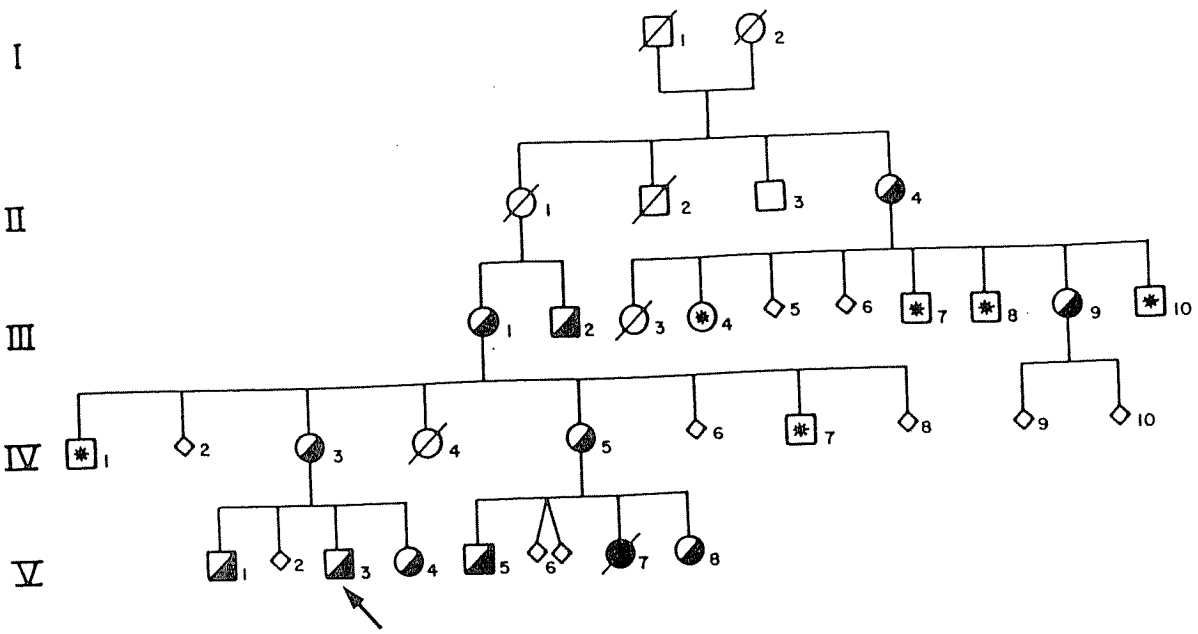
de los mismos. Estos rasgos, en la paciente analizada, se ajustaron solo de forma parcial al diagrama que, para el cromosoma 13, establecieron Noël y col., 1976 (132). Estos autores asociaron las malformaciones cardiacas renales y genitales así como la frente prominente con la trisomía de la banda 13q12. La probando no era trisómica para esa región y no presentaba esas características.

Ahora bien, los mismos autores afirmaron que la existencia por triplicado de las bandas existentes entre el final de la 13q13 a la 13q34, implicaba la presencia de labio leporino, paladar hendido, microftalmia, fístula preauricular, malformaciones de pies, polidactilia y hernia, todas ellas caracaterísticas que no existían en la paciente. Mientras que rasgos tales como: coloboma, distonia, hipertelorismo, epicanto y orejas malformadas, estaban presentes en la probando. Estas diferencias fenotípicas podrían deberse a que las reestructuraciones cromosómicas, aunque semejantes, no fueran idénticas a nivel molecular. Otra explicación de estos hechos podría ser la lógica influencia del resto del genoma en la expresión de una aberración cromosómica concreta.

TABLA 14

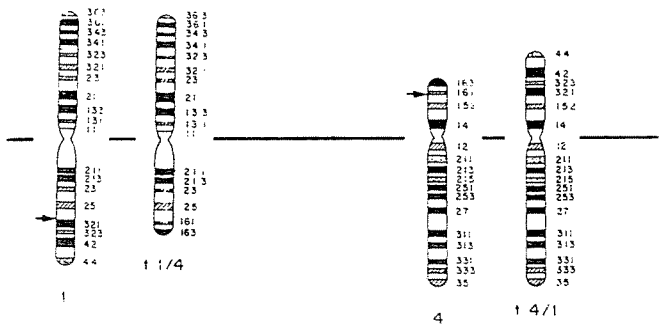
Distribución de aberraciones cromosómicas en la madre del paciente

		1er cultivo	2º cultivo	3er cultivo
Gaps	cromatídicos	16	14	1
	cromosómicos	11	2	1
Roturas	cromatídicas	4	1	0
	cromosómicas	0	1	0
Fragmentos		2	1	0
Minutes		0	1	0
Pulverizaciones		1	0	0
Desespiralizaciones		0	2	0
Total aberraciones		34	22	2
Células anormales		34	21	2
Células normales		66	79	98



Nota: III-2 fue analizado por Bourrouillou y col. (1978)

FIGURA 62



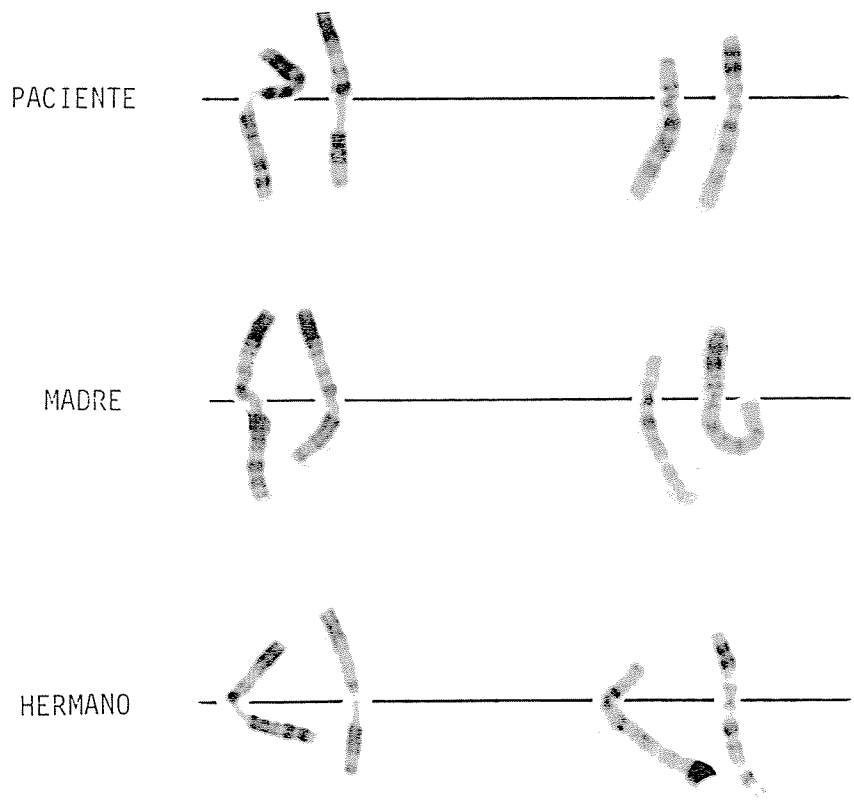
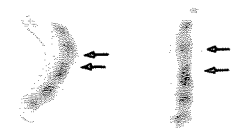


FIGURA 63

PAR 13



Banda q14
deleción
parcial

Banda q14
Normal

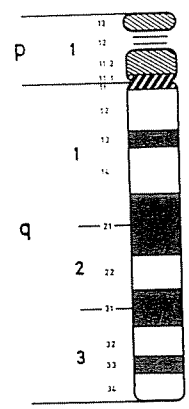


FIGURA 64

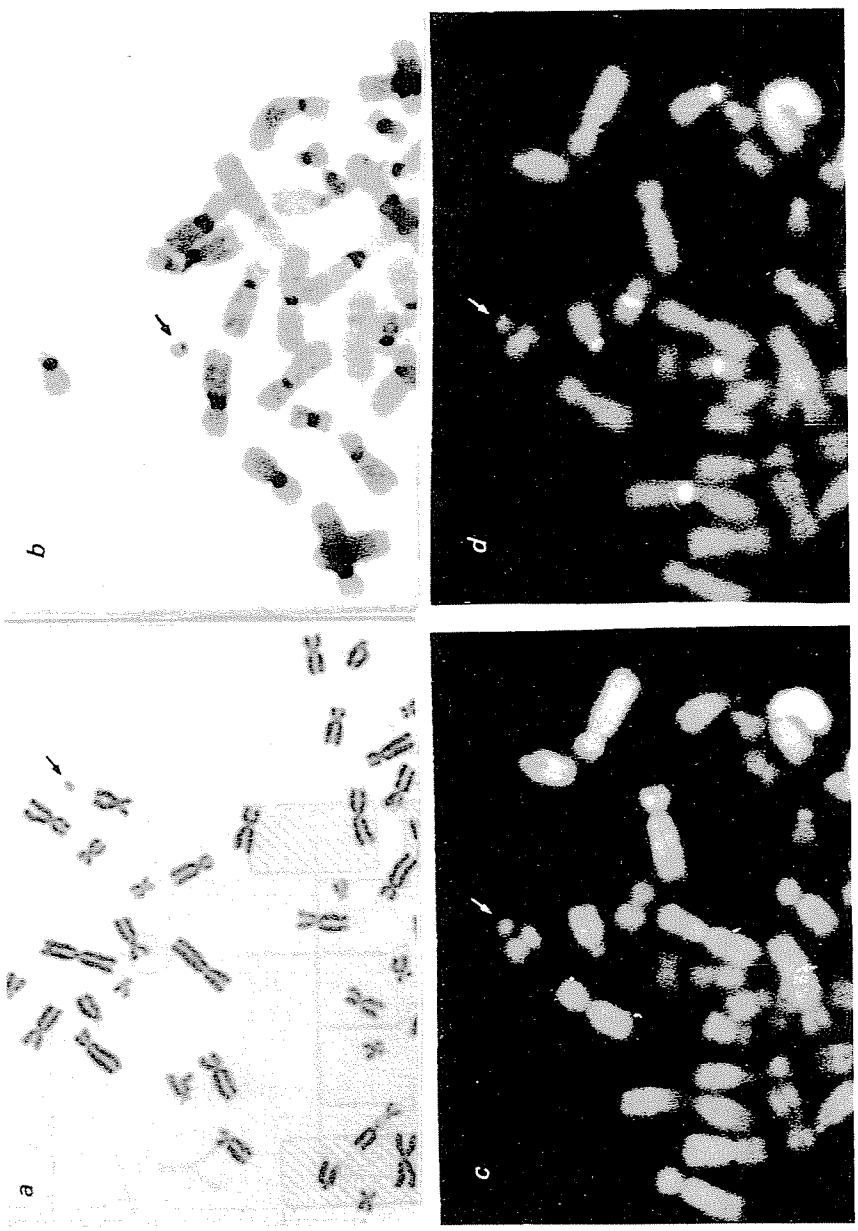


FIGURA 65

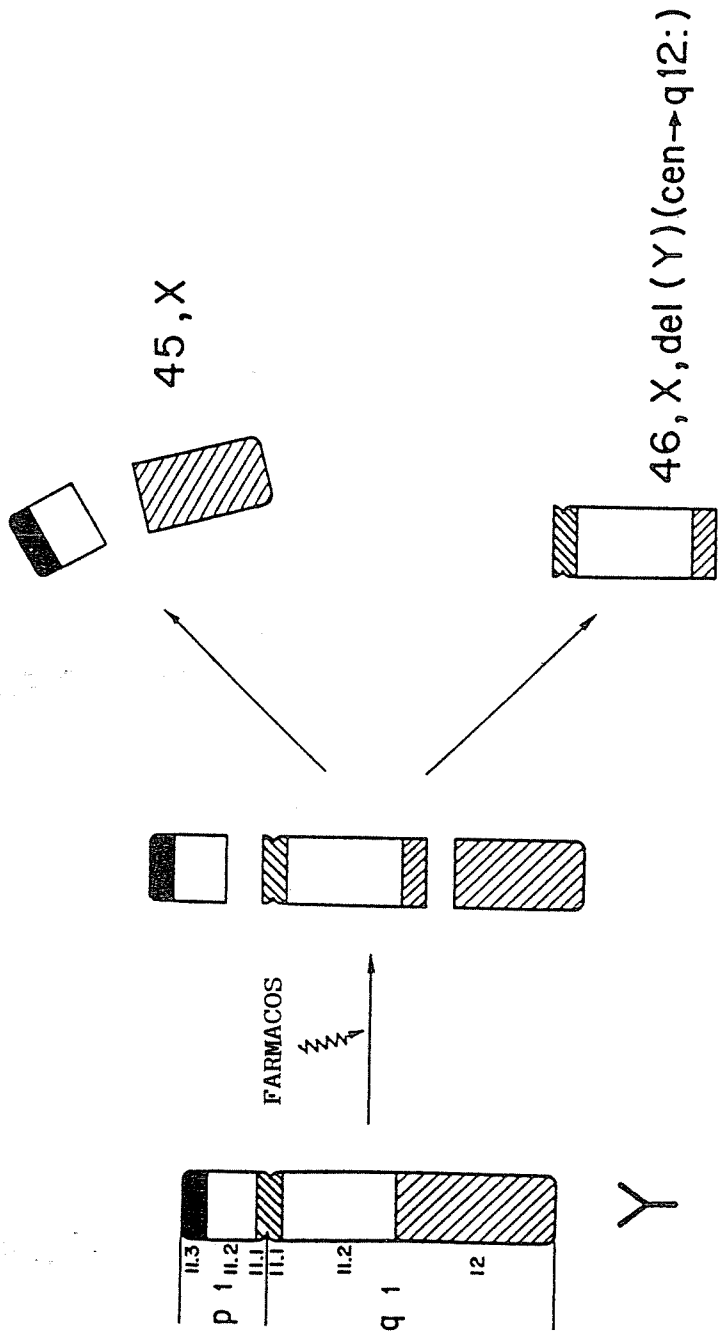


FIGURA 66

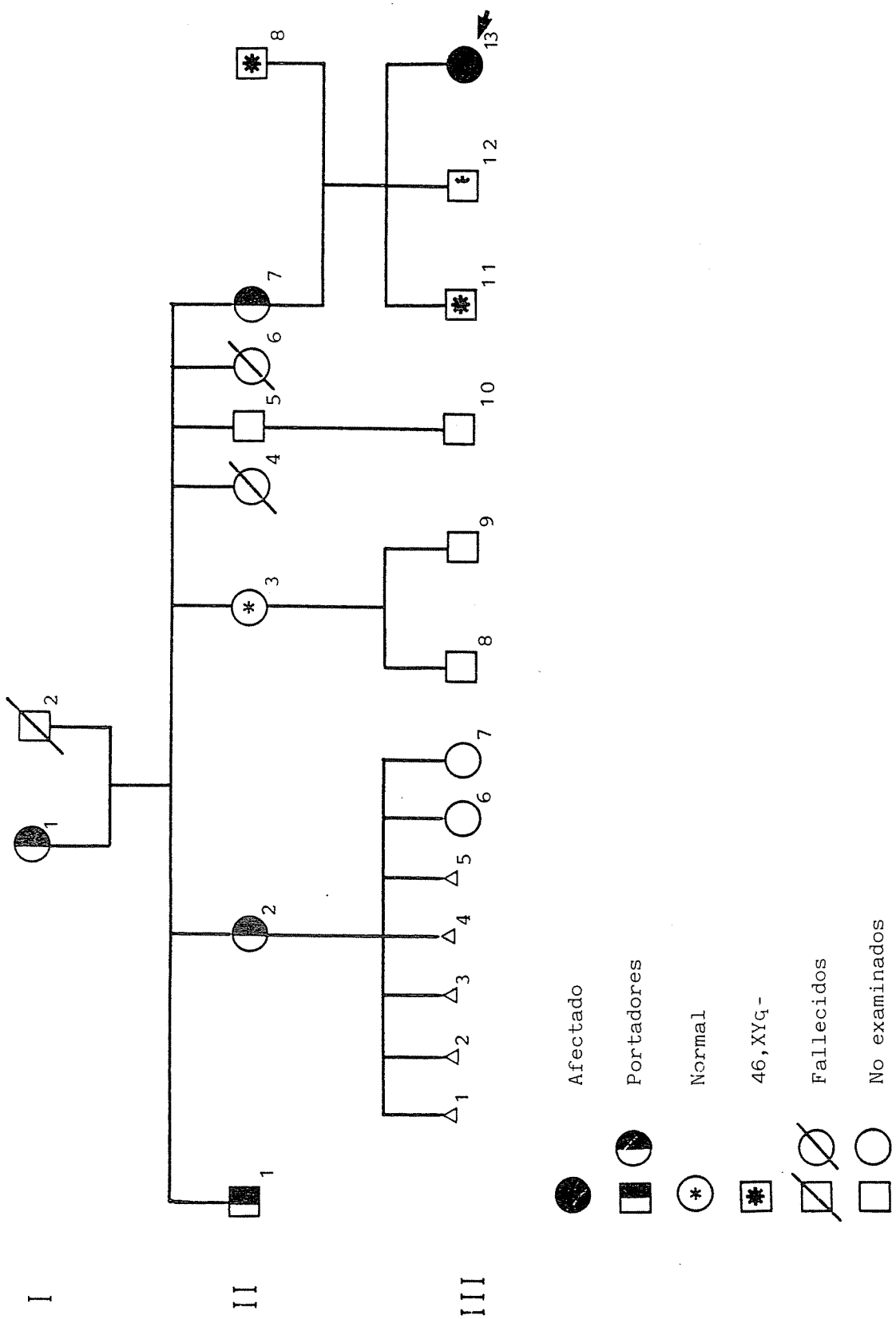

I
II
III
1
2
1
2
3
4
5
6
7
8
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
Afectado
Portadores
Normal
46,XYq-
Fallecidos
No examinados

FIGURA 67

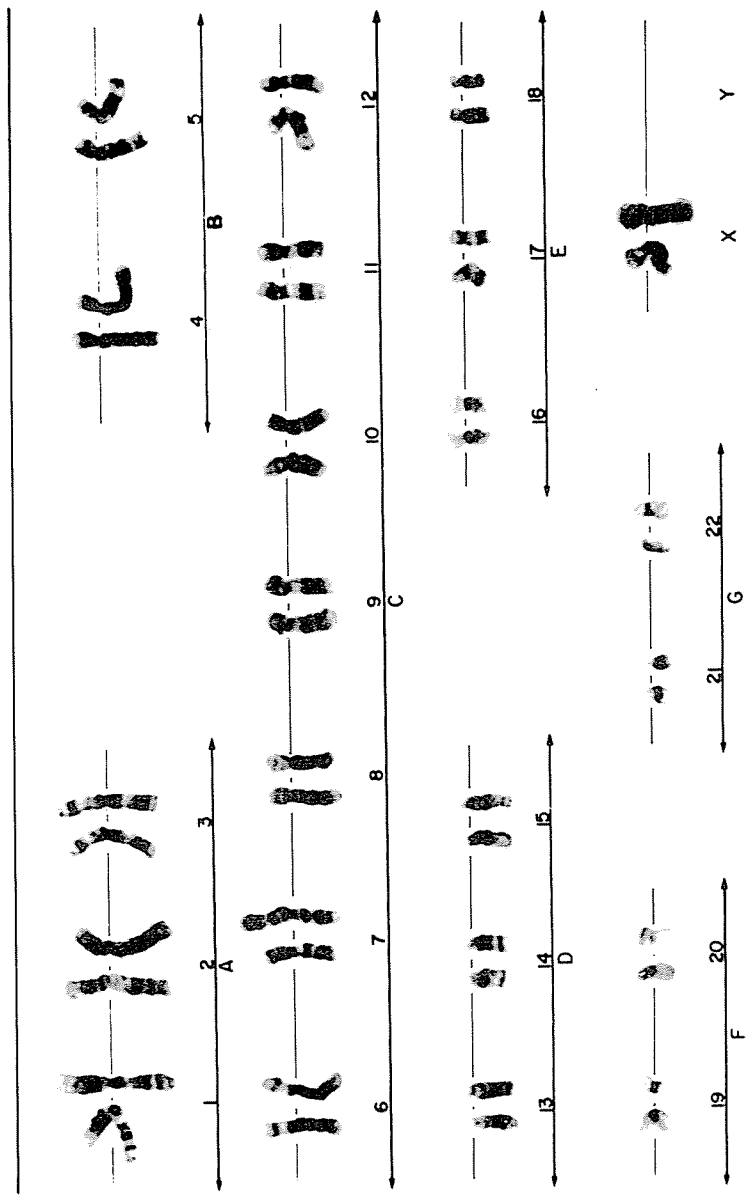


FIGURA 68

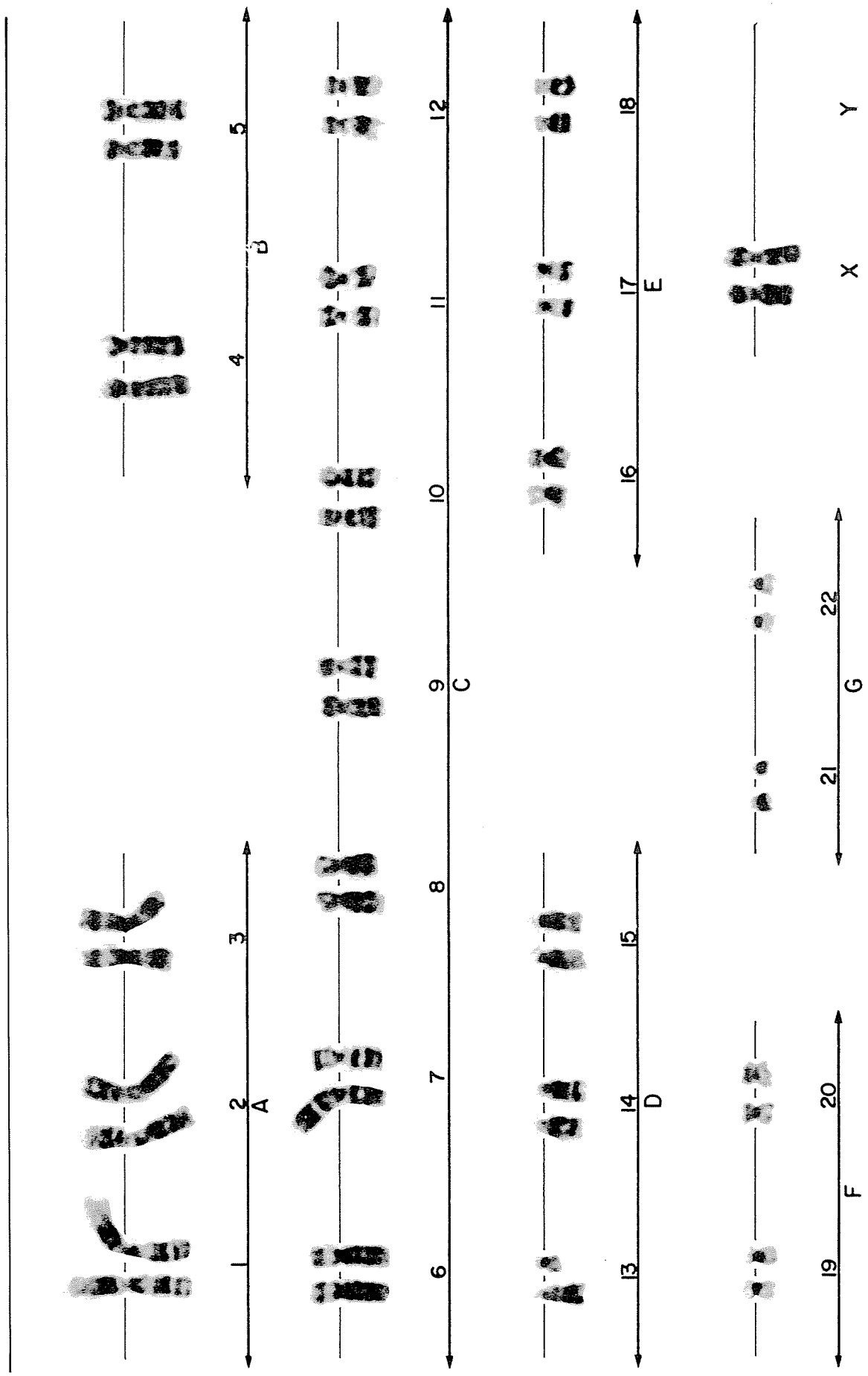


FIGURA 69

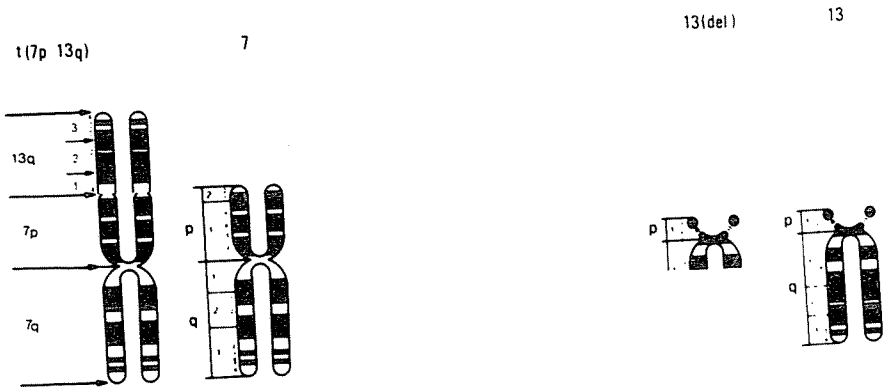


FIGURA 70

4.- PREVENCION GENETICA Y SOCIEDAD

En la exposición de los principales resultados obtenidos en las diferentes líneas de investigación llevadas a cabo y que han sido comentados en el apartado anterior (3.2), no se ha incluido de una manera explicita la labor de asesoramiento genético que nuestra Unidad viene desarrollando a lo largo de todos estos años. Esta tarea no constitutye, evidentemente, un trabajo de investigación propiamente dicho, pero nos brinda la oportunidad de comunicar a las familias los resultados y avances de nuestra experiencia investigadora y es un medio de dar a nuestros conocimientos una utilidad pública, una dimensión social.

Hemos considerado importante, dentro de nuestra actuación investigadora, este contacto con la sociedad, a la que nos debemos, a fin de que las nuevas conquistas de la Biomedicina, en el área de la genética humana, no queden sólo en el terreno de las ideas, sino que incidan de modo creciente y progresivo en la salud y bienestar de nuestra sociedad. El número de casos atendidos por este concepto, durante los últimos cuatro años, se distribuyen de la siguiente forma:

1982 463

1983 599

1984 593

1985 480

El asesoramiento genético que nuestro Grupo presta a la sociedad, viene a ser la forma práctica de ejercer una acción preventiva primaria. Esto es, intentamos evitar dentro de lo posible la presencia o aparición de individuos deficientes de origen genético dentro de una comunidad. "El servicio práctico más inmediato que la genética puede prestar en medicina es el de asesoramiento" (O.M.S., 1964).

El consejo genético, en definitiva, viene a constituir una parte esencial de la medicina preventiva (110).

Por otra parte, la importancia de la genética se hace progresivamente más patente a medida que una sociedad avanza en su desarrollo económico. Un pais, una vez que ha superado los problemas de la desnutrición y de las enfermedades parasitarias o infecciosas, lo cual sucede cuando se sale del subdesarrollo, observa cómo afloran las afecciones genéticas. Estas vienen a constituir la nueva barrera con la que debe enfrentarse la medicina y la sociedad (115). En efecto, los que trabajamos en el campo de la Genética Humana constatamos a diario el incremento de esa demanda social. La gente solicita información sobre las enfermedades genéticas, desea conocer las causas que originan la afección hereditaria, desea saber cómo se transmiten, qué riesgos tienen y de qué manera se puede ejercer una acción profiláctica (115 y 118).

Para poder proporcionar un correcto asesoramiento de tipo prospectivo es necesario, sin embargo, conocer con precisión las características de la afección y los mecanismos genéticos que la generan. El clínico debe colaborar con el genético en el diagnóstico diferencial del paciente, siendo necesario para ello el examen físico y, en ocasiones, una serie de determinaciones analíticas. El estudio genético conlleva, además, una información detallada de los antecedentes personales y la elaboración de un mapa genealógico muy pormenorizado, en el que se incluyan los antecedentes familiares de tres generaciones. Ocasionalmente, el estudio del caso puede exigir una analítica complementaria, como, por ejemplo, ciertos marcadores genéticos, que faciliten una mejor comprensión de la afección. Con todos estos datos se podrá deducir el tipo de transmisión hereditaria y según ello se deci-

dirá si procede o no el análisis del cariotipo, el estudio del complemento cromosómico (111).

Las enfermedades genéticas se distribuyen en tres categorías:

- **De herencia mendeliana o monogénica.** Se conocen 3.907 trastornos debidos a la presencia de un gen mutante. Unicamente, para un 10% de estas afecciones se conocen las bases moleculares del defecto. Aproximadamente, el 1% de todos los nacimientos tiene un desorden de tipo mendeliano.
- **De herencia multifactorial o poligénica.** Son aquellas en cuya etiología intervienen varios genes en interacción con los factores ambientales. Su incidencia en población, aunque variable, se estima en 3-15%.
- **De herencia cromosómica.** La frecuencia de anomalías cromosómicas entre neonatos no seleccionados es alrededor del 1% (OMS, 1972). Estudios más recientes, usando técnicas de bandas, descubren una incidencia de cromosomopatías entre nacidos consecutivos de 1.96% (Hansteen y col., 1982) (117 y 118).

En este amplio panorama de trastornos genéticos y desde una óptica preventiva, el asesor de genética, como recomienda la O.M.S. (1972) debe:

- Colaborar con el médico en el diagnóstico correcto de la afección.

- Calcular el riesgo de recurrencia y transmitir esos datos, en términos comprensibles, al enfermo o a la familia.

- Ayudarles a tomar una decisión y a actuar en consecuencia.

Evidentemente, las soluciones o propuestas que pueden ofrecerse a la familia, a la pareja, ante una afección genética impor-

tante son diversas. No cabe duda de que en esas situaciones críticas, entre otras alternativas, aflora también el tema tan controvertido del aborto llamado "terapeútico". Un biólogo, sin embargo, como profesional de la vida, tratará siempre de defender la vida humana, porque el caracter biológico humano del cigoto está fuera de toda duda, es una evidencia experimental (113). Con todo, impedir el curso natural de fetos con taras genéticas se ha pretendido justificar, en ocasiones, con razonamientos basados en la eugenesia negativa. No hay duda que la interrupción del embarazo en estos casos contribuye a reducir el número de malformados en la población. Sin embago el efecto génico beneficioso ocurre sólo a corto plazo en la próxima generación. En un lapso de tiempo más largo no es posible afirmar que este método lleve a cabo la mejora del "pool" genético en la población, por cuanto estos seres no llegarían generalmente a reproducirse y transmitir sus taras genéticas a la descendencia. En una herencia recesiva como, por ejemplo, la anemia de Fanconi, el aborto de una afectado eliminaría de la población dos genes recesivos, pero si la pareja, ambos heterocigotos para dicho gen, no limita el número de hijos, seguirán apareciendo portadores y multiplicándose el gen en generaciones sucesivas. En un contexto eugenésico, es decir, con intencionalidad de mejora genética, parece entonces que la importancia de la eliminación de genes nocivos debería recaer más bien sobre los individuos sanos, pero portadores, es decir, los heterocigotos para un determinado gen. Sin embargo esto nos llevaría a una situación inaceptable. La eliminación, por tanto, de genes nocivos mediante procedimientos abortivos de los seres portadores no es pese a su eficacia el método ideal (Milunski, 1977).

Ya que la curación directa de las enfermedades de etiología

genética mediante la intervención directa en el patrimonio genético o terapia génica parece estar todavía lejana, la manera de combatirlas es la prevención o método prospectivo mediante el oportuno asesoramiento genético a los padres, en los casos que haya lugar. La responsabilidad del asesor genético consiste en proporcionar toda la información que posea, sin llegar más allá. El asesor genético no puede sucumbir al halago que supone la pregunta sobre lo que él haría si se encontrara en una situación igual. La decisión corresponde en todo caso a los padres, después de estar informados (126).

Resumiendo, ha sido el propósito de nuestro trabajo aportar nuevos datos, colaborar en el conocimiento de la base genética de algunas deficiencias y brindar esa información a la sociedad, con el fin de lograr una prevención genética progresivamente más eficaz.

5.- BIBLIOGRAFIA

5.1 - Antecedentes: 1966 - 1981

1 - Abrisqueta, J.A. - "Simplified micro-method for leucocyte culture from peripheral blood". Human Chromosome Newsletter 18, 5 (1966)

2 - Abrisqueta, J.A. - "Chromosome study of different phenotypical deviations". Human Chromosome Newsletter 18, 4 (1966)

3 - Abrisqueta, J.A. - "Estudio de dos anomalías citogenéticas humanas". III Jornadas de Genética Luso-Españolas, 15 (1966)

4 - Abrisqueta, J.A. - "Caracteres dermopapilares y anomalías sexuales". IV Jornadas de Genética Luso-Españolas, 17 (1967)

5 - Abrisqueta, J.A. - "Sturge-Weber syndrome with normal karyotype". British Medical Journal I/5553, 702 (1967)

6 - Abrisqueta, J.A. - "Cromatina sexual y anomalías sexuales". V Jornadas de Genética Luso-Españolas, 19 (1968)

7 - Abrisqueta, J.A. y Castillón, L. - "Examen biológico y cromosómico de 50 delincuentes españoles". Publicación del VI Congreso Internacional de criminología, 39 páginas. Madrid. 1970

8 - Abrisqueta, J.A. - "Polimorfismo cromosómico: 16qh+, Ds+, Dp+". VII Jornadas de Genética Luso-Españolas, 25 (1970)

9 - Abrisqueta, J.A., Cortejarena, J., Aller, V., Pérez Bousoño, A. y Pérez Sotelo, M. - "Transmission d´ un chromosome aberrat dans trois générations". Excerpta Medica. Int. Congress Series. No. 233, 13 (1971)

10 - Abrisqueta, J.A., Cerrajero, A., Martín, M.J., Cortejarena, J., Aller, V., Pérez Sotelo, M. y Merlin, G. - "Translocación t(5p-;18p+) y síndrome del "Cri du chat". VIII Jornadas de Gené-

tica Luso-Españolas, 29 (1971)

11 - Abrisqueta, J.A., Moncayo, F. y Martín, M.J. - "Observación de la alteración Gp- en dos familias". IX Jornadas de Genética Luso-Españolas, 23 (1972)

12 - Abrisqueta, J.A., Templado, C., del Mazo, J., Cerrajero, M.A. y Martín, M.A. - "Trisomía del par 16 y anomalía Gs+". IX Jornadas de Genética Luso-Españolas, 25 (1972)

13 - Abrisqueta, J.A., Cortejarena, J., Pérez Bousoño, A. y Pérez Sotelo, M. - "Transmission d´ un chromosome marqueur (9qh) dans trois générations". Ann. Génét. 16, nº 3, 203-206 (1973)

14 - Abrisqueta, J.A., Castillón, L., Martín, M.A., Cerrajero, M.A. y Martín, M.J. - "Síndrome XYY. Estudio de un caso". Medicina Española 70, 332-335 (1973)

15 - Abrisqueta, J.A., Pérez Castillo, A. y del Mazo, J. - "Translocación t(3q-;17q+)". IV Congreso Nac. Genet. Hum. 11 (1975)

16 - Abrisqueta, J.A., Pérez, A., Aller, V., del Mazo, J., Goday, C., Martín, M.A., de Torres, M.L. - "Cri du chat syndrome and translocation t(5p-;18q+)". J. Génét. Hum. 24, 173-182 (1976)

17 - Abrisqueta, J. A. - "Autosomopatías". Monografía sobre "Problemas actuales de Genética Humana". Cátedra Ramón y Cajal, Instituto de España. Madrid. 141-161 (1976)

18 - Abrisqueta, J.A., Aller, V., del Mazo, J., Pérez, A., Goday, C., Martín, M.A. y de Torres, M.L. - "Translocation t(3q-;17q+) and Pierre-Robin syndrome". Excpta. Med. Int. Congr. Series, 397, 276 (1976)

19 - Abrisqueta, J.A., Pérez, A., Goday, C., del Mazo, J., de Torres, M.L., Aller, V., Martín, M.A., Casado, A. y Carmona, S. - "Citogenética de las malformaciones congénitas humanas". Fundación

Juan March. Serie Universitaria, nº 26. GENETICA 19-30 (1977)

20 - Abrisqueta, J.A., Martín, M.J., Aller, V., Pérez, A., del Mazo, J., Martín, M.A. y de Torres, M.L. - "Segregación familiar de una translocación equilibrada t(16p+;22q-)". V Congreso Nac. Genet. Hum., 56 (1977)

21 - Abrisqueta, J. A. - "Asesoramiento genético en las cromosomopatías", en "Prevención de la Subnormalidad". Edit. por Esteban-Altirriba, J., Sabater, J. y Balaña, F. Barcelona, 1979, págs. 483-488

22 - Abrisqueta, J.A. - "Citogenética y retraso mental" en Cuadernos Monográficos 3. Suplemento del número 11 de "Revista de Bachillerato", Julio-Septiembre. 1979, págs. 3-11

23 - Abrisqueta, J.A., Pérez Castillo, A., del Mazo, J., Martín Lucas, M.A., de Torres, M.L., Aller, V., Goday, C. - "Prevención de la subnormalidad de etiología cromosómica. I. Planteamiento de un proyecto de investigación". III Congreso Iberolatinoamericano Estudio Científico del Retraso Mental. Resúmenes, p. 23 (1979). Buenos Aires (Argentina)

24 - Abrisqueta, J.A., Pérez Castillo, A., del Mazo, J., Martín Lucas, M.A., Aller, V., de Torres, M.L., Martín, M.J. y Rodriguez, M.T. - "Prevención de la subnormalidad mediante el estudio de su dimensión citogenética. I. Plan de Investigación". Resumen de las Comunicaciones. VII Congreso Nac. Genet. Hum., p. 8 (1979)

25 - Abrisqueta, J.A. - "Incidencia de los factores ambientales sobre la vida humana". Verdad y Vida nº 151, 317-335 (1980)

26 - Abrisqueta, J.A. - "La subnormalidad ¿se puede prevenir?". Vida Nueva nº 1290, p. 44 (1981)

27 - Aller, V., Abrisqueta, J.A., Cerrajero, M.A., Martín, M.J. y

y Cortejarena, J. - "Asociación de los síndromes triplo X y de Down en una familia". VIII Jornadas de Genética Luso-Españolas, 29-30 (1971)

28 - Aller, V., Abrisqueta, J.A., Cerrajero, M.A. y Martín, M.J. - "Anomalía 16p+. Estudio de una familia". IX Jornadas de Genética Luso-Españolas, 25 (1972)

29 - Aller, V., Abrisqueta, J.A. y Cerrajero, M.A: - "Un caso de feminización testicular". XI Jornadas de Genética Luso-Españolas, 23 (1974)

30 - Aller, V., Abrisqueta, J.A., Pérez, A., Martín, M.A., Goday, C. y del Mazo, J. - "A case of trysomy 8 mosaicism 47,XX,+8 /46,XX". Clin. Genet. 7, 232-237 (1975)

31 - Aller, V., Abrisqueta, J.A. y Goday, C. - "Pequeño cromosoma metacéntrico supernumerario: A propósito de tres observaciones". IV Congreso Nac. Genet. Hum., 9 (1975)

32 - Aller, V. y Abrisqueta, J.A. - "Bisatellited extra small metacentric chromosome". Excpta. Med. Int. Congr. Series, 397, 111 (1976)

33 - Aller, V. y Abrisqueta, J.A. - "Translocación 21q/21q. Estudio de un posible origen familiar". V Congreso Nac. Genet. Hum. 57 (1977)

34 - Aller, V., Abrisqueta, J.A., del Mazo, J. y Martín, M.J. - "Trisomía 9p: Un nuevo caso". XIII Jornadas de Genética Luso-Españolas, 31 (1977)

35 - Aller, V., Abrisqueta, J.A., del Mazo, J. y Martín Sempere, M.J. - "Trisomía parcial del cromosoma 10". VI Congreso Nac. Genet. Hum., 15 (1978)

36 - Aller, V., Abrisqueta, J.A., Pérez-Castillo, A., del Mazo, J.,

Martín Lucas, M.A. y de Torres, M.L. - "Trisomy 10p due to a de novo t(10p;13p)". Hum. Genet. 46, 129-134 (1979)

37 - Aller, V., Abrisqueta, J.A., Martín-Lucas, M.A., de Torres, M.L., del Mazo, J. y Pérez Castillo, A. - "Trisomía 9p libre en un niño con retraso mental grave". An. Esp. Pediat. 12, 463-468 (1979)

38 - Aller, V., Abrisqueta, J.A., de Torres, M.L., Martín-Lucas, M.A., Pérez-Castillo, A. y del Mazo, J. - "An r(22)(p11→q13) in a Moderately Mentally Retarded Girl". Hum. Genet. 51, 157-162 (1979)

39 - Aller, V. y Abrisqueta, J.A. - "Behaviour of man under genetic inheritance" en "Replies from Biological Research". Proceedings of the Symposium on Biology and Ethics (Madrid, October 10-14, 1977). C.S.I.C. Madrid 1979, págs. 333-342

40 - Aller, V. y Abrisqueta, J.A. - "Anomalías cromosómicas menos frecuentes y retraso mental". III Congreso Iberolatinoamericano Estudio Científico del Retraso Mental. Resúmenes, p. 48 (1979). Buenos Aires (Argentina)

41 - Aller, V., Abrisqueta, J.A., Pérez Castillo, A., del Mazo, J., Martín Lucas, M.A., de Torres, M.L., Martín, M.J. y Rodriguez, M.T. - "Prevención de la subnormalidad mediante el estudio de su dimensión citogenética. II. Población afecta de subnormalidad. Primeros resultados". Resumen de las Comunicaciones. VII Congreso Nac. Genet. Hum., p. 9 (1979)

42 - Armendares, S. - "Citogenética Humana". Edit. Interamericana. México. p. 40 (1968)

43 - Cortejarena, J., Abrisqueta, J.A., Ballester, J. y Sánchez, M.C. - "La trisomía 18 (Síndrome de Edwards). Estudio de una

muestra de población española". VII Jornadas de Genética Luso-Españolas, 34 (1970)

44 - Cortejarena, J., Abrisqueta, J.A., Cerrajero, M.A., Martín, M.J. y Aller, V. - "Mongolismo de translocación D/G. Estudio de una familia". VIII Jornadas de Genética Luso-Españolas, 40 (1971)

45 - Chiva, L., Beca, J.M., Gómez Pellico, M., Pérez Sheriff, V., Abrisqueta, J.A., Martín Lucas, M.A., Aller, V. y Rodriguez, M.T. - "Polimorfismo cromosómico con malformaciones y mortalidad fetal habitual". Acta Ginecológica vol. XXXV, 223-230 (1979)

46 - Goday, C., Abrisqueta, J.A. y del Mazo, J. - "Algunos efectos de la difenilhidantoina sobre los cromosomas mitóticos humanos". XI Jornadas de Genética Luso-Españolas, 35 (1974)

47 - Goday, C. y Abrisqueta, J.A. - "Chromosomal damage in psychotropic drug users". Excpta. Med. Int. Congr. Series, 397, 127 (1976)

48 - Goday, C. y Abrisqueta, J.A. - "Estudio citogenético en pacientes sometidos a medicamentos de acción sobre el sistema nervioso central". VIII Congr. Nac. Genet. Hum., Pamplona, pág. 34 (1980)

49 - Gómez-Acebo, J., Parrilla, R., Abrisqueta, J.A. y Pozuelo, V. - "Fine structure of spermatogenesis in Klinefelter´s syndrome". The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism vol. 28, nº 9, 1287-1294 (1968)

50 - López Zanón, A. y Abrisqueta, J.A. - "Síndrome de Klinefelter". Cuad. Med. Psiquiat. 34, 5-55 (1976)

51 - Martín, M.J. y Abrisqueta, J.A. - "Prevención de la subnormalidad de etiología cromosómica. III. Estudio de matrimonios con descendencia normal". III Congreso Iberolatinoamericano Estudio Científico del Retraso Mental. Resúmenes, p. 43 (1979). Buenos Aires

(Argentina)

52 - Martín, M.J., Abrisqueta, J.A., Pérez Castillo, A., del Mazo, J., Martín Lucas, M.A., Aller, V., de Torres, M.L. y Rodriguez, M.T. - "Prevención de la subnormalidad mediante el estudio de su dimensión citogenética. IV. Análisis de una población normal". Resumen de las Comunicacicones. VII Congreso Nac. Genet. Hum., p. 11 (1979)

53 - Martín, M.J., Rodriguez, M.T. y Abrisqueta, J.A. - "Cromosoma Y satelizado: Una nueva aportación". VIII Congreso Nac. Genet. Hum., Pamplona, pág. 41 (1980)

54 - Martín, M.J. y Abrisqueta, J.A. - "Heteromorfismo del cromosoma Y en una población normal". IX Congreso Nac. Genet. Hum. Salamanca, pág. 59 (1981)

55 - Martín, M.J. y Abrisqueta, J.A. - "Heteromorphisms of constitutive heterochromatin: Couples with normal offspring". ABSTRACTS. The 6th Int. Congr. Hum. Genet. Jerusalem, p. 47 (1981)

56 - Martín, M.A., Abrisqueta, J.A. y de Torres, M.L. - "Polimorfismo del cromosoma Y". IV Congreso Nac. Genet. Hum., 19 (1975)

57 - Martín-Lucas, M.A. y Abrisqueta, J.A. - "Caracteres dermopapilares en una muestra de población deficiente mental, sin anomalías cromosómicas". XIII Jornadas de Genética Luso-Españolas, 50 (1977)

58 - Martín-Lucas, M.A., Pérez Castillo, A., Abrisqueta, J.A. y de Torres, M.L. - "Trisomía 13 parcial y translocación 7p/13q". VI Congreso Nac. Genet. Hum., 16 (1978)

59 - Martín Lucas, M.A. y Abrisqueta, J.A. - "Cromosomas y rasgos digitopalmares en una muestra de población deficiente mental". III Congreso Iberolatinoamericano Estudio Científico del Retraso

Mental. Resúmenes, p. 44 (1979)

60 - Martín Lucas, M.A. y Abrisqueta, J.A. - "Análisis cromosómico y dermatoglífico de los trastornos mentales". Resumen de las Comunicaciones. VII Congreso Nac. Genet. Hum., p. 12 (1979)

61 - Martín-Lucas, M.A., Abrisqueta, J.A. y Sánchez, M.A. - "Heteromorfismo cromosómico en una muestra de neonatos". VIII Congreso Nac. Genet. Hum., Pamplona, pág. 6 (1980)

62 - Martín-Lucas, M.A., Abrisqueta, J.A. y de Torres, M.L. - "Longitud del cromosoma Y en una población de neonatos normales". IX Congreso Nac. Genet. Hum., Salamanca, pág. 57 (1981)

63 - Martín-Lucas, M.A., de Torres, M.L. y Abrisqueta, J.A. - "C-band heteromorphisms in a spanish newborn population". ABSTRACTS. The 6th Int. Congr. Hum. Genet. Jerusalem, p. 124 (1981)

64 - del Mazo, J., Abrisqueta, J.A. y Carmona, S. - "Análisis citogenético de los procesos abortivos: Primeros resultados". Monografía sobre "Problemas actuales de la Genética Humana". Cátedra Ramón y Cajal, Instituto de España. Madrid. 253-261 (1976)

65 - del Mazo, J., Carmona, S. y Abrisqueta, J.A. - "Cytogenetics analysis of spontaneous abortions". Excpta. Med. Int. Congr. Series, 397, 118 (1976)

66 - del Mazo, J., Abrisqueta, J.A., Aller, V., Pérez-Castillo, A., Martín-Lucas, M.A. y de Torres, M.L. - "El aborto espontaneo como expresión de alteraciones cromosómicas". 1er Congr. Fed. Esp. de Socied. Biología Experimental (FESBE), 54 (1976)

67 - del Mazo, J. y Abrisqueta, J.A. - "Human chromosome association at specific regions". Genet. Iber. 28, 187-196 (1976)

68 - del Mazo, J. y Abrisqueta, J.A. - "Trisomía 7 en aborto espontaneo". V Congreso Nac. Genet. Hum., 65 (1977)

69 - del Mazo, J., Martinez, M.A. y Abrisqueta, J.A. - "Human triploid embryo. Cytogenetic and anatomopathologic study". Hum. Genet. 39, 251-256 (1977)

70 - del Mazo, J., Pérez-Castillo, A., Aller, V., Martín, M.J. y Abrisqueta, J.A. - "Cromosoma 4 en anillo. Comportamiento citogenético de estos cromosomas". XIII Jornadas de Genética Luso-Españolas, 52 (1977)

71 - del Mazo, J., Abrisqueta, J.A., Pérez-Castillo, A., Aller, V., Martín-Lucas, M.A., de Torres, M.L. y Martín, M.J. - "Partial deletion of 4p16 band in a ring chromosome and Wolf syndrome". Hum. Genet. 44, 105-108 (1978)

72 - del Mazo, J., Martín Sempere, M.J., Abrisqueta, J.A. y Aller, V. - "Translocación no recíproca y síndrome adrenogenital. Estudio a nivel familiar". VI Congreso Nac. Genet. Hum., 25 (1978)

73 - del Mazo, J. y Abrisqueta, J.A. - "Maternal origin of a trisomy 7 in a spontaneous abortus". Obstetrics and Gynecology, vol. 53, nº 3, 185-205 (1979)

74 - del Mazo, J. y Abrisqueta, J.A. - "Citogenética de los abortos espontáneos y expresión fenotípica". Resumen de las Comunicaciones. VII Congreso Nac. Genet. Hum., p. 22 (1979)

75 - del Mazo, J., Martín, M.J., Abrisqueta, J.A., Aller, V., Martín, M.A., Pérez, A. y de Torres, M.L. - "Translocación recíproca 8:10 y síndrome adrenogenital. Estudio familiar". Anales Españoles de Pediatría 13, 710-713 (1980)

76 - del Mazo, J., Pérez-Castillo, A. y Abrisqueta, J.A. - "Valoración de heteromorfismos cromosómicos en la ocurrencia del síndrome de Down". VIII Congreso Nac. Genet. Hum., Pamplona, pág. 7 (1980)

77 - del Mazo, J., Pérez-Castillo, A. y Abrisqueta, J.A. - "Heterocro-

matina en el síndrome de Down. II. Relación entre variantes heteromórficas y origen de la trisomía". IX Congreso Nac. Genet. Hum., Salamanca, pág. 55 (1981)

78 - del Mazo, J., Pérez Castillo, A. y Abrisqueta, J.A. - "Analysis of heterochromatic variants in trisomy 21. II. Relation to the non-disjunction mechanisms". ABSTRACTS. The 6the Int. Congr. Hum. Genet. Jerusalem, p. 179 (1981)

79 - Pellicer, A., Valls, A. y Abrisqueta, J.A. - "La anomalía de Pelger-Huet en una muestra de población española". III Jornadas de Genética Luso-Españolas, 30 (1966)

80 - Pellicer, A., Valls, A. y Abrisqueta, J.A. - "The anomaly of Pelger-Huet in a sample of the spanish population". Genética Ibérica 20, 179-194 (1968)

81 - Pérez-Castillo, A., Martín, M.A. y Abrisqueta, J.A. - "Trisomía 13 parcial. A propósito de un caso". XI Jornadas de Genética Luso-Españolas, 46 (1974)

82 - Pérez-Castillo, A., Abrisqueta, J.A., Martín Lucas, M.A., Goday, C., del Mazo, J. y Aller, V. - "A new contribution to the study of 22 trisomy". Hum. Genet. 30, 265-271 (1975)

83 - Pérez-Castillo, A., Goday, C., Abrisqueta, J.A., Martín, M.A. y Aller, V. - "Malformaciones congénitas: Estudio de una muestra de población". IV Congreso Nac. Genet. Hum., 2 (1975)

84 - Pérez-Castillo, A. y Abrisqueta, J.A. - "Ring 4 chromosome and Wolf syndrome". Excpta. Med. Int. Congr. Series, 397, 146 (1976)

85 - Pérez-Castillo, A. y Abrisqueta, J.A. - "Síndrome de Down por translocación 14q/21q". V Congreso Nac. Genet. Hum., 58 (1977)

86 - Pérez-Castillo, A. y Abrisqueta, J.A. - "Ring chromosome 4 and Wolf syndrome". Hum. Genet. 37, 87-91 (1977)

87 - Pérez-Castillo, A. y Abrisqueta, J.A. - "Síndrome de Patau originado por translocación 13/21". XIII Jornadas de Genética Luso-Españolas, 59 (1977)

88 - Pérez-Castillo, A. y Abrisqueta, J.A. - "Patau´s syndrome and 13q21q translocation". Hum. Genet. 42, 327-331 (1978)

89 - Pérez-Castillo, A. y Abrisqueta, J.A. - "Citogenética de las malformaciones congénitas". Resumen de las Comunicaciones. VII Congreso Nac. Genet. Hum., p. 4 (1979)

90 - Pérez-Castillo, A., del Mazo, J. y Abrisqueta, J.A. - "Heterocromatina en el síndrome de Down. I. Análisis de la distribución de variantes". IX Congreso Nac. Genet. Hum., Salamanca, pág. 54 (1981)

91 - Pérez-Castillo, A., del Mazo, J. y Abrisqueta, J. A. - "Analysis of heterochromatic variants in trisomy 21. I. Study of 47 families". ABSTRACTS. The 6the Int. Congr. Hum. Genet. Jerusalem, p. 178 (1981)

92 - Pozuelo, V., Abrisqueta, J.A., Ortiz de Vega, E. y Aguayo, J. - "Amenorrea y anomalía cromosómica". Actas de la Sociedad de Endocrinología de Madrid, vol. 1, nº 3, 107-117 (1969)

93 - Rodriguez, M.T., Pérez Castillo, A., del Mazo, J., Martín Lucas, M.A., Aller, V., de Torres, M.L., Sánchez, M.A. y Abrisqueta, J.A. - "Prevención de la subnormalidad de etiología cromosómica. II. Análisis de una población de familias de alto riesgo". III Congreso Iberolatinoamericano Estudio Científico del Retraso Mental. Resúmenes, p. 42 (1979). Buenos Aires (Argentina)

94 - Rodriguez, M.T., Abrisqueta, J.A., Pérez-Castillo, A., del Mazo, J., Martín Lucas, M.A., Aller, V., de Torres, M.L. y Martín, M.J. - "Prevención de la subnormalidad mediante el estudio de

su dimensión citogenética. III. Padres de familias de alto riesgo. Primeros resultados". Resumen de las Comunicaciones. VII Congreso Nac. Genet. Hum., p. 10 (1979)

95 - Rubio, J.T., Abrisqueta, J.A., Garcia Ferrero, F. y Rubio, J.L. - "El síndrome de Turner". Primera parte. Medicina 41, nº 1, 987-1012 (1973)

96 - Rubio, J.T., Abrisqueta, J.A., Garcia Ferrero, F. y Rubio, J.L. - "El síndrome de Turner". Segunda parte. Medicina 41, nº 12, 1089-1102 (1973)

97 - Schinzel, A. - "Incomplete trisomy 22. III. Mosaic-trisomy 22 and the problem of full trisomy 22". Hum. Genet. 56, 269-273 (1981)

98 - de Torres, M.L., del Mazo, J. y Abrisqueta, J.A. - "Estudio cromosómico de la meiosis humana". IV Congreso Nac. Genet. Hum., 13 (1975)

99 - de Torres, M.L. y Abrisqueta, J.A. - "Identification of bivalents in human male meiosis: First results of research". Excpta. Med. Int. Congr. Series, 397, 117 (1976)

100 - de Torres, M.L. y Abrisqueta, J.A. - "Study of the human male meiosis. I. G-banding in pachytene bivalents". Hum. Genet. 39, 161-168 (1977)

101 - de Torres, M.L. y Abrisqueta, J.A. - "Primeros resultados de un estudio comparativo de la profase I meiótica entre ovocito fetal y espermatocitos humanos". V Congreso Nac. Genet. Hum., 85 (1977)

102 - de Torres, M.L. y Abrisqueta, J.A. - "Study of the human male meiosis. II. Q-banding in pachytene". Hum. Genet. 42, 283-289 (1978)

103 - de Torres, M.L. y Abrisqueta, J.A. - "Estudio mitótico y meiótico de un varón azoospérmico". XIII Jornadas de Genética Luso-Españolas, 65 (1977)

104 - de Torres, M.L., Abrisqueta, J.A., Pérez-Castillo, A. y Martín Lucas, M.A. - "Fórmula cromosómica 46,X,del(X)(pter → q22:) y amenorrea primaria". VI Congreso Nac. Genet. Hum., 25 (1978)

105 - de Torres, M.L. y Abrisqueta, J.A. -"Meiosis masculina: Estudio de quiasmas". Resumen de las Comunicaciones. VII Congreso Nac. Genet. Hum., p. 19 (1979)

106 - de Torres, M.L. y Abrisqueta, J.A. - "Análisis de la funcionalidad de los organizadores nucleolares en la meiosis masculina". VIII Congreso Nac. Genet. Hum., pág. 3. Pamplona (1980)

107 - de Torres, M.L. y Abrisqueta, J.A. - "Estudio de quiasmas en una muestra de varones meióticamente normales". IX Congreso Nac. Genet. Hum., Salamanca, pág. 65 (1981)

108 - Valtueña, O., Vázquez, C. y Abrisqueta, J.A. - "Tres casos de mongolismo con CI inhabitual". Medicamenta 55, nº 506, 443-452 (1972)

5.2 - Etapa actual: 1982 - 1986

109 - Abrisqueta, J.A., del Castillo, A. y del Mazo, J. - "Aspectos citogenéticos del síndrome de Down" en el libro "Síndrome de Down. Jornadas Internacionales". IAMER. Madrid. 1983, págs. 31-42

110 - Abrisqueta, J.A. - "Prevención genética". Ponencia en las I Jornadas sobre Profesionalidad y Formación del Biólogo. Facultad de Ciencias de la Universidad Complutense. Madrid. 1983

111 - Abrisqueta, J.A. - "Retraso mental y cromosomopatías". Ponencia del XI Congreso Nacional de Genética Humana. GENETICA Y SOCIEDAD. Universidad de Málaga. 1983, págs. 19-23

112 - Abrisqueta, J.A. y Martín, M.A. - "La conducta humana: Factores genéticos y acción ambiental". Verdad y Vida nº 166-167, págs. 155-167 (1984)

113 - Abrisqueta, J.A. - "Aspectos genéticos del comienzo de la vida humana y etapas iniciales del desarrollo embrionario". Gaceta Médica de Bilbao, vol. 81, nº 2, 123-128 (1984)

114 - Abrisqueta, J.A. - "Genética y conducta". II Curso sobre Actualidades Médicas en Epilepsia. EPILEPSIA Y CONDUCTA. Madrid (Publicado en 1985), págs. 39-49

115 - Abrisqueta, J.A. - "Aspectos metabólicos y genéticos del Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad". Simposium Internacional sobre experiencias y resultados en programas de prevención de la subnormalidad. Madrid. 1985, pags. 43-53

116 - Abrisqueta, J.A., Pérez, A., Martín, M.A., de Torres, M.L., Aller, V., Rodriguez, T., Sánchez, M.A. y del Mazo, J. - "Análisis cromosómico y consejo genético en una población afecta del síndrome de Down". "Programa NIMO". Mallorca. 1985 (en prensa)

117 - Abrisqueta, J.A. - "Las enfermedades genéticas en el hombre". Ateneo de Madrid. Ciclo "Genética y Sociedad". Madrid. 1986 (en prensa)

118 - Abrisqueta, J.A. - "Factores genéticos". Ponencia en la Mesa Redonda sobre "Prevención de la deficiencia mental". V Congreso Internacional A.I.L.A. Sevilla. 1986 (en prensa)

119 - Alvarez, E., González, P., Sánchez, M.A., de Torres, M.L. y Abrisqueta, J.A. - "Valoración diagnóstica de la infertilidad masculina. Estudio clínico". en "Diagnóstico de la esterilidad

masculina". ASESA. 1983, págs. 367-371

120 - Aller, V. y Abrisqueta, J.A. - "Mongolismo en mosaico debido a una translocación en tandem". X Congreso Nacional de Genética Humana. Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones, pág. 5-T. Valencia (1982)

121 - Aller, V., Abrisqueta, J.A. and Rojo, J.M. - "H-Y typing in a 46,XXp- female". Europ. Soc. Hum. Genet. Symposium X-linked Diseases. Abstracts p. 25. Madrid (1982)

122 - Aller, V., de Torres, M.L. y Abrisqueta, J.A. - "Valoración del antígeno H-Y en una mujer XXq-". XVIII Jornadas Luso-Españolas de Genética. Resúmenes, p. 129. Granada (1982)

123 - Aller, V., Abrisqueta, J.A. y Rojo, J.M. - "H-Y typing in a 45,X/46,X,i(Xq) female". Clin. Genet. 23, 206-207 (1983)

124 - Aller, V., Abrisqueta, J.A. y Rojo, J.M. - "Expresión del antígeno H-Y y cromosoma Y anormal". XI Congreso Nacional de Genética Humana. Resúmenes. Málaga. 1983, pág. 107-108

125 - Aller, V., Abrisqueta, J.A. y Rojo, J.M. - "Expresión del antígeno H-Y asociado a un cromosoma Y estructuralmente anormal". GENETICA. Editor: Vidal Rodriguez. Maracaibo (Venezuela). 1983. pág. 274

126 - Aller, V. - "La interrupción del embarazo en los paises iberoamericanos dentro del contexto de la genética humana. Situación en España". GENETICA. Editor: Vidal Rodriguez. Maracaibo (Venezuela) 1983. págs. 209-216

127 - Aller, V. y Abrisqueta, J.A. - "Deleción de la banda 13q14 en una niña con retinoblastoma". XII Congreso Nacional de Genética Humana. Resúmenes. Oviedo (1984) p. 96

128 - Informe de la labor realizada durante 1981 en el Plan de Investi-

gación sobre PREVENCION DE LA SUBNORMALIDAD DE ETIOLOGIA CROMOSOMICA por la Unidad de Genética Humana (CSIC) Madrid, febrero de 1982

129 - Informe de la labor realizada durante 1982 en el Plan de Investigación sobre PREVENCION DE LA SUBNORMALIDAD DE ETIOLOGIA CROMOSOMICA por la Unidad de Genética Humana (CSIC) Madrid, diciembre de 1982

130 - Martín Lucas, M.A., Abrisqueta, J.A. y de Torres, M.L. - "Estimación de la longitud del cromosoma Y en la población española". X Congreso Nacional de Genética Humana. Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones, pág. 7-L. Valencia (1982)

131 - Martín Lucas, M.A., Pérez Castillo, A. and Abrisqueta, J.A. - "Satellited Yq chromosome. A familial study". Europ. Soc. Hum. Genet. Symposium X-linked Diseases. Abstracts p. 92. Madrid (1982)

132 - Martín Lucas, M.A., Pérez Castillo, A., Abrisqueta, J.A., de Torres, M.L., Martín, M.J., del Mazo, J. y Aller, V. - "Partial trisomy 13 due to maternal translocation t(7;13)(p22;q14)". Ann. Génét. 25, 3, 172-178 (1982)

133 - Martín Lucas, M.A. y Abrisqueta, J.A. - "Cromosomas, trastornos psíquicos y conducta antisocial". LA DELINCUENCIA. Seminario. Asociación Grafopsicológica, pág. 11-20. Madrid 1982 (publicado en 1984)

134 - Martín Lucas, M.A., Pérez Castillo, A. y Abrisqueta, J.A. - "Satellited Yq chromosome. A familial study". Clin. Genet. 23, 237 (1983)

135 - Martín Lucas, M.A., Pérez Castillo, A. y Abrisqueta, J.A. - "Origin and structure of a satellited Y chromosome". Annales

de Génétique, 27, 3, 184-186 (1984)

136 - Martín Lucas, M.A., Pérez Castillo, A. y Abrisqueta, J.A. - "Posible origen teratogénico de un mosaicismo: 45,XO/46,X,del(Y)(cen q12)". XII Congreso Nacional de Genética Humana. Resúmenes. Oviedo (1984) p. 116

137 - Martín Lucas, M.A., Pérez Castillo, A. y Abrisqueta, J.A. - "Familial reciprocal translocation t(1;4)(q31;p15) traced through five generations". Cytogenet. Cell Genet. 39, 237 (1985)

138 - Martín, M.A., Pérez, A. y Abrisqueta, J.A. - "Extra NORs activity in man. II. An oligoasthenospermic man with two extra chromosomes identified as inv dup (15)". Human Genetics, 1985. 18th Symposium Budapest. p. 194

139 - Martín, M.A., Pérez, A., Abrisqueta, J.A. - "Extra NORs activity in man. II. An oligoasthenospermic man with two extra chromosomes identified as inv dup(15)". Clinical Genetics, 28, 449 (1985)

140 - Martín, M.A., Pérez, A., Abrisqueta, J.A. - "Infertility associated with two accessory bisatellited chromosomes". Human Genetics. 73, 133-136 (1986)

141 - Martín Sempere, M.J. and Abrisqueta, J.A. - "Quantitative measurements of heterochromatic regions of chromosomes 1, 9, 16 and Y". Europ. Soc. Hum. Genet. Symposium X-linked Diseases. Abstracts. p. 93. Madrid (1982)

142 - Martín, M.J., Rodriguez, T. y Abrisqueta, J.A. - "A new case of satellited Yq chromosome". Hum. Genet. 62, 316-320 (1982)

143 - Martín, M.J. y Abrisqueta, J.A. - "Unusual Pericentric inversion inv(9)(p13q11) in a Phenotypically Normal Family". Hum. Genet. 64, 100 (1983)

144 - Martín Sempere, M.J. y Abrisqueta, J.A. - "Quantitative measu-

rements of heterochromatic regions of chromosomes 1, 9, 16 and Y". Clin. Genet. 23, 237 (1983)

145 - Martín, M.J., Rodriguez, M.T., Aller, V., Abrisqueta, J.A., Rojo, J.M. - "Yq deletion (q11.21) in a H-Y^+ azoospermic male". Clin. Genet. 28, 80-83 (1985)

146 - del Mazo, J., Pérez Castillo, A. y Abrisqueta, J.A. - "Trisomy 21: Origin of non-disjunction". Hum. Genet. 62, 316-320 (1982)

147 - del Mazo, J., Florit, F., Calafell, R. y Abrisqueta, J.A. - "Four cases of partial trisomy 4p by preferential segregation in a familial 4p/17q balanced translocation". Hum. Genet. 66, 370 (1984)

148 - del Mazo, J. y Abrisqueta, J.A. - "Trisomy 14 by paternal origin". Hum. Genet. 68, 193 (1984)

149 - Pérez-Castillo, A., del Mazo, J. y Abrisqueta, J.A. - "Translocación recíproca Xq/21q y síndrome de Down". X Congreso Nacional de Genética Humana. Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones, pág. 5-T. Valencia (1982)

150 - Pérez-Castillo, A., del Mazo, J. y Abrisqueta, J.A. - "Three interesting cases of Down syndrome". Ann. Génét. 26, 123-128 (1983)

151 - Pérez-Castillo, A., Martín Lucas, M.A. y Abrisqueta, J.A. - "Nuevos datos a favor de la localización del gen determinante de la microcefalia en el cromosoma 1". XI Congreso Nacional de Genética Humana. Resúmenes. Málaga. 1983. págs. 107-108

152 - Pérez-Castillo, A., Martín Lucas, M.A. y Abrisqueta, J.A. - "Is a gene for microcephaly located on chromosome 1?". Hum. Genet. 67, 230-232 (1984)

153 - Pérez, A., Martín, M.A., Abrisqueta, J.A. - "Extra NORs activity

in man. I. Four sibs with a 15p+ chromosome". Human Genetics. 1985, 18th Symposium. Budapest. p. 192

154 - Pérez, A., Martín, M.A., Abrisqueta, J.A. - "Extra NORs activity in man. I. Four sibs with a 15p+ chromosome". Clinical Genetics, 28, 455 (1985)

155 - Pérez, A., Martín, M.A. y Abrisqueta, J.A. - "New insights into the effects of extra nucleolus organizer regions". Hum. Genet. 72, 80-82 (1986)

156 - Rodriguez, T. and Abrisqueta, J.A. - "Y chromosome heteromorphisms in a population with reproductive wastage". Europ. Soc. Hum. Genet. Symposium X-linked Diseases. Abstracts. p. 109. Madrid (1982)

157 - Rodriguez, M.T. y Abrisqueta, J.A. - "Y chromosome heteromorphism in a population with reproductive wastage". Clin. Genet. 23, 244 (1983)

158 - Rodriguez, M.T., Martín Sempere, M.J., Abrisqueta, J.A. - "Inversión pericéntrica del cromosoma 10(p15q24): Alteraciones citogenéticas en la descendencia". XI Congreso Nacional de Genética Humana. Resúmenes. Málaga 1983, pág. 104

159 - Rodriguez, M.T., Martín, M.J. y Abrisqueta, J.A. - "Familial pericentric inversion (10) and its effect on two offspring". Journal of Medical Genetics, vol. 21, 4, 317-319 (1984)

160 - Rodriguez, M.T., Martín, M.J. y Abrisqueta, J.A. - "Esterilidad como efecto común de dos alteraciones cromosómicas diferentes". XII Congreso Nacional de Genética Humana. Resúmenes. Oviedo (1984) pág. 131

161 - Rodriguez, M.T., Martín, M.J. y Abrisqueta, J.A. - "A complex balanced rearrangement involving four chromosomes in an azoos-

permic man". J. Med. Genet. 22, 1, 66-67 (1985)

162 - Rodriguez, M.T. y Abrisqueta, J.A. - "Variation of centric heterochromatin in couples with reproductive wastage". Human Genetics 1985. 18th Symposium. Budapest. p. 176

163 - Rodriguez, M.T., Abrisqueta, J.A. - "Variation of centric heterochromatin in couples with reproductive wastage". Clinical Genetics, 28, 460 (1985)

164 - Sánchez, M.A., de Torres, M.L., Abrisqueta, J.A. y Blanco, E. - "Apareamiento de cromosomas homólogos en la meiosis masculina". X Congreso Nacional de Genética Humana. Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones, pág. 8-L. Valencia (1982)

165 - Sánchez, M.A., de Torres, M.L. and Abrisqueta, J.A. - "Analysis of meiotical chromosomic pairing in human males: study at light-microscopy and electronic-microscopy". Europ. Soc. Hum. Genet. Symposium X-linked Diseases. Abstracts p. 111. Madrid (1982)

166 - Sánchez Ferrer, M.A., de Torres, M.L. y Abrisqueta, J.A. - "Analysis of meiotical chromosomic pairing in human males: study at light-microscopy and electronic-microscopy". Clin. Genet. 23, 245 (1983)

167 - Sánchez, M.A., de Torres, M.L., Abrisqueta, J.A., Alvarez, E. y González, P. - "Valoración y diagnóstico de la esterilidad humana. Estudio citogenético", en "Diagnóstico de la esterilidad masculina". ASESA. 1983, págs. 415-417

168 - Sánchez Ferrer, M.A. de Torres, M.L. y Abrisqueta, J.A. - "Segregación 3:1 en una translocación 9/17". XI Congreso Nacional de Genética Humana. Resúmenes. Málaga. 1983, págs. 101-102

169 - Sánchez, M.A., de Torres, M.L. y Abrisqueta, J.A. - "Maternal 3:1 disjunction in a translocation 9/17". Human Genetics 73,

188 (1986)

170 - de Torres, M.L., Sánchez, M.A. y Abrisqueta, J.A. - "Influencia de la temperatura en la actividad meiótica masculina". X Congreso Nacional de Genética Humana. Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones, pág. 7-L. Valencia (1982)

171 - de Torres, M.L., Sánchez, M.A. and Abrisqueta, J.A. - "A comparative study of chiasmata in a control sample and in low sperm count males". Europ. Soc. Hum. Genet. Symposium X-linked Diseases Abstracts, p. 128. Madrid (1982)

172 - de Torres, M.L. y Abrisqueta, J.A. - "Functioning of the nucleolus organizers in male meiosis". Genet. Iber. 34, 125-138 (1982)

173 - de Torres, M.L., Sánchez, M.A. y Abrisqueta, J.A. - "A comparative study of chiasmata in a control sample and in low sperm count males". Clin. Genet. 23, 253 (1983)

174 - de Torres, M.L., Sánchez, M.A. y Abrisqueta, J.A. - "Análisis de la dinámica meiótica en varones subfértiles", en "Diagnóstico de la esterilidad masculina". ASESA. 1983, págs. 413-414

175 - de Torres, M.L. y Abrisqueta, J.A. - "Morphological aspects of pachytene bivalents in azoospermic and oligospermic man". Genética Ibérica 35, 63-74 (1983)

176 - de Torres, M.L., Sánchez Ferrer, M.A. y Abrisqueta, J.A. - "Partial trisomy 18 due to a maternal translocation t(9;18)". Hum. Genet. 68, 272 (1984)

177 - de Torres, M.L. y Abrisqueta, J.A. - "Functioning of the nucleolus organizers in azoospermic and oligospermic men". Genet. Iber. 36, 201-212 (1984)

178 - de Torres, M.L., Sánchez, M.A., Abrisqueta, J.A. - "Comparison between the meiotic activities in the male with hypogonadotropic

hypogonadism and in the human fetal ovocytes". Ann. Génét. 28, 2, 107-110 (1985)

179 - de Torres, M.L., Sánchez, M.A., González, P., Perera, S., Casado, A., Abrisqueta, J.A., Fernández, M.E. - "Cytogenetic, hormonal and enzymatic studies in male infertility". Human Genetics, 1985. 18th Symposium. Abstracts. Budapest. p. 172

180 - de Torres, M.L., Sánchez, M.A., González, P., Perera, S., Casado, A., Abrisqueta, J.A., Fernández, M.E. - "Cytogenetic, hormonal and enzymatic studies in male infertility". Clinical Genetics, 28, 427 (1985)

181 - de Torres, M.L. - "Esterilidad idiopática: Análisis meiótico". XIII Congreso Nacional de Genética Humana. Murcia. 1985, p. 27-30