

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
Departamento de Genética



TESIS DOCTORAL

**Análisis del polimorfismo cromosómico en matrimonios con
descendencia normal**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

María José Martín Sempere

Madrid, 2015

TP
1925

026

María José Martín Sempere



* 5 3 0 9 8 6 7 9 7 4 *

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

x-53-117481-5

ANÁLISIS DEL POLIMORFISMO CROMOSÓMICO
EN MATRIMONIOS CON DESCENDENCIA NORMAL

Departamento de Genética
Facultad de Ciencias Biológicas
Universidad Complutense de Madrid
1985

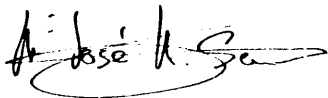


UNIVERSIDAD

Colección Tesis Doctorales. Nº 26/85

© María José Martín Sempere
Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 28015 Madrid
Madrid, 1985
Xerox 9400 X 721
Depósito Legal: M-4243-1985

María José Martín Sempere



**ANALISIS DEL POLIMORFISMO CROMOSOMICO
EN MATRIMONIOS CON DESCENDENCIA NORMAL**

Departamento de Genética

Facultad de Biología

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Año 1982

Univ. A. Abad

Director de la Memoria

Dr. D. JOSE ANTONIO ABRISQUETA ZARRABE
Jefe de la Unidad Estructural de Investigación (U.E.I.) de Genética Humana del Instituto de Genética (C.S.I.C.).

Ponente

Prof. Dr. D. JUAN RAMON LACADENA CALERO
Catedrático de Genética de la Facultad de Biología de la Universidad Complutense de Madrid.

El presente trabajo ha sido realizado en la U.E.I. de Genética Humana del Instituto de Genética del Centro de Investigaciones Biológicas (C.S.I.C.)

Agradezco al Dr. D. José Antonio
Abrisqueta Zarrabe la dirección
prestada en la realización de es
te trabajo y al Profesor Dr. Juan
Ramón Lacadena la revisión y aná
lisis crítico del mismo.

Expreso mi reconocimiento a D. José Luis Bañares por su asesoramiento en la elaboración de datos y estudio estadístico, a María Dolores Pimentel por su dedicación en el mecanografiado de la Memoria, a Antonio del Mazo por su labor fotográfica y a todos aquellos gracias a cuya colaboración, observaciones y sugerencias ha sido posible la realización de este trabajo.

Finalmente, expreso mi gratitud a todos los matrimonios que generosamente se han ofrecido para esta investigación, sin cuya colaboración no habría podido realizarse.

A José Luis

INDICE

INDICE

1.-	Introducción	1
2.-	Material y Métodos	6
2.1	Material	7
2.2	Métodos	8
22.1	Técnicas de estudio	8
221.1	Técnicas de cultivo y tinción convencional	8
221.2	Técnicas de bandas QFQ y CBG	8
22.2	Análisis de las variantes cromosómicas	10
222.1	Heteromorfismo de los cromosomas de los grupos D(13-15) y G(21-22)	10
222.2	Polimorfismo del cromosoma Y: Índice Y/F	11
222.3	Valoración cualitativa y cuantitativa de los heteromorfismos de los cromosomas 1, 9 y 16 ...	12
3.-	Resultados	17
3.1	Características de la población	18
3.2	Análisis citogenético	18
32.1	Alteraciones cromosómicas estructurales	18
32.2	Estudio de los polimorfismos	24
322.1	Análisis de las variantes heteromórficas en los autosomas D y G y en los cromosomas 17 e Y	24
322.2	Análisis cualitativo de bandas C en los cromo- somas 1, 9, 16 y en el cromosoma 18	28
322.3	Análisis cuantitativo de los heteromorfismos de banda C en los cromosomas 1, 9, 16 e Y	42
4.-	Discusión	61

4.1	Análisis morfológico de las variantes heteromórficas	64
4.1.1	Heteromorfismo de los cromosomas de los grupos D(13-15) y G(21-22)	64
4.1.2	Heteromorfismo e inversión pericéntrica del cromosoma Y.	67
4.1.3	Fragilidad de los cromosomas 16 y 17	73
4.2	Análisis cualitativo de los heteromorfismos de banda C en los cromosomas 1, 9 y 16	75
4.3	Valoración cuantitativa de los heteromorfismos de banda C ..	89
5.-	Resumen y Conclusiones	98
5.1	Resumen	99
5.2	Conclusiones	101
6.-	Bibliografía	104
7.-	Figuras	116

4

:

1.- INTRODUCCION

1.- INTRODUCCION

Desde los comienzos de la Citogenética Humana, utilizando las técnicas de tinción convencionales, se observó que determinados cromosomas homólogos acusaban pequeñas diferencias morfológicas (Tjio y Levan, 1960). Posteriormente, a partir del año 1970, con la introducción de las técnicas específicas de bandas, fué posible objetivar y, en consecuencia, localizar algunas de estas regiones heteromórficas dentro de los cromosomas (Conferencia de París, 1971 y 1975).

En la actualidad, se sabe que muchos de estos heteromorfismos se encuentran ubicados en regiones de heterocromatina constitutiva, que están integradas por distintos tipos de secuencias de ADN altamente repetitivo, algunos de los cuales son ADN satélite. Las técnicas de tinción específicas para dicha heterocromatina, han facilitado el análisis y valoración de todas estas áreas polimórficas.

Trabajos más recientes han tratado de analizar la frecuencia y significado de esa diversidad de formas, en tamaño y posición, de las regiones heterocromáticas, y han intentado establecer de alguna forma los límites entre una variante normal o heteromorfismo y una anomalía cromosómica (Atkin, 1977; Howard-Pebbles y Stoddard, 1979; Sutherland, 1979). En este sentido, ha sido importante el conocimiento progresivo de la incidencia y comportamiento de todas estas variables polimórficas en poblaciones normales (Graig-Holmes y col., 1973; Ghosh y Singh, 1976; Martín-Lucas y col., 1981).

Por otro lado, estudios realizados en poblaciones pertenecientes a diferentes etnias, han evidenciado que existe un componente de tipo racial en algunos de estos heteromorfismos (Cohen y col., 1966; Lubs y Rudle, 1971; Ibraimov y col., 1982), y que incluso pueden detectarse diferencias intrarracia-

les (Valls, 1968).

Otro aspecto que ha acaparado la atención de muchos investigadores, es analizar la posible relación de tales polimorfismos cromosómicos con diversas patologías o cuadros clínicos (Gardner y col., 1974; Halbrecht y Shabtay, 1976; Martín-Lucas, 1978; Pérez-Castillo, 1978).

Al analizar los resultados de muchos de estos estudios, podemos advertir opiniones contradictorias en cuanto al significado o importancia de dichos heteromorfismos. Mientras unos apuntan hacia una posible asociación entre una determinada variante y anomalías clínicas (Dekaban y col., 1963; Starkman y Shaw, 1967; Subrt, 1970; Hamerton, 1970), otros, no encuentran evidencia de que tal asociación exista (Nielsen y col., 1974 a,b; Tharapel y Summitt, 1978; Matsuura y col., 1978). Dentro de este variado espectro de opiniones, Jacobs y col. (1975) sugieren que, si bien no hay una correlación estricta entre heteromorfismo cromosómico y efecto fenotípico, sin embargo la presencia de una variante extrema, puede tener influencia en la capacidad reproductora de sus portadores, descendiendo su fertilidad o bien incrementando la probabilidad de tener niños con alteraciones cromosómicas en su descendencia. De hecho, en el V Congreso Internacional de Genética Humana (México, 1976), se recomendó el estudio del heteromorfismo cromosómico en diferentes poblaciones, a fin de poder disponer de más datos y de conclusiones más objetivas en torno a la importancia y significado de dichas variantes cromosómicas (Jacobs, 1976).

En este nuevo contexto, el estudio de los heteromorfismos ha adquirido unas nuevas perspectivas de indudable interés. Es decir, se trata de valorarlos no sólo de forma estática, analizando la incidencia de dichas variantes en la población, sino también de forma dinámica, a saber, evaluando su posible repercusión en la progenie.

Algunos investigadores, al comparar los resultados obtenidos en el estudio de parejas con problemas en la descendencia (por ejemplo, hijos afectados del síndrome de Down, malformados o abortos espontáneos), y de muestras de la población general, han podido observar, que determinadas variantes aparecían con una frecuencia superior entre los componentes del primer grupo (Nielsen y col., 1974; Holbek y col., 1974; Boué y col., 1975; Ford, 1977; Pérez-Castillo, 1978; Del Mazo, 1978). Posteriormente, se ha investigado sobre la distribución de las citadas variantes en los individuos que integran las poblaciones antes mencionadas, con el fin de conocer si el comportamiento de las mismas, en relación a la descendencia, es similar en caso de ser el varón o la mujer el portador. Aunque estos estudios son relativamente escasos y sus resultados, en ocasiones, no son unánimes, la impresión es que para determinados heteromorfismos, el efecto sobre la progenie es diferente cuando la mujer es la portadora que cuando es el varón el portador, si bien no se conocen con precisión qué mecanismos están involucrados en esos procesos (Lopotegui, 1980; Tsvetkova, 1980; Verlinsky y Pergament, 1981; Pérez-Castillo y col., 1981).

Como puede observarse, la información que poseemos sobre la posible repercusión de los heteromorfismos en la descendencia proviene casi exclusivamente del estudio de poblaciones patológicas, cuando en realidad pensamos que es absolutamente necesario el conocimiento de la frecuencia y comportamiento de tales variantes en poblaciones normales, en parejas con hijos normales, a fin de disponer de datos que faciliten una correcta interpretación de los resultados que se vienen obteniendo en otro tipo de poblaciones.

En este contexto, se enmarca el presente trabajo. Mediante el análisis citogenético de una muestra amplia de parejas con descendencia normal,

se pretende aportar nuevos datos, establecer unos patrones de referencia que permitan valorar de forma objetiva el significado y función de los heteromorfismos cromosómicos, analizando su repercusión en la descendencia.

Una investigación de esta naturaleza, hemos podido comprobar que conlleva no pocas dificultades, en especial la de reunir un número suficiente de parejas, que ajustándose a los criterios de selección empleados, se presen-
ten de forma voluntaria al análisis.

El presente estudio, constituye, atendiendo a sus características la primera investigación sistemática que sobre este tema se realiza en España, y es uno de los primeros que se llevan a cabo a nivel internacional, en cuanto al tipo de población analizada. Así mismo, entendemos que abre nuevas perspectivas y descubre nuevos horizontes para la realización de futuras investigaciones en esta área de la Citogenética Humana.

2.- MATERIAL Y METODOS

2.- MATERIAL Y METODOS

2.1 MATERIAL

La muestra analizada está formada por un colectivo de 106 parejas (106 varones, 106 mujeres), fenotípicamente normales y con descendencia clínicamente sana.

El lugar de procedencia de los individuos cubre toda la geografía nacional, aunque en el momento de realizarse el estudio residían en Madrid.

La muestra ha sido seleccionada de acuerdo con los siguientes criterios:

- Nacionalidad española.
- Que no exista consanguinidad entre los miembros de la pareja, ni entre las parejas.
- Que tengan un mínimo de 2 hijos. Esta cifra procede de una valoración estimativa del promedio de hijos por pareja obtenido a partir del Resumen Estadístico del Ayuntamiento de Madrid (1974).
- Que no figure en la descendencia abortos ni hijos muertos.

A la hora del estudio, se ha tenido en cuenta, que los individuos no estuvieran sometidos a medicación alguna, en un periodo de varios meses previo al análisis. La edad de los individuos incluidos en el presente trabajo, está comprendida entre los 23 y los 74 años. Por último, en algunos casos por su particular interés, el análisis se ha hecho extensivo a los hijos. Los números o letras asignados a cada caso corresponden al protocolo adoptado en el Laboratorio.

2.2 METODOS

22.1 TECNICAS DE ESTUDIO

221.1 TECNICAS DE CULTIVO Y TINCION CONVENCIONAL

El análisis citogenético se ha realizado a partir de cultivo de leucocitos de sangre periférica según la técnica de Moorhead y col. (1960) modificada.

Según esta técnica, el cultivo se incuba en estufa a 37 °C durante 72 horas. Tres horas y media antes de recoger el cultivo, se añade al medio el contenido del "TC-Chromosome Microtest Arresting Solution" (Difco). Posteriormente, durante la recogida del cultivo, se someten las preparaciones a la solución hipotónica (4 cc. de ClK al 0,55% a 37 °C) y a la fijación (metanol y ácido acético glacial en la proporción 3:1).

La técnica de tinción empleada ha sido la de uso habitual en el Laboratorio.

Tras la hidrólisis parcial de las preparaciones se procede a la tinción de las mismas mediante el colorante de Giemsa.

221.2 TECNICA DE BANDAS QFQ Y CBG

Para la obtención de bandas Q se ha empleado la técnica de Casper y col. (1970) modificada.

Las preparaciones, recién hechas, son rehidratadas en tres baños de etanol de 90%, 70% y 50%, permaneciendo 3 minutos en cada uno de ellos. Seguidamente, la preparación se mantiene durante 5 minutos en una solución de tampón fosfato pH 6.4 a temperatura ambiente.

La tinción se realiza con una solución acuosa de Mepacrina dihi-

droclorhídrica, en una concentración de 0,5 grs. por 100 cc. de agua destilada.

El tiempo de tinción fue de 20 minutos. Se lavan con el tampón fosfato a pH 6.4 y se montan con una gota de dicho tampón. La observación de las preparaciones debe ser inmediata.

Las fotografías de bandas Q se han obtenido con un equipo de epifluorescencia con condensador III RS y filtros de excitación y supresión acoplados a un Fotomicroscopio ZEISS III. La película utilizada ha sido Plus-X-Kodak.

Bandas C: Para la tinción diferencial de regiones cromosómicas de heterocromatina constitutiva, se ha utilizado la técnica de Summer (1972).

Se introducen las preparaciones en cubetas de tinción, que contienen una solución de ClH 0.2 N, y se mantienen a temperatura ambiente durante una hora, este tiempo es variable según la antigüedad de la preparación, una vez lavadas las preparaciones se colocan en un baño que contiene una solución acuosa de $Ba(OH)_2$ al 5% y se incuban a 50 °C durante un tiempo variable de 5 a 15 minutos. Una vez lavadas con abundante agua destilada, se dejan secar al aire. Posteriormente se depositan en una disolución salina de 2xSSC (Cl Na 17.538 gr. y citrato sódico 8.823 gr. en un litro de agua) a temperatura de 60 °C, durante una hora.

La tinción se realiza con una solución de Giemsa en una concentración del 2% en tampón fosfato pH 6.8 (Gurr).

Las preparaciones se montan con "Eukitt" y Tolueno.

22.2 ANALISIS DE LAS VARIANTES CROMOSOMICAS

Se entiende por polimorfismo cromosómico la ocurrencia de 2 o más formas estructurales alternativas, en uno o varios cromosomas, dentro de una población.

Mediante la aplicación de las técnicas de bandas antes citadas, ha sido posible objetivar que la variabilidad morfológica observada en cromosomas humanos, está relacionada con regiones de heterocromatina constitutiva. El grado de variabilidad en el tamaño y posición de tales áreas heterocromáticas constituyen la base de la variación morfológica "normal" entre cromosomas homólogos.

El criterio utilizado para la determinación de estas variantes heteromórficas, ha sido de tipo cualitativo y/o cuantitativo, dependiendo de los cromosomas analizados.

22.2.1 HETEROMORFISMO DE LOS CROMOSOMAS DE LOS GRUPOS D (13-15) Y G (21-22)

La selección de los polimorfismos se ha realizado de acuerdo al criterio empleado por Nielsen y Sillensen (1975) según el cual se consideran $Dp+$, $Ds+$, $Gp+$ ó $Gs+$, cuando el tamaño de los brazos cortos (p) o satélites (s) de estos cromosomas es, aproximadamente, el doble del de los brazos cortos o satélites de los restantes cromosomas del grupo implicado.

Las fórmulas $Dp-$, $Ds-$, $Gp-$ ó $Gs-$ indican la ausencia de los brazos cortos o satélites en un cromosoma del grupo D ó G.

Para el estudio de las variantes de los cromosomas acrocéntricos, se han obtenido un mínimo de tres fotografías por individuo. Posteriormente, han sido sometidas para su análisis al criterio de tres personas diferentes,

siendo considerado variante heteromórfica cuando el juicio de ellos resultó unánime. Si ha surgido alguna discrepancia, en la opinión de los distintos observadores, se ha procedido a una revisión conjunta del caso.

Los datos obtenidos a partir de la técnica de bandas QFQ, han permitido identificar en la mayoría de las ocasiones, el cromosoma o cromosomas acrocéntricos en los que aparece el heteromorfismo.

222.2 POLIMORFISMO DEL CROMOSOMA Y: INDICE Y/F

Con el fin de establecer un criterio que permitiera reconocer las variantes $Yq+$ e $Yq-$, se han realizado una serie de medidas comparativas de los cromosomas del grupo F (19-20) y del cromosoma Y.

El hecho de establecer un índice, refiriendo la longitud del cromosoma Y a la de determinados autosomas, radica en el intento de reducir las variaciones que, debidas al estado de contracción, puede mostrar dicho cromosoma.

La razón, de la utilización de los autosomas del grupo F como baremo comparativo, para la determinación del heteromorfismo del cromosoma Y, estriba en que el índice Y/F, es el de uso más generalizado entre los investigadores y por tanto, permite la comparación de nuestros resultados con los obtenidos por otros autores.

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

Según estos autores el rango normal para el cromosoma Y comprende desde 0.70 a 1. En un trabajo posterior sobre la población general española, Martín-Lucas (1981), ha comprobado que el citado rango, se ha modificado ligeramente, siendo en este caso 0.70-1.09. En nuestro trabajo se ha empleado

uno u otro de estos criterios de acuerdo con el que haya sido utilizado por la muestra con la que se compare nuestra población.

La medición de los cromosomas se ha hecho del modo siguiente. Los 5 negativos obtenidos de cada individuo, se han proyectado sobre una pantalla plana en ampliadora fotográfica. Para medir se ha empleado una regla de plástico transparente.

Los cromosomas del grupo F (19-20) han sido medidos diagonalmente desde el final de una cromátida al final de la cromátida opuesta. En el cromosoma Y se ha considerado desde el final del brazo corto al final del brazo largo.

En cada una de las metafases examinadas, se ha calculado la relación Y/F, mediante el cociente de la media del cromosoma Y con la media de los cromosomas del grupo F. Se ha adoptado como parámetro representativo el valor medio de estos índices.

222.3 VALORACION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LOS HETEROMORFISMOS EN LOS CROMOSOMAS 1, 9 y 16

La tinción diferencial de bandas C, ha revelado que los cromosomas 1, 9 y 16 del cariotipo humano, poseen una banda oscura y nítida en zonas peri o centroméricas, generalmente localizadas en la región proximal del brazo largo. En ocasiones, tales regiones pueden estar invertidas, situándose parcial o totalmente en la parte proximal del brazo corto del cromosoma.

A) Análisis cualitativo

La razón de valorar de forma cualitativa los heteromorfismos de bandas C de los cromosomas 1, 9 y 16 radica, en que hasta el momento, ha sido el método más utilizado. Esto permite comparar nuestros resultados con poblaciones del mismo laboratorio u otros laboratorios.

A fin de poder identificar de forma precisa cada uno de los cromosomas en bandas C, han sido aplicadas de forma secuencial las técnicas de bandas QFQ-CBG en todos los casos.

Las variantes heteromórficas, han sido clasificadas en 5 niveles: muy pequeño, pequeño, intermedio, grande y muy grande, de acuerdo al método propuesto por el ISCN (1978).

Se han fotografiado 5 metafases de cada individuo. En la valoración de los heteromorfismos han intervenido 3 personas diferentes. Se acordó considerar variantes cuando la opinión resultó unánime; cuando ha surgido alguna discrepancia en el juicio de los distintos observadores, se ha procedido a una revisión conjunta del caso.

Los datos obtenidos como resultado de la valoración cualitativa han sido sometidos a elaboración estadística empleando para ello diferentes pruebas:

- Ji-cuadrado para bondad de ajuste y medida de asociación entre variables discretas.
- T de Student para comparación de estadísticos
- Kolmogorov-Smirnov para ajustes de normalidad

B) Análisis cuantitativo

La medida del tamaño de la región heterocromática de los cromosomas implica no pocas dificultades, unas debidas a causas técnicas y otras al propio volumen de la muestra.

Para valorar el grado de variabilidad en la longitud de las bandas C de los cromosomas 1, 9, 16 e Y en nuestra población se ha elaborado previamente un modelo de corrección de espiralización que permite eliminar el efecto de la diferente contracción de los cromosomas sobre el tamaño de la ban

da C.

A tal fin, se ha aplicado el método de "correlación lineal" empleado por Balicek (1977) y que se detalla a continuación.

Modelo de corrección de la espiralización

Para el estudio del efecto de contracción cromosómica en la longitud del bloque heterocromático, ha sido seleccionado aquel individuo en el que fuera posible diferenciar claramente los homólogos del par 1, por presentar uno de ellos una constricción secundaria elongada.

Las preparaciones han sido tratadas mediante la técnica de bandas CBG (Summer, 1972).

Se han fotografiado 98 metafases con diferente grado de contracción. Una vez obtenidos los negativos, se han proyectado sobre una pantalla, manteniendo siempre constante la distancia foco-pantalla. La medición de los cromosomas se ha llevado a cabo mediante una regla de plástico transparente.

El método de medida empleado para la región eucromática y heterocromática del cromosoma ha sido el siguiente:

La longitud de la heterocromatina constitutiva ha sido tomada desde el punto a al b (Fig. 1 - I) en cada cromátida. Cuando los valores obtenidos para cromátidas hermanas difieren, se ha consignado el valor medio.

Para la región eucromática 1 (q-h, siendo h la región heterocromática) la longitud ha sido considerada desde el punto b al c en cada cromátida.

La banda heterocromática del cromosoma Y, ha sido medida tomando 2 valores, como queda representado en la Figura 1 - II.

Todos los datos han sido expresados en unidades de longitud de 10^{-7} m.

Una vez elaborado el modelo de corrección de espiralización se ha procedido al estudio cuantitativo de la población.

El criterio de medida empleado para cuantificar las regiones heterocromáticas de los cromosomas 1, 9, 16 e Y, ha sido el expuesto en el apartado anterior.

Se han fotografiado una media de 5 metafases por individuo. Con este número, el error máximo, con un 95% de probabilidad, será aproximadamente de un 10%.

A continuación, se ha realizado la medición de los cromosomas. El proceso seguido para la obtención de los datos consta de varias etapas:

- 1) En las metafases de cada individuo, se han tomado medidas de la región eucromática del cromosoma 1 y de la heterocromática de los cromosomas 1, 9, 16 e Y.
- 2) Se ha calculado el valor medio para la eucromatina del cromosoma 1. Este valor se lleva al modelo de corrección expuesto en el apartado anterior, con el fin de comprobar si está incluido en el intervalo de eucromatina seleccionado. Con todo ello se verá, si se rechaza la metafase o, en caso de aceptarse, que corrección hay que aplicar sobre las medidas de la heterocromatina.
- 3) Aplicadas las correcciones necesarias a los valores de las regiones heterocromáticas, se ha procedido a la discriminación entre homólogos. El criterio empleado ha sido, que los homólogos son considerados iguales, en relación a la banda de heterocromatina, cuando más de la mitad (50%) de las metafases examinadas se diferencien menos del 10% en su longitud.

La razón de que la discriminación entre homólogos se haya realizado foto a foto, en lugar de comparar las medias totales por individuo, radica en que puede suceder que con este segundo método consideremos a un individuo como si tuviera los cromosomas homólogos diferentes, cuando en realidad

tiene cuatro metafases con homólogos iguales y sólo una que muestra una gran diferencia entre ellos.

Seguidamente, el resultado de cada metafase hay que ponderarlo con la correspondiente corrección de espiralización, si bien los diferentes multiplicandos no alteran el tanto por ciento resultante.

En consecuencia, si se ha considerado que los homólogos son iguales, se procede a calcular la media y desviación típica de todos los valores obtenidos. Si por el contrario, se ha acordado que son diferentes, se halla la media y desviación típica de cada homólogo por separado.

4) Finalmente, se ha totalizado en cada individuo la media para las regiones heterocromáticas de los homólogos 1', 1", 9'; 9" y 16', 16". Del mismo modo se ha calculado la media del cromosoma Y, para cada uno de los varones que integran la muestra.

La elaboración de los datos obtenidos se ha realizado mediante la aplicación de los siguientes tests:

- Ji-cuadrado, para bondad de ajuste y medida de asociación entre variables discretas.
- T de Student, para comparación de estadísticos.
- F máxima para comparación de varianzas.

Así mismo, se emplearon las técnicas de regresión para la elaboración del modelo de espiralización.

Los resultados del análisis cuantitativo, se presentan en valores absolutos y relativos, habiéndose considerado estos últimos como el porcentaje de la longitud de banda heterocromática de los cromosomas 1, 9 y 16 respecto a la suma de las longitudes de la banda C de los citados cromosomas.

11

3.- RESULTADOS

3.- RESULTADOS

3.1 CARACTERISTICAS DE LA POBLACION

Se han analizado 106 parejas. La edad media de los varones a la hora de realizar el estudio era de 38.3 años y la de las mujeres 35.7 .

El Gráfico 1 muestra la distribución de edades de las mujeres al nacimiento de su último hijo. En ella se observa que hay 23 mujeres cuya edad está comprendida entre los 35 y 44 años. Las características de estas mujeres quedan recogidas en la Tabla 1.

La media del número de hijos en el total de parejas analizadas era de 2.61 .

3.2 ANALISIS CITOGENETICO

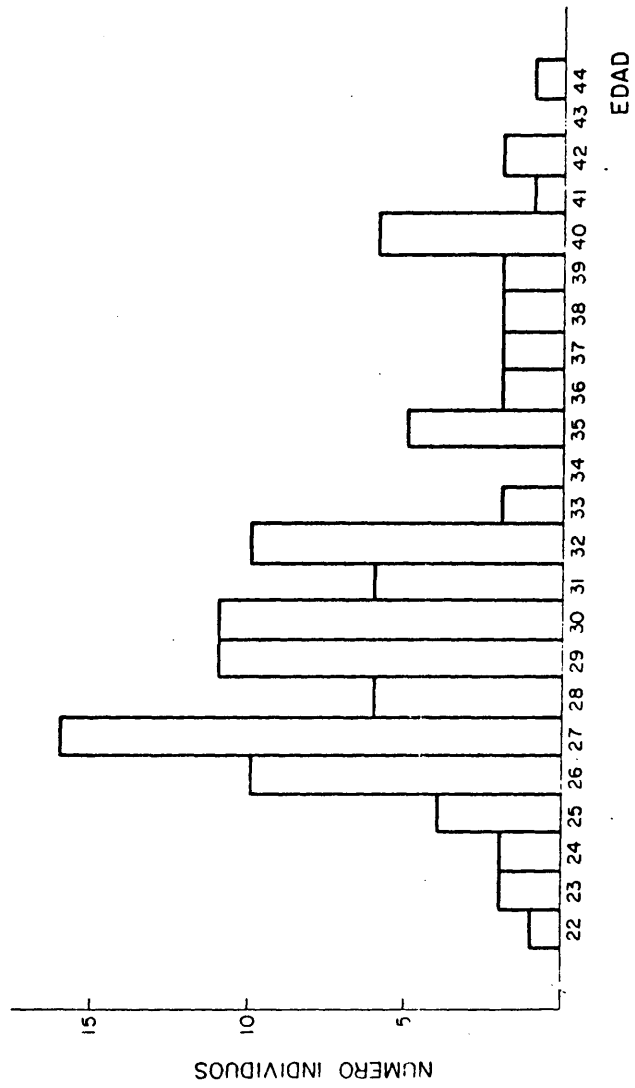
En la Tabla 2, se presenta la distribución de los individuos que componen la población de acuerdo con las características observadas en el cariotipo.

Dentro del grupo de individuos que en su cariotipo presentan algún polimorfismo se ha llevado a cabo una subdivisión atendiendo a que su estudio se haya realizado considerando únicamente la morfología de los cromosomas o el tamaño y/o la posición de las bandas C presentes en los cromosomas.

32.1 ALTERACIONES CROMOSOMICAS ESTRUCTURALES

En este apartado se encuentran incluidos 4 individuos.

Con el fin de analizar el modo de transmisión, de estas alteraciones a la descendencia, se ha realizado en algunos casos el estudio a nivel familiar. A continuación pasamos a describir brevemente cada uno de los casos.



DISTRIBUCION DE LA EDAD MATERNA AL NACIMIENTO DEL ULTIMO HIJO

GRAFICO 1

TABLA 1

MADRES	Nº DE HIJOS	EDAD	
		al nacimiento del 1 ^{er} hijo	al nacimiento del último hijo
1	2	32	35
2	3	31	35
3	3	28	35
4	4	28	35
5	5	23	35
6	2	33	36
7	3	27	36
8	2	35	37
9	3	27	37
10	3	31	38
11	4	27	38
12	2	35	39
13	2	37	39
14	2	34	40
15	2	38	40
16	3	29	40
17	4	27	40
18	5	31	40
19	6	29	40
20	8	26	41
21	2	40	42
22	3	27	42
23	5	30	44

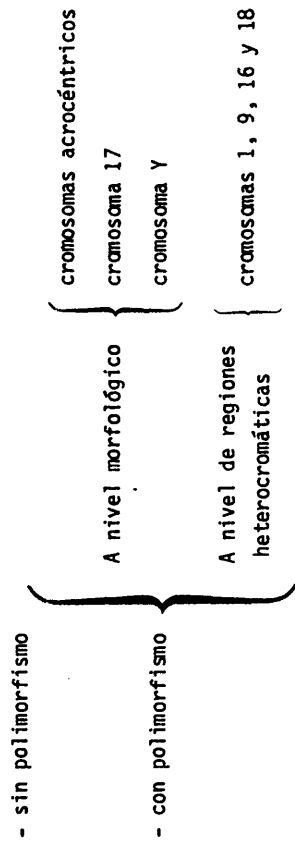
La media del número de hijos de este grupo de mujeres es $\bar{x} = 3.39$

TABLA 2

CLASIFICACION DE LOS INDIVIDUOS SEGUN LAS CARACTERISTICAS OBSERVADAS EN EL CARIOTIPO

- Individuos con alteraciones cromosómicas estructurales (n = 4)
 - 46,X inv(Yp+q-)
 - 46,XY inv peric(9) nivel p13q11
 - 46,XY FRA 16(q21q22)
 - 46,XX FRA 16(q21q22)

- Individuos sin alteraciones cromosómicas (n = 208)



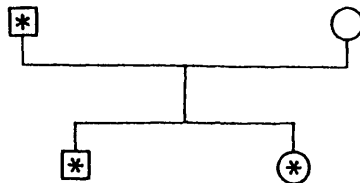
C-093 (Ver Figura 2)

Varón cuya fórmula cromosómica es 46,X inv(Yp+q-).

Aunque no pudo realizarse el estudio citogenético de la familia es lógico suponer que todos los hijos varones presentarían la misma alteración estructural.

C-137 (Ver Figura 3)

Fórmula cromosómica: 46,XY,FRA 16(q21q22)



○ 46,XX

♂* ♀* 46,XX ó 46,XY fragilidad en un cromosoma 16, nivel q22

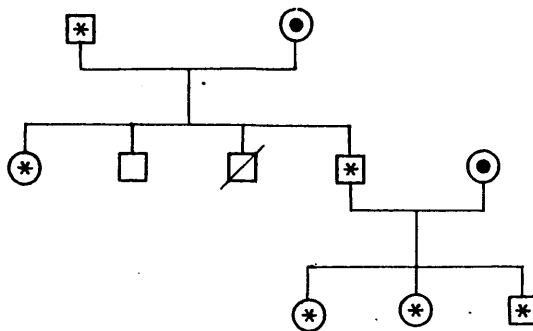
A este individuo se le han realizado dos pruebas con un intervalo de 8 meses. En los dos análisis se ha observado en un porcentaje elevado de células (35%) una zona frágil en una cromátida de los brazos largos de un cromosoma del par 16, a nivel de la banda 16q22.

El porcentaje de células con esa zona frágil a nivel de las dos cromátidas era claramente inferior, aunque no se precisó su frecuencia.

C-140

En este caso, se trataba de una señora de 47 años cuya fórmula cromosómica era 46,XX y que como en el caso anterior presentaba una zona frágil en los brazos largos de un cromosoma del par 16, a nivel de la banda 16q22. La pareja ha tenido 2 hijos pero no ha sido posible ampliar el estudio a la familia.

C-173 (Ver Figura 4)



- Por residir fuera de Madrid, no ha sido posible hacer el análisis
- Murió a los 5 años, de apendicitis
- 46,XX
- 46,XX ó 46,XY inv peric (9), nivel p12q11

32.2 ESTUDIO DE LOS POLIMORFISMOS

322.1 ANALISIS DE LAS VARIANTES HETEROMORFICAS EN LOS AUTOSOMAS D y G Y EN LOS CROMOSOMAS 17 e Y

Las Figuras 5 a 9 reúnen algunos de los polimorfismos presentes en estos cromosomas (D, G, 17 e Y).

En la Tabla 3, se muestran los tipos y frecuencias de heteromorfismos observados en la población. De un total de 212 individuos (uno de ellos no se pudo analizar) sólo un 14% presentaban algún tipo de variante morfológica.

Como puede verse, el número de polimorfismos no coincide con el número de individuos. Esto se debe al hecho de que en algunos casos una misma persona puede acumular en su cariotipo más de una variante.

Analizando de forma detallada las variantes de los cromosomas D(13-15) y G(21-22) (ver Tabla 4) se ha encontrado que la frecuencia con la que aparecen éstas es similar en varones y mujeres.

En cuanto al polimorfismo del cromosoma Y, la obtención del índice Y/F para la evaluación cuantitativa de dicho cromosoma Y, se ha llevado a cabo en 104 de los 106 varones que componen la muestra. La razón ha sido que no se ha incluido en este estudio un individuo que presentaba un cromosoma Y invertido y otro caso en que las preparaciones no tenían la calidad adecuada.

En el Gráfico 2 se ha representado la distribución en clases de los índices Y/F de la población analizada. Como puede observarse la frecuencia más elevada ha correspondido a la clase 0.75-0.79.

Esta distribución no se ajusta a una normal $\chi^2 = 14.23$ ($P < 0.05$). El valor calculado para la media y desviación típica ha sido de 0.813 y 0.062

TABLA 3

POLIMORFISMOS PRESENTES EN DIFERENTES AUTOSOMAS Y EN EL CROMOSOMA Y

TIPO DE VARIANTE	NUMERO DE CASOS	%
Dp+	8	3.79
Ds+	3	1.42
Dp mar ó Ds mar	17	8.05
Gp+	7	3.31
Gs+	4	1.89
Gp mar ó Gs mar	18	8.53
17ph	1	0.47
₁ Yq+	0	0
₁ Yq-	1	1*
Total polimorfismos	59	27.96
Total individuos	50	23.69

* Estas frecuencias son relativas únicamente a los varones.

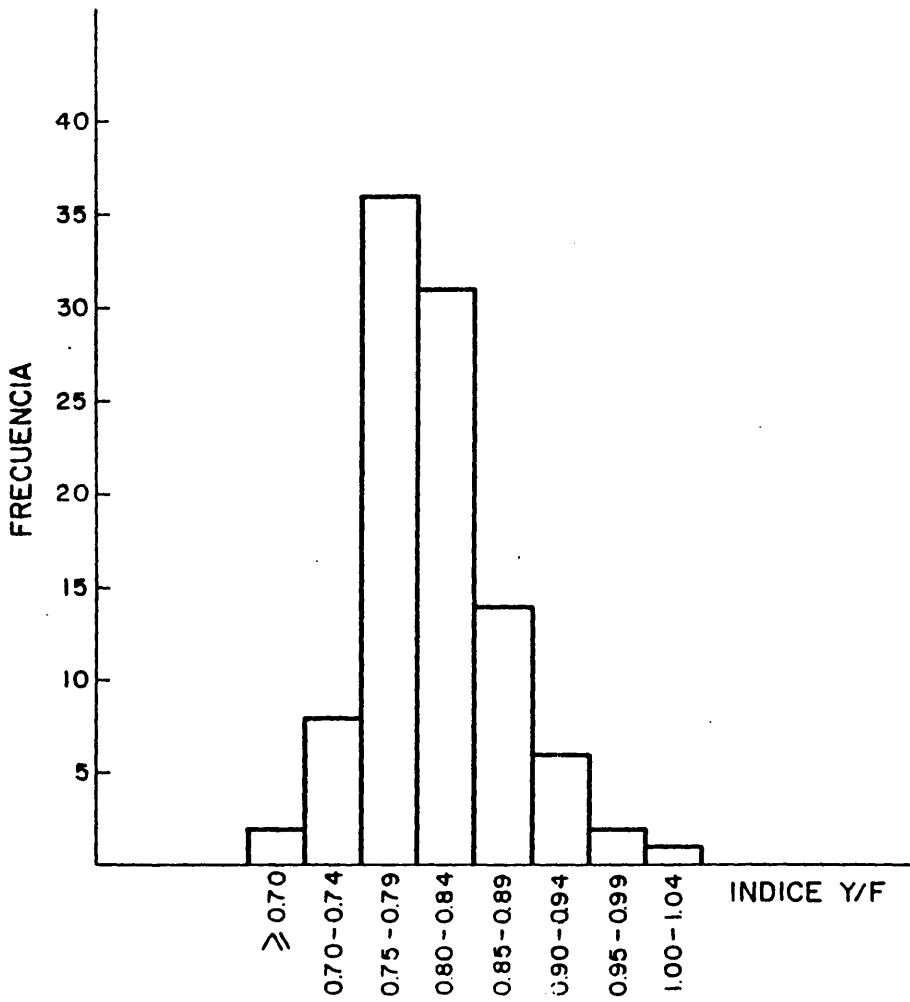
¹ Se considera Yq+ cuando el índice Y/F \geq 1.09 e Yq- cuando el valor es $<$ 0.7

TABLA 4

DISTRIBUCION DE LAS VARIANTES MORFOLOGICAS DE LOS CROMOSOMAS DE LOS GRUPOS D (13-15) y G (21-22) SEGUN EL SEXO DE LOS INDIVIDUOS

TIPO DE VARIANTE	VARONES	CROMOSOMAS	MUJERES	CROMOSOMAS
Dp+	4	15	4	15, 15 *
Ds+	2	14, 13	1	15
Dp mar ó Ds mar	8		9	
Gp+	3	22	4	3 del 22, 21
Gs+	2	21	2	21, 22
Gp mar ó Gs mar	9		9	
Total polimorfismos	28		29	
Total individuos	23		25	

* Los otros dos no pudieron identificarse.



DISTRIBUCION DEL INDICE Y/F

GRAFICO 2

respectivamente.

Para el cálculo del "rango normal", hemos considerado el intervalo encerrado entre los límites de los percentiles $P_{2.5}$ y $P_{97.5}$ que en nuestro caso ha resultado ser 0.70 - 0.97.

Con el fin de analizar si existe alguna relación entre tamaño del cromosoma Y y frecuencia de abortos, hemos extendido nuestro estudio a los padres de los varones que integran nuestra muestra, desglosando ésta en 2 subgrupos, atendiendo al tamaño del cromosoma Y, uno con valor del índice Y/F comprendido entre 0.70 y 0.99 y otro con valor del índice Y/F igual o menor a 1.

Posteriormente, ha sido calculado, a partir del número de embarazos, la frecuencia de abortos en cada uno de los grupos, siendo esta de 6.46 en las madres de nuestros varones con un cromosoma Y de tamaño normal. En el grupo de varones con un índice $Y/F \geq 1$ sólo ha aparecido un caso cuya madre no ha tenido ningún aborto.

322.2 ANALISIS CUALITATIVO DE BANDAS C EN LOS CROMOSOMAS 1, 9, 16 Y EN EL CROMOSOMA 18

En la Figura 10 pueden verse algunas de las variantes tanto de tamaño como de posición que afectan a las regiones heterocromáticas de los cromosomas 1, 9 y 16.

Se ha llevado a cabo un análisis cualitativo de los heteromorfismos de bandas C en una muestra compuesta por 166 individuos (85 varones y 81 mujeres) ya que por diversas razones técnicas y de calidad de las preparaciones el estudio no se ha hecho extensivo a los 212 individuos que constituyen el total de la población.

El resultado de este análisis se ha representado en la Tabla 5,

TABLA 5

HETEROMORFISMO DE BANDAS C Y SU FRECUENCIA EN LA MUESTRA ANALIZADA

TIPO DE VARIANTES	NUMERO DE CASOS	%
1qh+	16	9.63
1qh-	80	48.19
9qh+	36	21.68
9qh-	61	36.74
16qh+	28	16.86
16qh-	62	37.34
inv parcial (1)	4	2.40
inv parcial (9)	14	8.43
inv total (9)	2	1.20
18 mar	1	0.60
Nº total de variantes	304	183.13
Nº total de individuos	144	86.74

donde quedan recogidos los distintos tipos de heteromorfismos de bandas C, tanto de tamaño como de posición, así como la frecuencia con que éstos se han presentado en la población.

Como puede observarse, el 86.74% de los individuos que componen la muestra analizada presentan en su cariotipo alguna de las variantes mencionadas.

Por otro lado, el hecho de que el número total de polimorfismos es superior al número de casos estudiados, es debido a que en determinadas ocasiones, un mismo individuo puede presentar más de una variante en su cariotipo.

En la Tabla 6, se muestra el número total de variantes heteromórficas en cada uno de los individuos, y, como puede verse, la presencia de 2 heteromorfismos en el cariotipo es el caso más frecuente, tanto en los varones como en las mujeres.

Por otro lado, hemos representado la frecuencia de variantes de tamaño y posición en los cromosomas 1, 9 y 16 en la población total, la masculina y la femenina (Ver Gráficas 3, 4 y 5). En ellas se observa que los heteromorfismos de posición se presentan con mayor frecuencia en el cromosoma 9 que en el cromosoma 1. No ha sido detectado ningún caso de variante de posición en el cromosoma 16. Del mismo modo, y exceptuando el nivel 3 que ha sido considerado como el normal, en los 3 pares de cromosomas representados queda reflejado una mayor frecuencia de heteromorfismos del nivel 2, sobre los restantes.

En la Tabla 7 se presentan los resultados del cálculo de la media y desviación típica para las regiones qh de los cromosomas 1, 9 y 16, así como para el número total de variantes.

TABLA 6

NUMERO TOTAL DE VARIANTES DE BANDA C POR INDIVIDUO

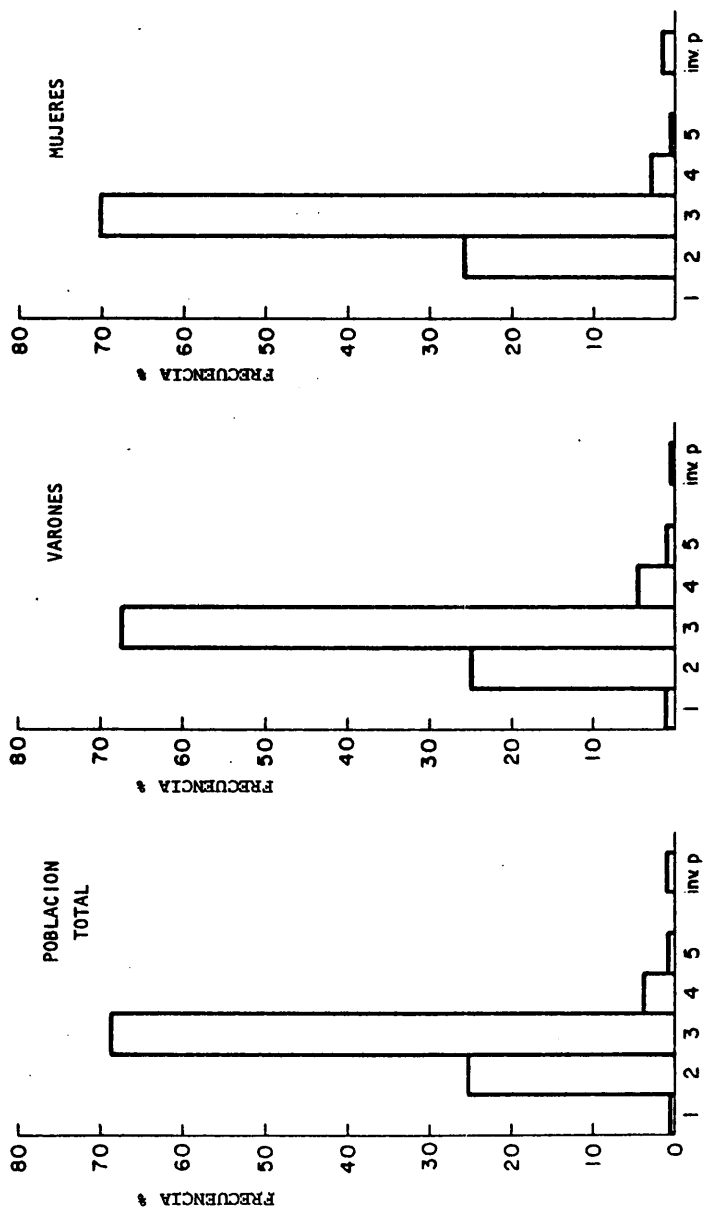
	0	1	2	3	4	5
VARONES	11	22	29	17	5	1
MUJERES	11	23	25	17	5	0

TABLA 7

MEDIA Y DESVIACION TIPICA DEL NUMERO TOTAL DE VARIANTES Y DE LAS REGIONES qh DE LOS CROMOSOMAS 1, 9 Y 16

CARACTERISTICAS ANALIZADAS	ESTADISTICOS	VARONES	MUJERES
Tamaño de la banda C en 1q12	$\bar{x} \pm SD$	2.79 \pm 0.593	2.78 \pm 0.518
Tamaño de la banda C en 9q12	$\bar{x} \pm SD$	2.96 \pm 0.567	2.88 \pm 0.555
Tamaño de la banda C en 16q11	$\bar{x} \pm SD$	2.86 \pm 0.65	2.87 \pm 0.659
Número total de variantes de banda C	$\bar{x} \pm SD$	1.82 \pm 1.15	1.76 \pm 1.125

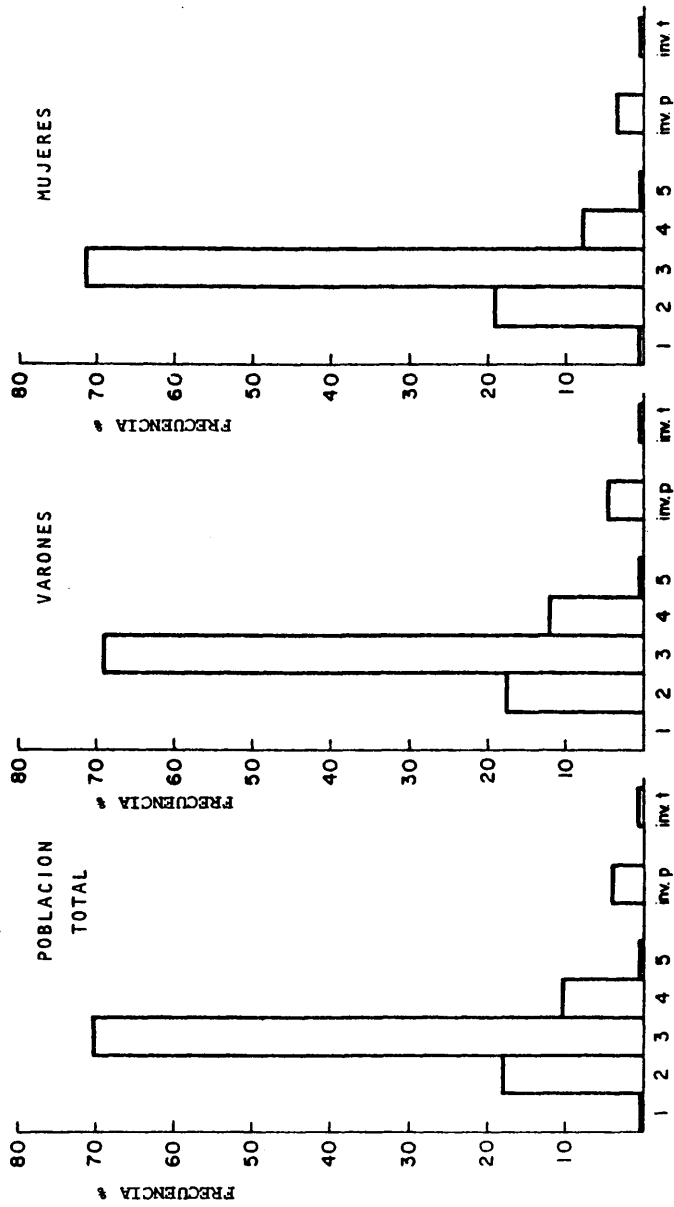
CROMOSOMA 1



DISTRIBUCION DE LOS VALORES DE BANDA C 1q12

GRAFICO 3

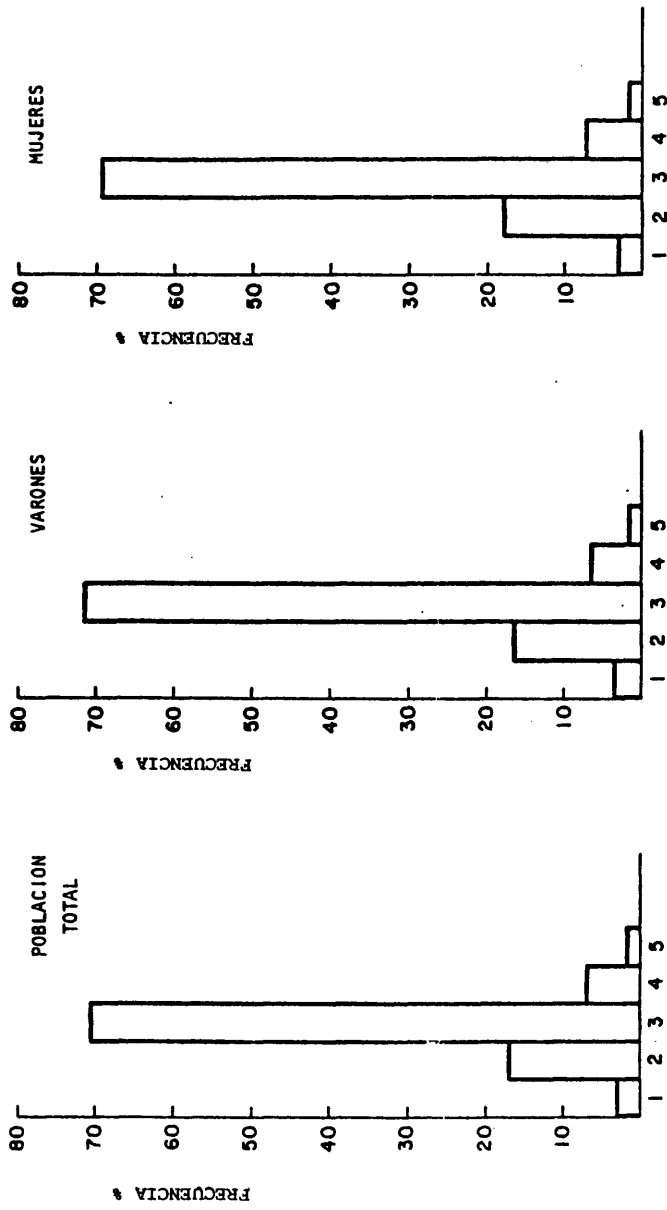
CROMOSOMA 9



DISTRIBUCION DE LOS VALORES DE BANDA C 9q12

GRAFICO 4

CROMOSOMA 16



DISTRIBUCION DE LOS VALORES DE BANDA C 16q11

GRAFICO 5

La aplicación del test de Kolmogorov-Smirnov indica que todas las muestras pertenecen a poblaciones con distribuciones normales, con una confianza del 95%.

Análisis de la asociación entre las variables tamaño de banda C y cromosomas 1, 9 y 16

Con el propósito de analizar cómo se distribuyen en la población total los distintos niveles de banda C sobre los citados cromosomas, se ha llevado a cabo una prueba Ji-cuadrado (Ver Tabla 8). El resultado muestra que existe una relación entre ambas variables, o, lo que es lo mismo, que la distribución de los distintos niveles de bandas C en los cromosomas 1, 9 y 16 no se realiza al azar. En este caso las variantes 1qh+ y 9qh+ son las que fundamentalmente han incrementado el valor del ji-cuadrado; la primera aparece con una frecuencia menor al valor esperado y la segunda con un valor superior al esperado, como también sucede en la variante 1qh-.

Posteriormente, el test Ji-cuadrado se ha aplicado a la población masculina y a la femenina por separado. A la vista de los resultados obtenidos, se ha podido comprobar que la asociación entre las variables en la población total procede principalmente de la población masculina. El valor de la Ji-cuadrado en los varones, muestra que la distribución de los distintos niveles de banda C en los cromosomas 1, 9 y 16 no es al azar ($P < 0.10$).

Con el fin de analizar si existe en la población masculina alguna relación entre este hecho y la edad de los individuos que componen la muestra, este grupo ha sido subdividido en dos: varones mayores y menores de 40 años. Este dato procede de un análisis del "Resumen Estadístico del Ayuntamiento de Madrid" de los años 1978, 1979 y 1980, en el que puede verse que el 92% de los nacimientos se producen cuando la edad del padre es menor de 40

TABLA 8

TEST JI-CUADRADO PARA VARIANTES DE TAMAÑO EN LA BANDA C DE LOS CROMOSOMAS 1, 9 y 16

	POBLACION TOTAL	VARONES	MUJERES
VALOR DEL JI-CUADRADO	12.42	8.4	5.7
GRADOS DE LIBERTAD	4	4	4
PROBABILIDAD	$0.01 < P < 0.02$	$0.05 < P < 0.10$	$0.20 < P < 0.30$

años.

En la Tabla 9 se muestran resumidas las características generales de estos dos grupos de varones.

TABLA 9

EDAD	NUMERO DE INDIVIDUOS	MEDIA DEL NUMERO DE HIJOS	MEDIA DE AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE QUE TUVIERON EL ULTIMO HIJO
< 40 años	57	2.38	2.10
≥ 40 años	28	2.82	11.8

Al aplicar sobre cada uno de estos grupos de varones un test Ji-cuadrado se ha llegado al siguiente resultado: En el grupo de varones menores de 40 años ($\chi^2 = 9.01$) el valor obtenido queda muy próximo al nivel significativo, así pues, se podría decir que existe una relación entre el nivel de banda C y cromosomas 1, 9 y 16 ($P < 0.1$). En el grupo de varones mayores en cambio ($\chi^2 = 2.18$) no existe relación significativa.

A continuación, se han analizado las variables tamaño de banda C y número total de variantes heteromórficas, en relación al sexo de los individuos. De nuevo, hemos aplicado la prueba de Ji-cuadrado para cada uno de estos parámetros y los resultados han sido: Tamaño de banda C - sexo $\chi^2 = 1.499$ y número total de variantes - sexo de los individuos $\chi^2 = 0.31$. Ambos valo-

res indican que no existen diferencias entre varones y mujeres en relación a las variables analizadas.

Estudio del valor heterocromático total (VHT)

Para la obtención del VHT se ha procedido a sumar el valor asignado para la banda C en los cromosomas 1, 9 y 16 de cada individuo.

En el Gráfico 6, se ha representado el VHT para las poblaciones totales, masculina y femenina. Estas distribuciones, según el test de Kolmogorov-Smirnov, proceden de una población normal.

Se ha calculado la media y desviación típica en ambas distribuciones siendo de $\bar{x} = 17.21$ y $SD = 1.38$ en los varones y de $\bar{x} = 17.08$ y $SD = 1.41$ en las mujeres.

La prueba de Ji-cuadrado entre las variables, sexo y VHT dan un resultado $\chi^2 = 3.79$, lo que indica que no existe relación entre ellas.

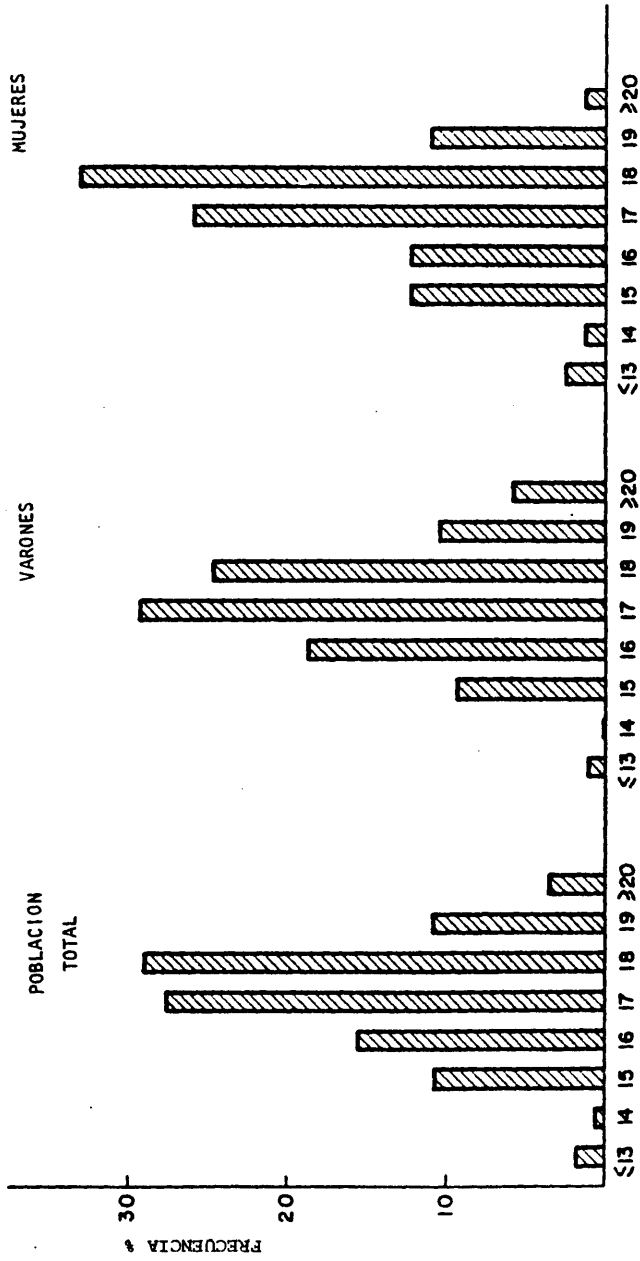
Posteriormente, se ha analizado la razón entre el valor heterocromático total del varón y de la mujer en cada una de las parejas (Ver Tabla 10). La media y desviación típica de la muestra compuesta por 79 parejas fue 1.0145 ± 0.121 . Con este valor muestral, definimos un intervalo de confianza del 95% para la media de la razón del VHT de la población total de matrimonios con descendencia normal, que resulta ser de 0.9877 a 1.04413.

Inversiones de la banda C en los cromosomas 1, 9 y 16

Las variantes heteromórficas de posición, pueden ser inversiones totales o parciales, según que la banda C se sitúe de forma total o parcial sobre los brazos cortos del cromosoma.

En nuestro estudio, para los cromosomas 1 y 9 la frecuencia de inversiones parciales ha sido de 10.8% y la de inversiones totales de 1.2% (Ver

CANTIDAD TOTAL DE HETEROCROMATINA EN LOS CROMOSOMAS 1, 9 Y 16



VALOR HETEROCROMATICO TOTAL
GRAFICO 6

TABLA 10

RELACION DE VALORES DE LA RAZON VHT VARON/VHT MUJER EN CADA PAREJA

NUMERO DE PAREJAS n = 79	RAZON
	$\frac{\text{VHT VARON}}{\text{VHT MUJER}}$
1	1.3333
1	1.2857
2	1.2308
4	1.2000
2	1.1875
3	1.1333
3	1.1250
3	1.1176
1	1.1000
4	1.0625
4	1.0588
4	1.0556
14	1.0000
2	0.9474
8	0.9444
5	0.9412
3	0.8947
7	0.8889
2	0.8824
1	0.8421
3	0.8333
1	0.6316

apartado 322.2).

En el cromosoma 16 no se ha observado ningún tipo de inversión.

Heteromorfismo de la banda C en el cromosoma 18

En la muestra analizada, se ha encontrado un caso (vease Tabla 5) que presenta un marcado heteromorfismo de la banda C que se extiende de la zona centromérica a la zona de los brazos cortos de uno de los cromosomas del par 18 (vease Fig. 11). Estudiada esta variante a nivel familiar se ha observado que los tres hijos de la pareja que pudieron ser analizados, presentaban el mismo heteromorfismo.

322.3 ANALISIS CUANTITATIVO DE LOS HETEROMORFISMOS DE BANDA C EN LOS CROMOSOMAS 1, 9, 16 e Y

Por exigencias del método, el estudio se ha llevado a cabo en una muestra compuesta por 67 varones y 64 mujeres.

Como paso previo a la cuantificación de las regiones heterocromáticas de los cromosomas, ha sido establecido un patrón o modelo de espiralización, que nos permita eliminar el factor contracción, que puede afectar de forma directa a las citadas regiones.

Una vez elaborado este modelo, se ha llevado a cabo un análisis detallado de los datos obtenidos en la medición de las bandas C de los cromosomas 1, 9, 16 e Y, con el fin de obtener una amplia información acerca de las características de la población analizada.

Resultados obtenidos en la elaboración del modelo de espiralización cromosómica

En cromosomas humanos es conocida la existencia de una relación entre tamaño del bloque heterocromático y grado de contracción cromosómica. El

método empleado, como ya se indicó en 222.3 B, trata de eliminar el factor de contracción con el fin de valorar de forma objetiva la longitud de la banda C.

Como criterio para la evaluación de la contracción mitótica se ha seleccionado la longitud del segmento eucromático de los brazos largos del cromosoma 1.

El modelo establece una relación entre longitud de la heterocromatina constitutiva (lh) y longitud de la porción eucromática de los brazos largos (lq-h) del mismo cromosoma.

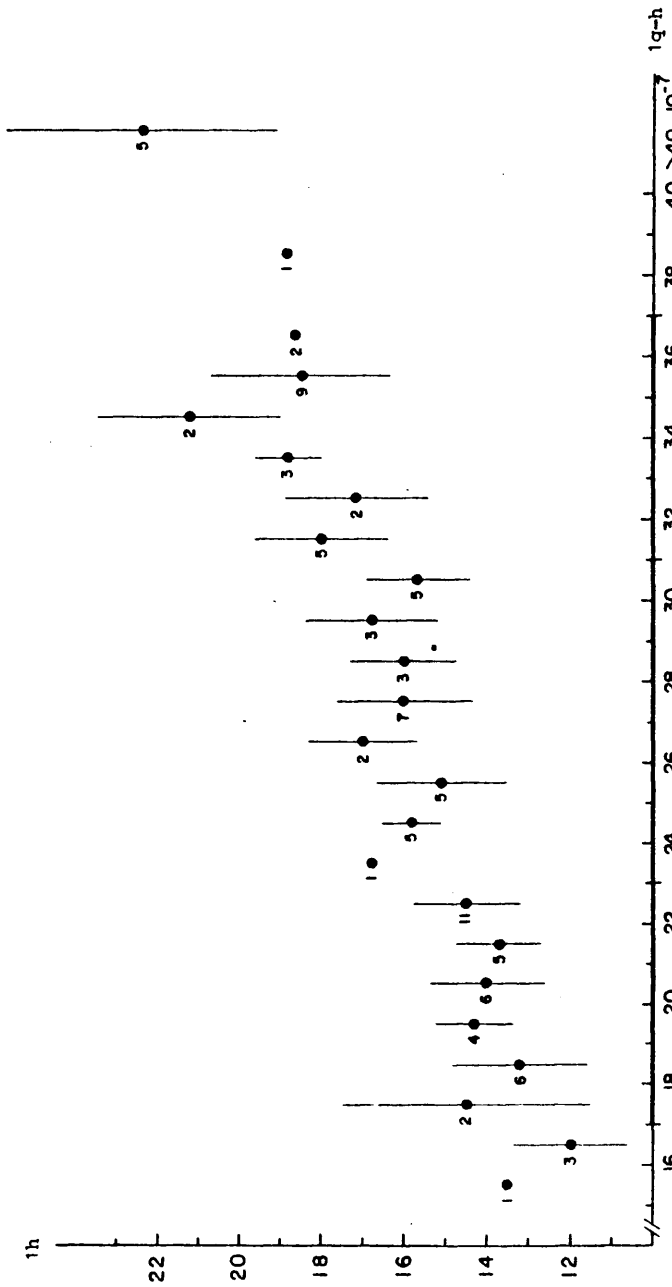
En el Gráfico 7, aparece representada en un diagrama la longitud media y desviación típica de la banda C para cada una de las longitudes del segmento eucromático. Próximo a cada punto, figura el número de cromosomas a partir del cual se ha obtenido la longitud media del bloque heterocromático. La unidad de medida empleada ha sido la décima de micra ($10^{-7}m$).

Del resultado se desprende la existencia de una dependencia lineal entre eucromatina y heterocromatina.

Se han calculado los coeficientes de correlación $r=0.83$ ($P < 0.01$) y de regresión $b=0.33$. Este último nos indica que hay una pendiente de 18 grados es decir existe un movimiento en la escala de eucromatina que va acompañado de otro, en la de heterocromatina, aunque de menor grado.

Se han seleccionado unos intervalos de valores de eucromatina en los que el valor de la heterocromatina, en ordenadas, fuera constante y en los que se encuentran incluidos el 90% de las metafases analizadas.

<u>Intervalos</u>	<u>nº de casos</u>	<u>coef. de regresión</u>	<u>T_{n-2}</u>	<u>P</u>
17 a 23	34	0.16	1.07	> 0.1
23.01 a 30.99	31	0.03	0.25	> 0.4
31 a 37	23	0.22	0.88	> 0.1



LONGITUD MEDIA Y DESVIACION TIPICA DE LA HETEROCROMATINA PARA CADA LONGITUD DE EUCROMATINA EN BRAZOS LARGOS DEL CROMOSOMA 1

GRAFICO 7

El coeficiente de regresión en cada uno de estos intervalos resultó no ser significativo, lo cual indica constancia en el valor heterocromático.

Un análisis de regresión en intervalo de eucromatina de 17 a 37 nos hace ver que el ajuste a una parábola resulta ser mejor que a una recta, siendo los valores del coeficiente de correlación $r=0.81$ y $r=0.75$ respectivamente. Esto indica que a valores heterocromáticos mayores corresponden coeficientes de regresión lineal mayores.

$$\bar{H} = 11.7 + 0.0057 \cdot \bar{E}^2 \quad \text{ecuación de la parábola}$$

$$\bar{H} = 7.6 + 0.31 \cdot \bar{E} \quad \text{ecuación de la recta}$$

A continuación, se analizaron los intervalos de valores eucromáticos antes mencionados desde el punto de vista del valor heterocromático.

Rango (lq-h)	Longitud media de la región heterocromática	Desviación típica
17 a 23	14.06	1.37
23.01 a 30.99	16	1.35
31 a 37	18.64	1.92

En orden a obtener valores de longitud de los segmentos heterocromáticos válidos para el grado medio de contracción seleccionado (que en nuestro estudio queda definido por una longitud lq-h cuyo rango era de 23 a 31), los valores de longitud media de las regiones heterocromáticas obtenidos, deben ser corregidos mediante un factor relativo a la espiralización media.

A la vista de los resultados aparecidos, el criterio a seguir pa-

ra la corrección de espiralización consistirá en aumentar en un 14% los valores de heterocromatina en aquellas metafases en las que el valor 1q-h caiga dentro del primer intervalo, y en no modificar aquellos valores que se incluyan en el segundo, así como en disminuir en un 14% los valores heterocromáticos, cuando el valor para la región 1q-h esté en el tercero.

En definitiva, los valores de longitud de eucromatina pequeños deben ser aumentados en una cantidad menor en valor absoluto que los mayores.

Por último, las metafases con una longitud para la región eucromática (1q-h) menor de 17 o mayor de 37 no se han considerado en este estudio.

Resultados del análisis cuantitativo

Los valores medios y desviación típica de los distintos parámetros analizados en nuestra población quedan recogidos en las Tablas 11, 12 y 13.

Por otro lado, las distribuciones, en longitudes absolutas, de las regiones heterocromáticas de los cromosomas 1, 9 y 16, en la población total en varones y en mujeres quedan representadas en los Gráficos 8 a 13. En ellas se observa que las frecuencias, para la longitud de banda C, son similares en ambos sexos.

El Gráfico 14 muestra la distribución para el cromosoma Y de los varones.

Los resultados obtenidos, tras la aplicación del test de comparación de medias, para las regiones 1qh, 9qh y 16qh, en la población masculina y femenina de nuestro estudio (Ver Tablas 14 y 15), indican que no existen diferencias entre ambas muestras.

Del mismo modo, la comparación de varianzas para los cromosomas 1 y 9 arroja unos valores de $F = 1.26$ y 1.42 , los cuales no permiten afirmar que las varianzas sean diferentes.

TABLA 11

MEDIA Y DESVIACION TIPICA DE LAS LONGITUDES ABSOLUTA Y RELATIVA DE LOS SEGMENTOS DE BANDA C EN LOS CROMOSOMAS 1, 9 y 16

LONGITUD DEL SEGMENTO C	GRUPO	CROMOSOMAS												
		1'		1"		9'		9"		16'		16"		
		$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
LONGITUD ABSOLUTA (μm)	VARONES	12.52 ± 2.33	10.85 ± 1.76	10.7 ± 1.7	8.84 ± 1.33	7.75 ± 1.24	6.9 ± 0.87	MUJERES	12.62 ± 1.92	10.78 ± 1.57	10.5 ± 1.47	8.98 ± 1.08	7.67 ± 1.23	6.87 ± 0.75
LONGITUD RELATIVA (%)	VARONES	21.97 ± 2.84	18.98 ± 2.16	18.71 ± 2.52	15.34 ± 1.7	13.22 ± 1.71	11.76 ± 1.31	MUJERES	22.14 ± 2.6	18.88 ± 2.01	18.03 ± 2.03	15.54 ± 1.6	13.3 ± 1.8	11.84 ± 1.19

TABLA 12

MEDIA Y DESVIACION TIPICA DE LOS INDICES DE HETEROMORFISMO DE LAS BANDAS C DE LOS CROMOSOMAS 1, 9 Y 16

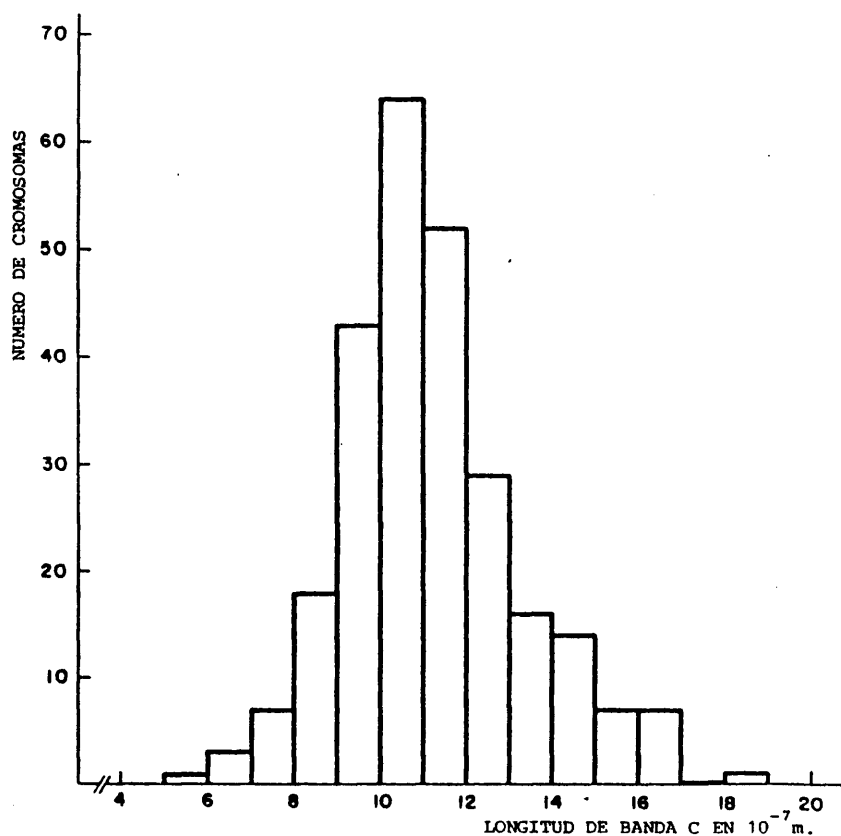
POBLACION	NUMERO DE INDIVIDUOS	$\frac{h_1^-}{h_1^+}$ $\bar{x} \pm SD$	$\frac{h_9^-}{h_9^+}$ $\bar{x} \pm SD$	$\frac{h_{16}^-}{h_{16}^+}$ $\bar{x} \pm SD$
MASCULINA	67	0.88 ± 0.13	0.83 ± 0.13	0.9 ± 0.12
FEMENINA	64	0.86 ± 0.13	0.86 ± 0.12	0.9 ± 0.12
TOTAL	131	0.87 ± 0.13	0.84 ± 0.12	0.9 ± 0.12

TABLA 13

VALORES MEDIOS DE LA LONGITUD DE BANDA C DE LOS CROMOSOMAS 1, 9, 16 e Y EN LAS MUESTRAS ANALIZADAS

LONGITUD	POBLACION	ESTADISTICOS	h_1	h_9	h_{16}	h_y	$\Sigma h_1, h_9, h_{16}$
ABSOLUTA (μm)	MASCULINA	$\bar{x} \pm SD$ CV	11.69 \pm 2.22 19	9.77 \pm 1.79 18.32	7.32 \pm 1.15 15.75	10.92 \pm 1.75	56.94 \pm 6.09
	FEMENINA	$\bar{x} \pm SD$ CV	11.71 \pm 1.98 16.9	9.75 \pm 1.5 15.38	7.28 \pm 1.09 14.97		57.18 \pm 5.18
	TOTAL	$\bar{x} \pm SD$ CV	11.7 \pm 2.1 17.95	9.76 \pm 1.65 16.9	7.3 \pm 1.12 15.34	10.92 \pm 1.75 16.02	57.06 \pm 5.64
RELATIVA %	MASCULINA	$\bar{x} \pm SD$ CV	40.97 \pm 3.75 9.15	34.05 \pm 3.17 9.31	24.98 \pm 2.31 9.25		
	FEMENINA	$\bar{x} \pm SD$ CV	41.01 \pm 3.16 7.71	33.85 \pm 2.71 8	25.14 \pm 2.38 9.47		
	TOTAL	$\bar{x} \pm SD$ CV	40.99 \pm 3.47 8.46	33.95 \pm 2.95 8.69	25.06 \pm 2.34 9.34		

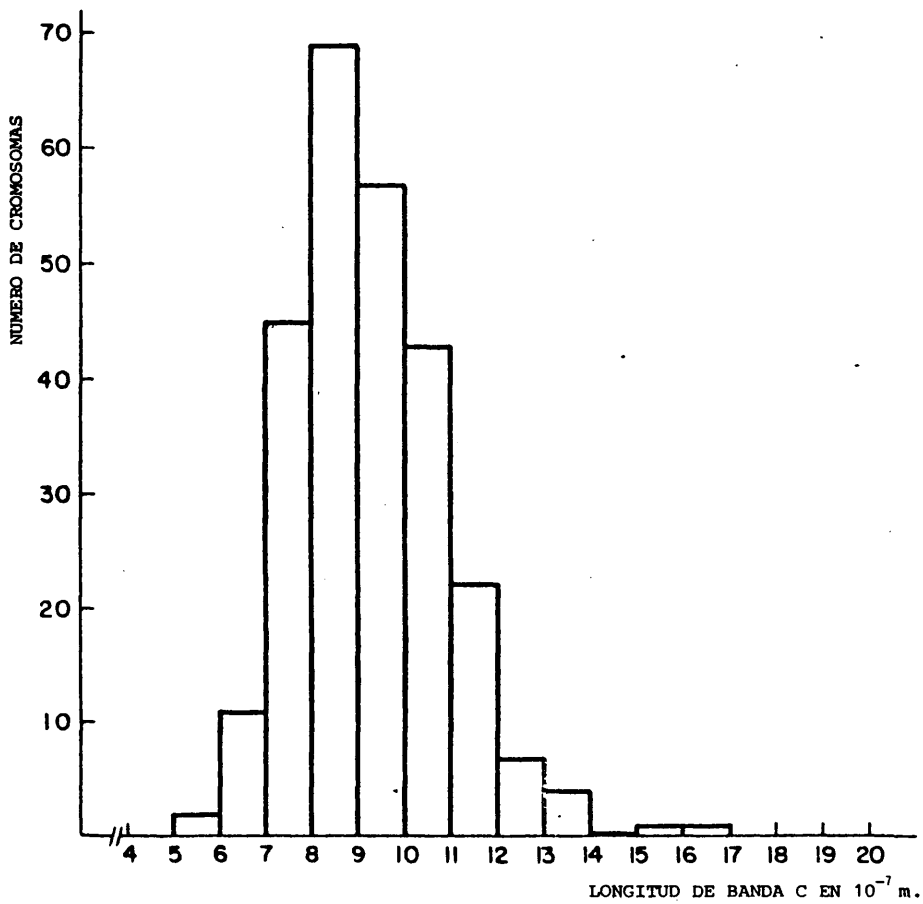
CROMOSOMA 1



DISTRIBUCION DE LA LONGITUD DE BANDA C EN LA POBLACION TOTAL

GRAFICO 8

CROMOSOMA 9



DISTRIBUCION DE LA LONGITUD DE BANDA C EN LA POBLACION TOTAL

GRAFICO 9

CROMOSOMA 16

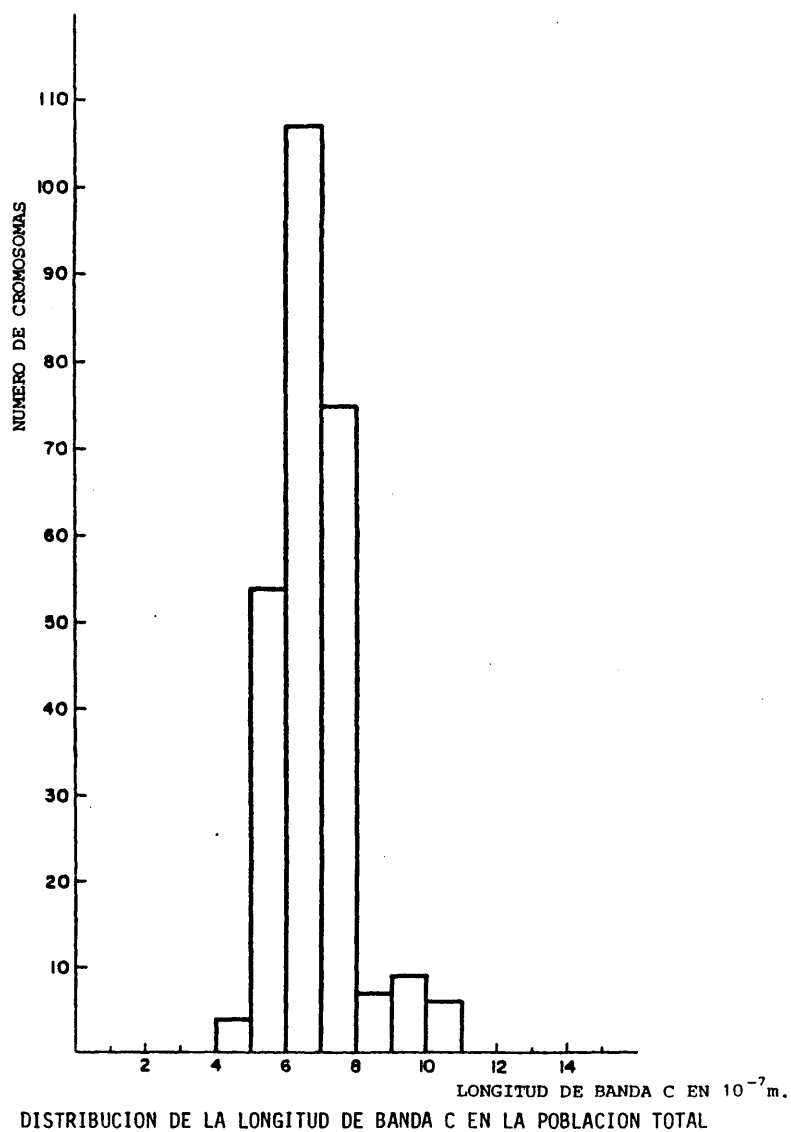
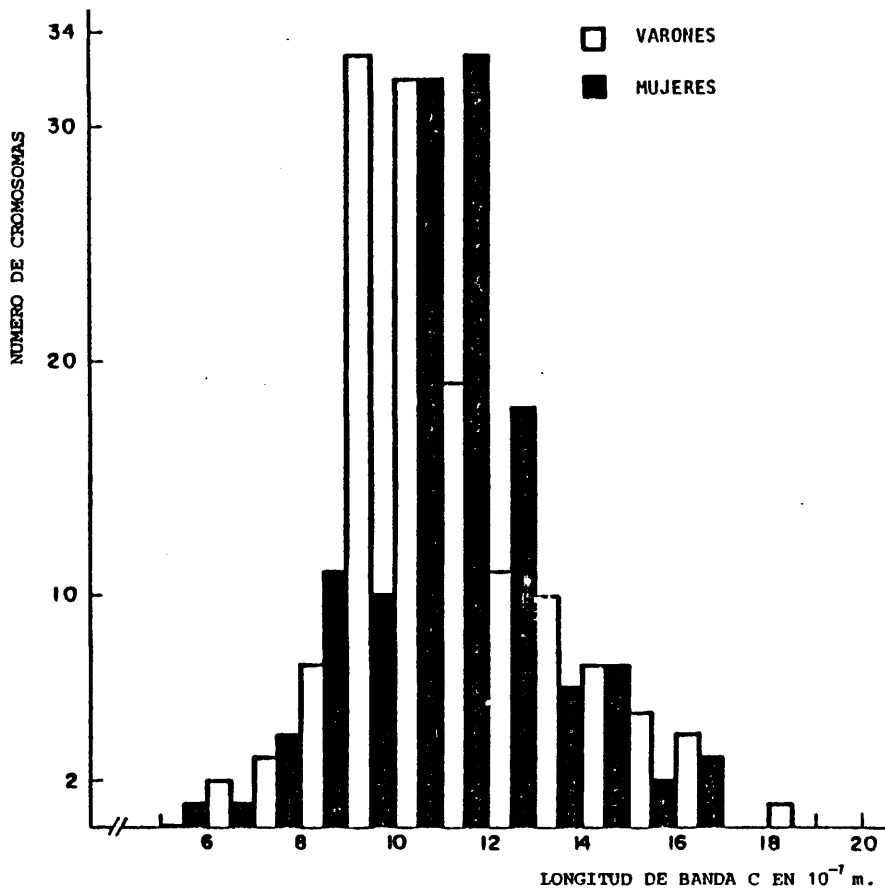


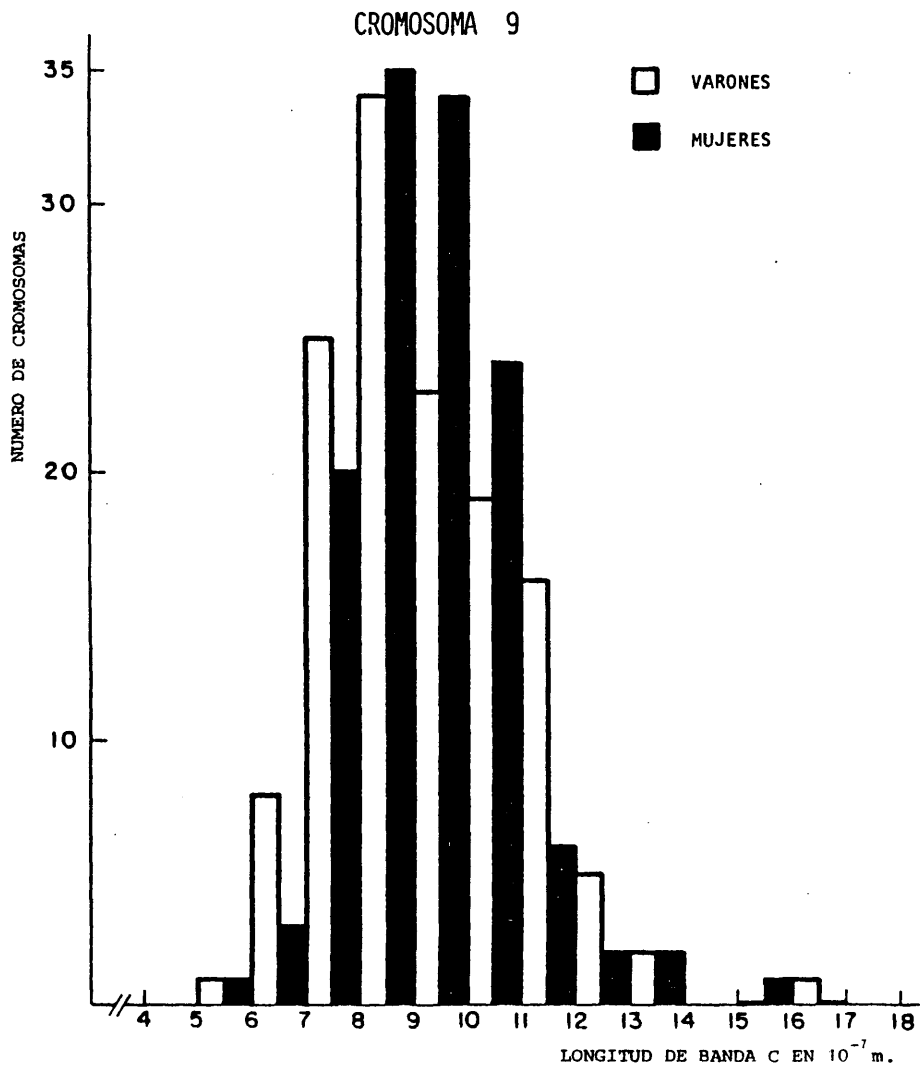
GRAFICO 10

CROMOSOMA 1



DISTRIBUCION DE LA LONGITUD DE BANDA C EN POBLACIONES MASCULINA Y FEMENINA

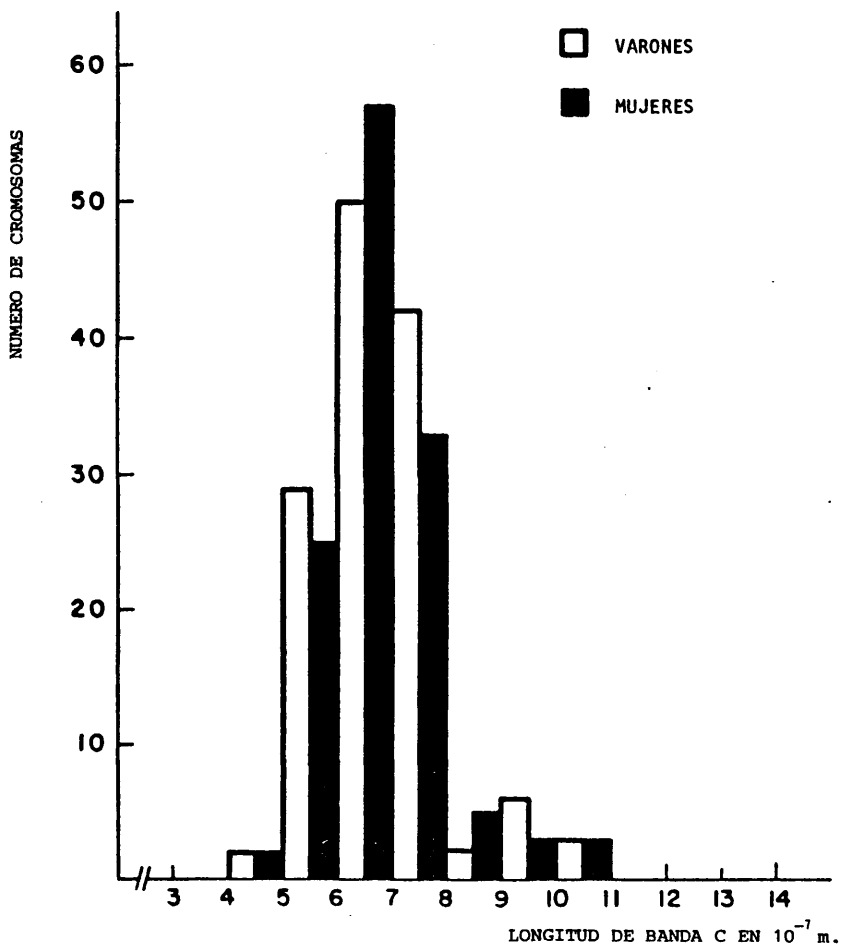
GRAFICO 11



DISTRIBUCION DE LA LONGITUD DE BANDA C EN POBLACIONES MASCULINA Y FEMENINA

GRAFICO 12

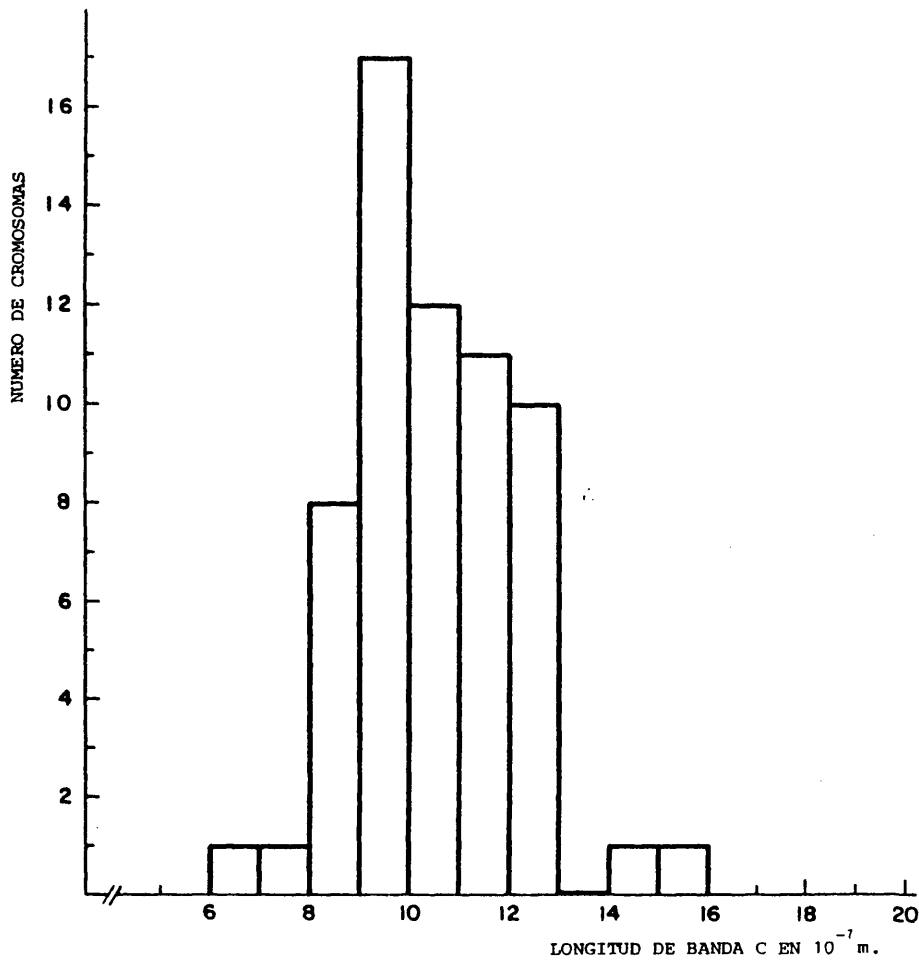
CROMOSOMA 16



DISTRIBUCION DE LA LONGITUD DE BANDA C EN POBLACIONES MASCULINA Y FEMENINA

GRAFICO 13

CROMOSOMA Y



DISTRIBUCION DE LA LONGITUD DE BANDA C

GRAFICO 14

TABLA 14

COMPARACION DE MEDIAS DE BANDA C EN VALORES ABSOLUTOS DE LOS CROMOSOMAS 1, 9, 16 y Σ 1, 9 y 16

ESTADISTICOS	CROMOSOMA 1	CROMOSOMA 9	CROMOSOMA 16	Σ 1, 9 y 16
\bar{x}_{σ}	11.69	9.77	7.32	56.94
\bar{x}_{ϕ}	11.71	9.75	7.28	57.18
s_{σ}	2.22	1.79	1.15	6.09
s_{ϕ}	1.98	1.5	1.09	5.18
t	0.04	0.39	0.43	0.25

TABLA 15

COMPARACION DE MEDIAS DE BANDA C EN VALORES RELATIVOS DE LOS CROMOSOMAS 1, 9 Y 16

ESTADISTICOS	CROMOSOMA 1	CROMOSOMA 9	CROMOSOMA 16
\bar{x}_{σ}	40.97	34.05	24.98
\bar{x}_{φ}	41.01	33.85	25.14
s_{σ}	3.75	3.17	2.31
s_{φ}	3.16	2.71	2.38
t	0.09	0.69	0.71

Por último, hemos tratado de asignar unos límites numéricos a los heteromorfismos de banda C de los cromosomas 1, 9 y 16 (Ver Tabla 16). Para ello hemos empleado el siguiente criterio:

$\bar{x} \pm SD$ a $\bar{x} \pm SD$ valor pequeño y grande

< ó > $\bar{x} \pm 2 SD$ muy pequeño y muy grande

TABLA 16

LIMITES ASIGNADOS A LOS CINCO NIVELES EN LA ESCALA DE EVALUACION DE BANDAS C EN LOS CROMOSOMAS 1, 9, 16 e Y *

CROMOSOMAS	MUY PEQUEÑO	PEQUEÑO	INTERMEDIO	GRANDE	MUY GRANDE
1	< 7.5	7.5 — 9.6	9.7 — 13.8	13.9 — 15.9	> 15.9
9	< 6.4	6.4 — 8.1	8.2 — 11.4	11.5 — 13.06	> 13.06
16	< 5.06	5.06 — 6.1	6.2 — 8.4	8.5 — 9.54	> 9.54
Y	< 7.4	7.5 — 9.1	9.2 — 12.6	12.7 — 14.4	> 14.4

* En unidades de longitud de 10^{-7} m

4.- DISCUSSION

4.- DISCUSION

Existen en la bibliografía numerosos trabajos que analizan los heteromorfismos cromosómicos, sobre todo tratando de valorar su posible relación con determinadas desviaciones fenotípicas o cuadros clínicos. Tales como, infertilidad (Nielsen y col., 1974; Boué y col., 1975; Patil y Lubs 1977; Genest, 1979; Serra y col., 1980), malformaciones, retraso mental y anomalías congénitas (Gardner y col., 1974; Halbrecht y Shabtai, 1976; Lubs, 1977; Funderburk y col., 1978; Tharapel y Summitt, 1978) y cancer (Atkin, 1977; Berger y col., 1979; Shatai y Halbrecht, 1979).

No existen, sin embargo, muchos estudios que intenten reconocer la frecuencia y tipo de dichos heteromorfismos en poblaciones normales (Balicek, 1978; Sofuni y col., 1979; Podugoluikova y col., 1979; Martín-Lucas y col., 1981; Friedrich y col., 1982) y, desde luego, son muy escasas las investigaciones que se hayan realizado a este respecto en poblaciones de características similares a la nuestra, en ocasiones, unidas a análisis comparativos con poblaciones patológicas (Hemming y Burns, 1979; Tsvetkova, 1980; Verlinsky y Pergament, 1981).

Aunque las conclusiones a las que se ha llegado a partir de todos estos trabajos no son unánimes e incluso a veces parecen contradictorias, existe sin embargo entre los autores la opinión generalizada de que, si bien la presencia de una o más variantes "per se" no parece tener efecto directo en el fenotipo del portador, puede de algún modo incrementar el riesgo de no-disyunción y por tanto de anomalías cromosómicas y alteraciones en la descendencia, incluyéndose entre las últimas, mortinatos y abortos de repetición. En esta misma línea, Jacobs y col. (1975) indicaban que aunque no exista una relación estricta entre heteromorfismo cromosómico y efecto fenotípi-

co, sin embargo la presencia de una variante extrema puede influir en la capacidad reproductora de sus portadores, descendiendo su fertilidad y consecuentemente favoreciendo la probabilidad de aparición de niños con anomalías cromosómicas en la descendencia.

Dentro de estas coordenadas, vamos a discutir diferentes aspectos del problema de las variantes cromosómicas, a la luz de los resultados obtenidos en el estudio de nuestra población, integrada, como queda dicho, por parejas con descendencia normal.

En la discusión, por amor a la claridad, seguiremos un orden similar al utilizado en la exposición de los resultados.

4.1 ANALISIS MORFOLOGICO DE LAS VARIANTES HETEROMORFICAS

41.1 HETEROMORFISMO DE LOS CROMOSOMAS DE LOS GRUPOS D (13-15) Y G (21-22)

La alta incidencia de variantes cromosómicas p+ y s+ observada en determinadas poblaciones patológicas en relación a poblaciones control (Bott y col. 1975; Lubs y col. 1977) parece postular una posible relación, en determinados casos, entre heteromorfismo de cromosomas acrocéntricos y efecto fenotípico.

Dada la existencia de numerosos criterios de selección para los heteromorfismos p+ y s+ y también el hecho conocido de que su apariencia se muestra afectada por variables tales como: técnica de tinción empleada y variabilidad racial (Starkman y Shaw, 1967; Lubs y Ruddle, 1971). En nuestro trabajo aunque hacemos referencia a variantes marcadores, al comentar los resultados, únicamente vamos a considerar los heteromorfismos extremos p+ y s+. Así mismo, trataremos de comparar nuestros resultados con aquellos que de forma general han empleado técnicas y criterios de selección similares a los nuestros. Por ello, vamos a ceñirnos de forma casi exclusiva a los datos extraídos en el análisis de dos poblaciones analizadas en nuestro Laboratorio: una población de lactantes malformados (Pérez-Castillo, 1978) y otra, constituida por parejas con abortos de repetición (Del Mazo, 1978).

En nuestra población, los heteromorfismos Dp+ o s+ y Gp+ o s+ han mostrado igual frecuencia 5.21%. Aunque en ambos casos la proporción más elevada corresponde a las variantes Dp+ y Gp+ (Ver Tabla 3).

Por otro lado, hemos observado que no hay diferencias entre sexos en la distribución de los heteromorfismos p+ y s+. Aunque, en algunos casos, el cromosoma portador de la variante sea distinto, en el grupo de los varones y en el de las mujeres (Ver Tabla 4).

En nuestra población masculina, el heteromorfismo Dp+ en todos los

casos implicaba el cromosoma 15. En la femenina y para la misma variante en dos ocasiones, el par cromosómico afectado era así mismo el 15. En este último grupo cabe citar también, la existencia de dos cromosomas Dp+ de los cuales, no pudo realizarse una identificación precisa.

Los heteromorfismos p+ y s+ en los cromosomas del grupo G (21-22) se han distribuido en los varones del modo siguiente: Los cromosomas Gp+ implican al par 22 y los Gs+ al par 21. En las mujeres estas variantes afectan a ambos pares de cromosomas.

Por último, creemos interesante constatar la ausencia en nuestra población de variantes p- y pss para estos cromosomas. Si bien es conocido que, en la población general o no aparecen o su frecuencia suele ser muy baja, alrededor del 0.05% para ambos heteromorfismos.

Si observamos los resultados obtenidos en las poblaciones patológicas anteriormente mencionadas, comprobamos que Del Mazo (1978) encuentra que la frecuencia global para los heteromorfismos Dp+ ó Ds+ y Gp+ ó Gs+ era de 13.3% en ambos casos. Por otro lado observa que las variantes para el cromosoma 15, en su población de parejas con abortos han aparecido únicamente en las mujeres. Así mismo, en relación a los cromosomas del grupo G (21-22), este mismo autor puede ver que mientras la variante 21s+ se distribuye en la misma proporción en ambos sexos, la 22s+ sólo aparece una vez y precisamente en el sexo femenino.

En la población de lactantes malformados, Pérez-Castillo (1978) ha encontrado que la frecuencia de variantes heteromórficas de los cromosomas del grupo D, ha sido de 6.45% limitándose dicho heteromorfismo al cromosoma 15 (p+) que aparece asociado a anomalías cromosómicas en dos ocasiones. Estudiados los padres de ambos "propositus" pudo determinar que en un caso, tanto el padre como la madre eran portadores de la variante 15p+, por lo que re

sultó imposible saber quien la había transmitido; en el segundo caso, el padre era el transmisor del cromosoma heteromorfo. Sin embargo, comprobó que el error meiótico, que dió lugar a la alteración cromosómica del niño, se había producido en la madre, en la cual era manifiesto un marcado polimorfismo del tipo 22p+s+, que también había transmitido al hijo. En esta población, en el grupo de lactantes con anomalía cromosómica, por otra parte, se observa que la frecuencia de variantes Gp+ o s+ es superior (12.9%) a la obtenida en nuestro estudio. En relación al heteromorfismo del cromosoma 22, cabe comentar que Pérez-Castillo (1978), al analizar tres parejas de los cuatro lactantes en los que apareció la variante, observó que siempre fué la madre la portadora del heteromorfismo y en dos ocasiones pudo comprobar que la anomalía cromosómica era de origen materno.

Comparando estos resultados con los obtenidos en nuestra población parece deducirse que los heteromorfismos de los cromosomas acrocéntricos, en general, pueden favorecer el fenómeno de no disyunción, incrementando así el riesgo de aneuploidías, tal vez debido al hecho de que en las regiones Gp₁₂ y Dp₁₂ se encuentran localizados los genes que codifican para el RNA ribosómico (Goodpasture y col., 1976), o bien porque estas variantes, especialmente la s+, muestran una tendencia muy fuerte a asociarse pudiéndose originar una no disyunción, como resultado de esta persistente asociación (Zankl y Zang, 1974).

Por otro lado, los resultados obtenidos en esas poblaciones patológicas, parecen apoyar la idea de que las posibles consecuencias negativas de las variantes 15p+ y 22s+ pueden estar condicionadas por la circunstancia de que sea el portador el varón o la mujer. Sin embargo, como apuntan Funderburk y col. (1979), los resultados obtenidos en nuestra población, al estar presentes ambos heteromorfismos tanto en los varones como en las mujeres, no

vienen a confirmar esta afirmación. No obstante, es posible que una variante extrema pueda influir en la capacidad reproductora de sus portadores, como ya observaron Jacobs y col. (1975).

41.2 HETEROMORFISMO E INVERSION PERICENTRICA DEL CROMOSOMA Y

Es un hecho generalmente aceptado, la existencia de una longitud variable en el cromosoma Y humano. En un principio (Wennström y De la Chapelle 1963; Bobrow y col., 1971) se consideró, que esta variabilidad era debida principalmente al segmento fluorescente (banda Yq_{12}) del brazo largo, mientras que el segmento (Yq_{11}) no fluorescente permanecía relativamente estable. Sin embargo, trabajos posteriores han demostrado, que la longitud del cromosoma Y, depende tanto de un segmento como del otro (Schneidl, 1971; Soudek y col., 1973; Brøgger y col., 1977; Verma y col., 1978; Beltran y col., 1979).

Por otro lado se ha podido comprobar que hay variación interracional (Cohen y col., 1966) e intrarracial (Valls, 1968 a,b) en la longitud del cromosoma Y. Del mismo modo, parece ser que en Europa existe un gradiente norte-sur para esa longitud, de forma que los varones de origen mediterráneo tienen un cromosoma Y más largo que los de origen nórdico (Lubs y Patil, 1975). Por este motivo en el presente estudio, para poder establecer la frecuencia de heteromorfismos del cromosoma Y, hemos referido nuestros resultados a los obtenidos en el estudio de una muestra de población española, constituida por neonatos fenotípicamente normales (Martín-Lucas y col., 1981).

En esta población de neonatos, la incidencia de la variante $Yq+$ ($Y/F \geq 1.09$) e $Yq-$ ($Y/F < 0.70$) era del 1.53% en ambos casos. En nuestra población para los mismos heteromorfismos, la frecuencia ha sido de 0 y 1.98% respectivamente. Un dato a constatar en nuestros resultados, es que sólo el 0.99% de los varones tenían un cromosoma Y cuyo índice Y/F era ≥ 1 , mientras

que entre los neonatos normales el valor encontrado para el cromosoma Y de igual longitud ha sido de 10.76%. En relación a este último dato, la diferencia de porcentajes observada en las citadas poblaciones parece indicar, que al seleccionar a nuestros varones en el sentido de no presentar en su descendencia malformados ni abortos, hemos eliminado de la población de hecho a los individuos cuyo valor para la longitud del cromosoma Y era elevado.

Por otro lado, al realizar un test de comparación de medias de ambas distribuciones, estas resultaron ser diferentes estadísticamente ($t=3.18$ $P < 0.01$, 30 grados de libertad). En este caso, nuestros varones presentaban unos valores para la razón Y/F más bajos que los de la población de recién nacidos.

Los resultados obtenidos al comparar ambas poblaciones nos inducen a pensar que el cromosoma Y de tamaño grande, puede en cierto modo suponer un riesgo para la descendencia.

En esta línea, muchas observaciones en la última década, parecen indicar una estrecha asociación entre la presencia de Yq+ en la familia y riesgo de abortos espontáneos (Kaosaar y Mikelsaar, 1973; Papp y col., 1974; Partil y Lubs, 1977; Nielsen, 1978; Genest, 1979; Diklic y col., 1981).

En el estudio comparativo, llevado a cabo entre nuestros resultados y los valores obtenidos por otros autores en poblaciones con abortos (Tabla 17), hacemos referencia a valores de índice Y/F y no a heteromorfismo Yq+ o Yq-, ya que como citamos anteriormente, los valores asignados a estas variantes pueden ser diferentes según el origen de los individuos. En la citada Tabla, puede verse cómo la frecuencia encontrada en nuestra población para el valor de índice Y/F igual o mayor que 1, se sitúa muy por debajo de los valores hallados para las otras poblaciones.

Estos datos parecen corroborar el hecho de que el incremento en la

TABLA 17

	PAREJAS CON ABORTOS ESPONTANEOS (Del Mazo, 1978)		PAREJAS CON ABORTOS ESPONTANEOS (Genest, 1979)		PAREJAS CON DEFECTO EN LA REPRODUCCION (ABORTOS Y MUERTES NEONATALES) (Diklic y col., 1981)		PRESENTE ESTUDIO	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0.70 < Y/F < 1.00	26	86.6	39	76.5	76	75.24	97	96.03
Y/F ≥ 1.00	3	10	10	19.6	19	18.8	1	0.99
Y/F < 0.70	1	3.3			5	4.95	2	1.98
Yqs			1	1.9				
YY			1	1.9				
inv (Y)					1	0.99	1	0.99
	30		51		101		101	

longitud del cromosoma Y, podría, en determinados casos, condicionar la aparición de malformaciones o abortos entre la descendencia.

En este contexto y tratando de analizar con más detalle la posible relación cromosoma Y grande mayor riesgo de abortos, hemos ampliado, por así decirlo, los límites de nuestra población estudiando la relación abortos/embarazos entre los padres de los varones de nuestro colectivo atendiendo a la longitud del cromosoma Y. Para ello, hemos distribuido la población en dos grupos, en uno, aquellas fratrías en las que el valor del índice Y/F está comprendido entre 0.70 y 0.99 y en otro, el grupo con un valor para el rango $Y/F \geq 1$. La frecuencia de abortos observada en las generaciones del primer colectivo fué de 6.45% y en las del segundo de 0%.

Al establecer un análisis comparativo entre los datos obtenidos en nuestra población para este parámetro, con los hallados por otros investigadores (Ver Tabla 18) se comprueba que nuestras frecuencias se sitúan muy por debajo de las obtenidas por el resto de los autores (Patil y Lubs, 1977; Nielsen, 1978). El resultado de aplicar un test de comparación de proporciones mostró que nuestro porcentaje es menor que el de Nielsen ($t=4.1$).

Una posible explicación a estos datos podría ser que exista un componente, además del factor longitud del cromosoma Y, que actúe de forma negativa sobre la descendencia, y que debido a los criterios de selección de la muestra seguidos en este estudio, no estuviera presente en nuestra población masculina.

Por otro lado, es conocido el hecho, de que una cantidad incrementada de ADN repetitivo, puede ser responsable de un riesgo en la reproducción en un modo que aún permanece poco claro. La hipótesis, de que el citado riesgo es a través de favorecer una eventual integración de ADN viral y no únicamente, por la cantidad de secuencias repetidas, podría justificar, porqué cro

TABLA 18

FRECUENCIA DE ABORTOS RESPECTO AL NUMERO TOTAL DE EMBARAZOS

	EN MADRES DE VARONES Indice: $0.70 < Y/F < 1$	EN MADRES DE VARONES Indice: $Y/F > 1$
PATIL Y LUBS (1977)	16 %	33 %
NIELSEN (1978)	13 %	22 %
FRATRIAS DE LOS VARONES DEL PRESENTE ESTUDIO	6.45 %	0 %

mosomas Y morfológicamente similares en longitud no se presentan de igual modo asociados con problemas en la reproducción. Este dato, explicaría las observaciones de Genest (1979), quien al comparar 2 líneas familiares, en las que los varones presentaban un cromosoma Y de la misma longitud, ambos de tamaño grande, comprueba que en una de las líneas había más mujeres propensas al aborto que en la otra.

Para finalizar, podría suceder, a la vista de la baja incidencia de heteromorfismos $Yq+$ e $Yq-$ en nuestra población masculina, que tanto un incremento como una disminución en la longitud del cromosoma Y, fuera una causa, aunque no la única, de alteraciones en la progenie.

Inversión pericéntrica del cromosoma Y.

Esta alteración estructural, se ha hecho patente en pacientes con anomalías así como en individuos fenotípicamente sanos, aunque su incidencia en la población general parece ser muy baja (1-2%). En nuestra muestra, esta inversión se ha encontrado con una frecuencia del 0.99%, estando muy próximo al valor hallado para la misma, en una población constituida por parejas con abortos (Dicklic, 1981).

Según la opinión de algunos autores (Jacobs y Ross, 1966; Soudek y col., 1968; Sparkes y col., 1970) la inversión del Y, puede aumentar en los portadores, el riesgo de aneuploidías en la progenie. Otros, por el contrario, consideran que no existe relación entre la citada alteración y efectos genéticos en el portador o en su descendencia (Nielsen y col., 1974; Walzer y col., 1977). Estos últimos autores, analizan a tres padres de niños portadores de la inversión y comprueban que no habfan tenido problemas en la reproducción. Este dato, junto con el hecho de que en nuestro caso, el varón portador de la alteración, está integrado en un conjunto de parejas con des-

cendencia clínicamente sana, nos hace suponer que la inversión pericéntrica del cromosoma Y, no cursa con un riesgo de no-disyunción mayor del esperado.

41.3 FRAGILIDAD DE LOS CROMOSOMAS 16 Y 17

La distribución de roturas cromosómicas espontáneas es ciertamente no al azar (Mattei y col. 1979). Así mismo la ocurrencia del FRA 16 (q21 q22) parece no ser dependiente de las condiciones de cultivo.

En nuestra población, el cromosoma FRA 16(q21q22) se ha encontrado únicamente en heterocigosis con una incidencia de 0.95%.

El hecho de presentarse, este cromosoma frágil, en individuos normales, hizo suponer que no tenía efectos negativos en su portador, aunque algunos autores indican que esta alteración puede incrementar el riesgo de anomalías cromosómicas en la descendencia (Avirachan y col., 1973; Cote y col., 1978; Sørensen y col., 1979) y también en algunos casos ha sido relacionado con la aparición de abortos (Sele y col., 1979; Turleau y col., 1979).

En este sentido, se han planteado dos hipótesis como posible causa de la fragilidad de determinadas regiones cromosómicas. Una la estructura intrínseca particular del lugar frágil y la otra que estos sean lugares de modificación o integración de ADN viral (Sutherland, 1979a). Esta segunda posibilidad es apoyada por Shabtay y col. (1980).

El hecho de que exista una variedad en la expresión fenotípica asociada a estos lugares frágiles, parece indicar que no tienen un efecto específico en su portador. Si bien nosotros, junto con Shabtay y col. (1980) somos de la opinión que si realmente es aceptada la hipótesis de una participación viral en dicha fragilidad, en este caso deben tenerse en cuenta factores tales como la susceptibilidad genética o los mecanismos de autodefensa antes de valorar los posibles riesgos de la anomalía citogenética propiamente

dicha.

Por último, en este apartado hacemos mención a la variante 17ph. En contra de la opinión de Sutherland (1979 a,b) este heteromorfismo debe ser incluido en la lista de los "lugares frágiles", como indican Shabtai y col. (1982). En efecto, según estos autores, esta variante morfológica cumple todos los requisitos para poder definirla como "lugar frágil". Si bien la expresión de esta fragilidad puede estar influenciada por la situación clínica del individuo al igual que por la calidad de la metafase.

La incidencia del heteromorfismo 17ph en la población general es muy baja. En nuestro estudio se ha presentado con una frecuencia de 0.47%.

Consultando la bibliografía se observa que esta variante ha sido descrita en individuos muy dispares. Así, en personas normales (Sandstrom y Jenkins, 1973/74), en población penal femenina (Martín-Lucas, 1978), en pacientes examinados por diferentes motivos (Shabtai y col. 1980/82), e incluso, en una ocasión se ha descrito en forma homocigótica (Berg y col., 1969). De estos datos, parece concluirse que el citado heteromorfismo, no se muestra asociado de forma específica a unas determinadas características fenotípicas del individuo.

4.2 ANALISIS CUALITATIVO DE LOS HETEROMORFISMOS DE BANDAS C EN LOS CROMOSOMAS 1, 9 y 16

En la literatura, encontramos algunos autores (Heming y col., 1979; Lopotegui, 1980; Tsvetkova, 1980; Verlinsky y col., 1981) que analizando parejas con problemas en la progenie, han observado una frecuencia elevada de ciertos heteromorfismos entre los individuos de esas poblaciones, lo cual parece sugerir, que al menos ciertas variantes cromosómicas pueden desempeñar un papel importante en la reproducción.

Algunos de estos trabajos muestran también que la influencia ejercida por determinados heteromorfismos depende del sexo del portador. Por consiguiente, el comportamiento de las variantes en relación a la descendencia sería diferente según que las mismas se presentaran en el padre o la madre.

Nuestro estudio pretende analizar, de una forma dinámica, el comportamiento de esos heteromorfismos cromosómicos dentro de una población constituida -como se estableció en el apartado 2.1- por parejas fenotípicamente normales y con hijos clínicamente sanos.

Aunque la información bibliográfica de que disponemos en la actualidad es relativamente importante, sigue discutiéndose, sin embargo, el significado de esas variantes morfológicas de los cromosomas debiéndose ello en gran medida, a la imposibilidad de realizar una comparación entre datos obtenidos en diferentes laboratorios. La causa radica en que hasta el momento no ha sido establecido un criterio de valoración, universalmente aceptado, para la selección de las variantes cromosómicas. Jacobs en 1977, llama la atención sobre este hecho y propone como método más objetivo la valoración cuantitativa de los citados heteromorfismos.

Siguiendo esta recomendación, el presente trabajo, ha sido lleva-

do a cabo mediante una valoración cuantitativa, que discutiremos más adelante. No obstante, hemos considerado interesante realizar de forma simultánea un análisis de tipo cualitativo. La razón que nos ha impulsado a ello, ha sido el disponer en nuestro Laboratorio, de los resultados (facilitados por los mismos autores, Martín Lucas y col., 1981 y Pérez-Castillo y col., 1981) del análisis cualitativo de dos poblaciones, una general constituida por neonatos normales y la otra compuesta por parejas con hijos afectados del síndrome de Down. En ambos estudios y en el presente trabajo, las variantes cromosómicas, se han seleccionado siguiendo el mismo criterio.

El planteamiento que nos hemos propuesto para la evaluación de los heteromorfismos ha sido, en primer lugar analizar las características de nuestra población en su conjunto y, en segundo término, considerar de forma separada, cada uno de los colectivos que integran la misma. Para lo cual hemos desglosado la población global en sus dos componentes, varones y mujeres.

En cada uno de los grupos hemos analizado en primer término la incidencia y distribución de las variantes cromosómicas como entes aislados y, posteriormente, hemos considerado los citados heteromorfismos en su conjunto en el cariotipo del individuo.

El primer resultado que llama nuestra atención a nivel de población global es el hecho de que, como ya indicamos en el apartado 322.2, la proporción de cromosomas 1qh- y 9qh+ sea más elevada que lo que cabría esperar al azar. Este dato puede tener su origen en dos hipótesis diferentes, a) que en la población general española se de este mismo fenómeno y/o b) que sea una característica de nuestra población debido a su selección.

Estos dos aspectos se discutirán ampliamente a lo largo de este capítulo.

En relación a otros parámetros hemos observado que la distribución de los distintos niveles de banda C en los cromosomas 1, 9 y 16 se ajustan a una normal. Este dato podría interpretarse como una característica de nuestra población.

Así mismo, en cuanto a la frecuencia de variantes extremas, no se han hallado diferencias entre las poblaciones masculina y femenina. Si bien cabe citar que para el cromosoma 9qh+, los varones presentan una proporción más elevada que las mujeres, aunque no estadísticamente significativa. Este último dato puede ser interpretado como que la proyección de un heteromorfismo en la descendencia está en cierto modo en relación con el sexo del portador, ya que como hemos visto, en nuestros varones, la frecuencia de variantes extremas, de banda C grande, es ligeramente superior a la de las mujeres, excepto para el cromosoma 16, y este hecho no ha supuesto alteración alguna en su reproducción. Esto nos lleva a suponer que, en la población masculina, para tratar de conocer la posible repercusión de los heteromorfismos sobre la descendencia, no deben únicamente considerarse, las variantes extremas de forma aislada, ya que una frecuencia elevada, por sí sola, no parece implicar riesgo en el portador.

Otro punto a considerar en nuestros resultados es la diferencia sexual encontrada en nuestra población en relación a la existencia o no de asociación entre las variables tamaño de banda C y cromosomas 1, 9 y 16.

Tratando de averiguar cuál puede ser la causa de estas divergencias y puesto que en relación a la frecuencia de heteromorfismos individuales no se han observado diferencias significativas entre los dos grupos de varones (Ver apartado 322.2), hemos creído de interés ampliar el estudio a los padres de ambos colectivos de varones, con el fin de analizar si entre las fratrias de estos, existen diferencias significativas en el número de abortos, es de-

cir, si un grupo puede proceder de familias de alto riesgo y el otro no. Como el resultado de este estudio ha mostrado que la proporción de abortos habidos en las fratrias de ambos colectivos de varones es similar, sólo nos resta suponer que la existencia de una relación entre variantes de tamaño de banda C y cromosomas, observada en la población masculina, no debe ser considerado como un dato que suponga un elemento negativo para la descendencia.

Por otro lado, el que para esta medida de asociación exista diferente comportamiento entre varones y mujeres, ya que en estas últimas la distribución es al azar, nos hace pensar que en la población femenina el hecho de aparecer una variante con una frecuencia superior o inferior a la esperada, debe ser un factor a tener en cuenta en relación a su descendencia. Este dato, parece apoyar la hipótesis, de que la repercusión que sobre la proge- nie puede tener el que una variante extrema se presente con una frecuencia elevada en la población depende en gran medida del sexo del portador.

Por último, hemos analizado nuestras poblaciones masculina y femenina en relación a los parámetros: número total de variantes (NTV) y valor heterocromático total (VHT). Entendemos en este último caso, que la suma de las regiones heterocromáticas de los cromosomas 1, 9 y 16, si bien no constituyen toda la heterocromatina del individuo, si representan su mayor parte.

El estudio del VHT lo hemos considerado de interés ya que como postulan Matsuura y col. (1978), es posible que haya una cantidad total de material de banda C "óptima" y que cuando este total sea mayor o menor que el citado rango óptimo, de lugar a la aparición de alteraciones clínicas.

El resultado del análisis de estos dos parámetros en nuestra población ha mostrado, que para los mismos no hay diferencias entre varones y mujeres.

A continuación, centraremos nuestra atención en el estudio compa-

rativo de nuestra población, con la general española y la de padres con hijos síndrome de Down, anteriormente citadas (Tablas 19 y 20).

El primer dato que llama nuestra atención a nivel de poblaciones totales es la elevada frecuencia de cromosomas 1qh- en relación al resto de las variantes y también que los valores más bajos para el citado heteromorfismo concurren en nuestra población. El test de comparación de proporciones Z, aplicado a nuestra muestra con cada una de las mencionadas arriba, ha mostrado que en ambos casos existen diferencias significativas para el cromosoma 1qh- ($z=2.182$ y $z=2.204$). Posteriormente, cuando desglosamos las poblaciones totales en sus componentes varones y mujeres y realizamos un test de comparación de medias para el cromosoma 1, los resultados muestran que las diferencias significativas se mantienen únicamente en la población femenina, siendo la proporción del heteromorfismo 1qh-, mayor y diferente ($0.01 < P < 0.05$), en las mujeres de la población normal y en las madres con hijos Down. Por otro lado, el resultado de aplicar el test de comparación de proporciones entre las citadas muestras fue de $z=2.077$ y $z=1.965$ respectivamente.

A la vista de todos estos datos, parece concluirse que la variante 1qh- asociada a la acción del resto del genoma o a otras causas, puede constituir un riesgo para la descendencia, aunque no de forma específica para la trisomía 21, como ya indicaron Pérez-Castillo y col. (1981). Y que este riesgo pudiera verse agravado cuando fuera portadora la mujer. Por otro lado, habida cuenta de la frecuencia relativamente alta de dicho heteromorfismo en nuestra población podría pensarse que subyace en todos estos colectivos un rasgo o componente de tipo racial, como opinan Martín-Lucas y col. (1981). En este contexto, Matsuura y col. (1978), encuentran que la banda C heteromórfica del cromosoma 1, es significativamente más grande en orientales, en su mayoría japoneses, que en caucasoides.

TABLA 19

FRECUENCIA CROMOSOMICA DE HETEROMORFISMOS DE BANDAS C EN LOS CROMOSOMAS 1, 9 Y 16 EN DIFERENTES POBLACIONES ESPAÑOLAS

	NUMERO INDIVIDUOS	1qh-	1qh+	9qh-	9qh+	16qh-	16qh+
NEONATOS FENOTIPICAMENTE SANOS Martín-Lucas y col. (1981)	112	35.26	4.91	22.32	8.48	20.53	6.25
PAREJAS CON HIJOS DOWN Pérez-Castillo y col. (1981)	90	35.55	2.77	22.22	10	23.33	9.44
PRESENTE ESTUDIO	166	26.20	4.81	18.67	10.48	20.48	8.73

TABLA 20

FRECUENCIA CROMOSOMICA DE HETEROMORFISMOS DE BANDAS C EN LOS CROMOSOMAS 1, 9 y 16 EN DIFERENTES POBLACIONES ESPAÑOLAS

	1qh-	1qh+	9qh-	9qh+	16qh-	16qh+
VARONES	NEONATOS FENOTIPICAMENTE SANOS Martín-Lucas y col. (1981)					
	32.30	3.84	22.30	10	18.46	5.38
	PAREJAS CON HIJOS DOWN Pérez-Castillo y col. (1981)					
	33.33	4.44	23.33	7.77	24.44	11.11
	PRESENTE ESTUDIO					
	26.47	5.88	17.64	12.94	20	8.23
MUJERES	NEONATOS FENOTIPICAMENTE SANOS Martín-Lucas y col. (1981)					
	39.36	6.38	22.34	6.38	23.40	7.44
	PAREJAS CON HIJOS DOWN Pérez-Castillo y col. (1981)					
	37.77	1.11	21.11	12.22	22.22	7.77
	PRESENTE ESTUDIO					
	25.92	3.70	19.75	8.64	20.98	9.25

A continuación hemos analizado la incidencia y distribución de la variante 9qh+ en las tres poblaciones mencionadas.

En relación al cromosoma 9 se ha podido observar que su región heterocromática es la más variable en tamaño y posición (Jacobs, 1977) y que parece existir una variación racial para la citada región. Matsuura y col. (1978) han encontrado que la región de banda C del cromosoma 9 es significativamente más grande en caucásicos y más pequeña en orientales (en su mayoría Japoneses). Por otro lado, han sido varios los autores que han observado una conexión entre el heteromorfismo 9qh+ y mayor riesgo de abortos en la descendencia (Holbek y col., 1974; Boué y col., 1975; Ford, 1977) o bien que han encontrado mayor frecuencia de la citada variante en padres de pacientes con anomalías cromosómicas, que en la población normal (Nielsen y col., 1974).

En el estudio comparativo realizado entre nuestra población, la general y la de padres con hijos Down con referencia al heteromorfismo 9qh+, cabe citar que no se han encontrado diferencias significativas de frecuencia en las poblaciones globales ni entre varones y mujeres por separado, si bien creemos de interés mencionar que tanto en la población general como en la nuestra los varones presentan una proporción ligeramente superior de cromosomas 9qh+ que las mujeres, mientras que en la muestra de parejas con hijos Down son las madres (y no los padres) las que tienen mayor frecuencia del citado heteromorfismo. Estos resultados concuerdan con los hallados por Tsvetkova (1980), cuando analizando una población constituida por parejas con abortos observa que las mujeres presentan una proporción elevada de la variante 9qh+ en relación a los varones. Este dato indica que para evaluar la importancia de los heteromorfismos cromosómicos en la descendencia se hace necesario conocer no sólo la frecuencia global de una variante cromosómica determinada, sino también su distribución en los diferentes individuos que constituyen la citada población.

En relación al cromosoma 9qh+, el resultado que se desprende de nuestro estudio está en línea con la impresión comúnmente expuesta por los autores en el sentido de que la presencia de la citada variante, puede suponer la aparición de alteraciones en la descendencia, cuando es la mujer la portadora.

Otro aspecto que queremos destacar en el estudio comparativo entre nuestra población y la constituida por parejas con hijos trisómicos 21, se refiere a la existencia o no de asociación entre las variantes de tamaño de banda C y los cromosomas 1, 9 y 16.

Como ya indicamos anteriormente, en nuestro trabajo se ha observado que únicamente en los varones se hace patente una relación entre las citadas variables. Esta asociación se hace también evidente en la población de parejas con hijos Down, aunque en este caso, son las mujeres las que muestran un reparto no al azar ($0.01 < P < 0.05$) de los citados heteromorfismos. En este punto cabe comentar que las variantes de banda C que han hecho positiva esta relación en ambas poblaciones han sido principalmente los cromosomas 1qh- y 9qh+. De estos resultados se desprende que existen diferencias sexuales de comportamiento en relación a este parámetro y también que esta asociación observada entre las citadas variables no implica efectos negativos en la reproducción, cuando los individuos que la muestran son los varones.

A continuación, como ya quedó indicado al comienzo de este apartado, además de analizar la incidencia y distribución de los heteromorfismos cromosómicos de los cromosomas 1, 9 y 16, hemos tratado de valorar de forma conjunta en el cariotipo del individuo los parámetros número total de variantes (NTV) y valor heterocromático total (VHT), para lo cual hemos establecido una comparación entre nuestros resultados y los obtenidos en las poblaciones general y de parejas con hijos Down.

De nuevo hemos desglosado cada una de las muestras en sus dos componentes, varones y mujeres. El resultado de comparar el valor medio para el NTV en las mujeres de las 3 poblaciones analizadas ha mostrado que no hay diferencias entre las mismas para el citado parámetro. De otro lado, tampoco para el NTV si bien cabe señalar que la frecuencia de individuos con tres o más variantes cromosómicas en su cariotipo es mayor y diferente ($0.01 < P < 0.05$) en los varones con hijos Down.

Así mismo, al comparar el valor medio para el VHT, en los mismos grupos de mujeres y varones se ha observado que aunque entre las poblaciones femeninas no aparece ninguna diferencia, no ocurre lo mismo entre la población masculina ya que ha podido verse que existen diferencias $z=2.07$ ($0.01 < P < 0.05$) en el sentido de que entre los varones con hijos Down, se observa una mayor frecuencia de individuos con valor bajo para el VHT.

Los datos obtenidos en la valoración de los heteromorfismos para los cromosomas 1, 9 y 16 en la población femenina y masculina por separado, parecen indicar que en la primera, la simple presencia de alguna de estas variantes cromosómicas puede suponer un riesgo de alteraciones en la descendencia, debida a fallos en la dinámica celular y más específicamente en el desarrollo de la meiosis que den lugar a gametos cromosómicamente desequilibrados (Ford y Lester, 1978).

Entre los varones, en cambio, la posible influencia de los heteromorfismos cromosómicos sobre la progenie no parece deberse tanto a la presencia de una variante extrema aislada, como al conjunto de las características que reúne el individuo en su cariotipo.

Podrían proponerse varias alternativas para explicar las diferencias observadas entre los varones y mujeres. Una de ellas podría ser la interrelación de estos cromosomas heteromorfos con el resto del complemento cro

mosómico, teniendo en cuenta, además, que en el varón existe una región heterocromática adicional en el cromosoma Y. Otra, podría tener relación con las características genéticas específicas de cada individuo o con la acción que pudieran ejercer ciertos factores ambientales. Con todo, no es fácil encontrar una explicación convincente de la razón última por la que se dan estas diferencias, en cualquier caso, pensamos que no puede establecerse un nexo causal entre un heteromorfismo y un determinado efecto.

Inversión pericéntrica del cromosoma 9

La inversión pericéntrica de la región heterocromática del cromosoma 9 es una variante cromosómica de interés particular debido a su ocurrencia relativamente común (Madan y Bobrow, 1974) y a su posible efecto deletéreo (Boué y col., 1975; Neri y col., 1981). Esta variante ha sido clasificada en inversión total o parcial de acuerdo a la cantidad de heterocromatina transferida sobre el brazo corto del cromosoma.

En la actualidad, algunos autores, mediante la aplicación de las técnicas de tinción DA/DAPI y G-11, han observado que en la mayoría de los casos en los que la heterocromatina aparece en ambos brazos del cromosoma, no parece haberse originado por una inversión, sino que puede ser interpretado como una amplificación de la heterocromatina centromérica (banda G positiva) sin alteración de la constricción secundaria (G-11 positiva), y concluyen que la verdadera inversión parcial debe ser extraordinariamente rara (Dolon y Magenis, 1981; Mattei y col., 1981; Gosden y col., 1981; Neri y col., 1982).

En nuestro estudio, y en tanto no se adopte un criterio universalmente aceptado, emplearemos el término inversión parcial, para denominar aquellos casos en los que mediante la técnica de bandas CBG, los brazos cortos del cromosoma presenten una pequeña zona de heterocromatina.

En relación a la frecuencia de estas inversiones, se ha comprobado que existen diferencias entre poblaciones de la misma raza (Mayer y col., 1978) y entre diferentes grupos raciales (Lubs y col., 1971).

Por otro lado, y aunque el tema es aún controvertido, la impresión generalizada en la literatura es que la inversión del cromosoma 9, en determinados casos, puede dañar en mayor o menor grado la reproducción de los portadores por alteraciones en la meiosis, reducción de la fertilidad (en el sentido que comenta Jacobs, 1975), aparición de abortos o niños con anomalías cromosómicas (Pescia y col., 1977; Serra y col., 1980).

Por este motivo, el estudio de la incidencia y distribución de esta variante cromosómica en nuestra población, constituida por parejas con descendencia clínicamente sana, creemos que es de gran importancia ya que nos permite una interpretación correcta de la importancia de los heteromorfismos en la descendencia de individuos portadores.

En nuestra población los distintos tipos de inversión han sido observados con una frecuencia del 1.20% y 8.43% para las inversiones totales y parciales respectivamente. La segregación de la variante, en los dos casos de inversión total, fué de 1:1 cuando el portador era el varón, y en el otro caso en que es la mujer la portadora, la segregación es preferencial con una proporción 3:1. Con todo, la baja frecuencia con que la citada variante cromosómica ha aparecido en nuestra población y además a que el varón portador únicamente tenía dos hijas, no podemos establecer conclusiones generales de si existen diferencias entre sexos en la incidencia del heteromorfismo inv (9), ni tampoco si su segregación es o no preferencial.

Por otro lado, la frecuencia con que la inversión parcial para el cromosoma 9, ha sido observada en diferentes poblaciones blanco, se situa entre un 4 y 46.2%. Esta variabilidad puede estar en relación no sólo con la po

blación analizada, sino también con el criterio empleado en la selección de esta variante cromosómica. En nuestros individuos, la proporción encontrada ha sido de 8.43% para la población total, que se distribuye en un 9.4% en los varones y un 7.4% en las mujeres. Este dato indica que no hay diferencias entre ambos sexos para este heteromorfismo cromosómico.

Al comparar nuestros resultados, con los obtenidos en el estudio de la muestra constituida por parejas con hijos Down (Pérez-Castillo y col., 1981), puede verse que no existen diferencias en cuanto a la incidencia de inversiones para este cromosoma entre ambas poblaciones. Si bien cabe destacar que entre los padres con hijos trisomía 21, las mujeres presentan una proporción de inversiones parciales superior a los varones. Así mismo, la diferencia de frecuencias para la inversión parcial observada entre las madres, de nuestro colectivo y el de hijos Down, aunque no es estadísticamente significativa ($z=1.63$), parece indicar que en determinadas ocasiones cuando la madre es la portadora, la inversión del cromosoma 9, supondría un aumento del riesgo de alteraciones en la descendencia.

Finalmente, el paralelismo de comportamiento existente en relación a la descendencia, entre la variante denominada inversión parcial del cromosoma 9 y el heteromorfismo 9qh+, nos induce a pensar, que el aumento de heterocromatina centromérica en el primer caso, según el criterio de Mattei y col. (1981), supone para el portador un riesgo, similar al producido por el incremento del área de la constricción secundaria en el caso de la variante 9qh+.

Por último, en este apartado hacemos mención de una inversión pericéntrica del cromosoma 9, que aunque es poco frecuente, hemos encontrado en nuestra población. Se trata de un varón cuya fórmula cromosómica es 46,XY, inv(9)(p13q11). Inversiones similares han sido halladas por otros autores en tres ocasiones (Jacobs y col., 1967; Pitt y col., 1967; Hansman y col., 1975).

También Mattei y col. (1980) encuentran una de estas inversiones, cuyos puntos de rotura son $inv(9)(p22q32)$.

En nuestro caso, la alteración estructural, al igual que en el de Jacobs, ha segregado de forma preferencial 3:0. A partir de este dato y puesto que la descendencia de este individuo ha sido normal, cabe pensar que este tipo de inversión pericéntrica, cuando es el varón el portador, no tiene efectos negativos en la reproducción y de este modo puede la alteración ser transmitida a varias generaciones.

Este último caso, pone de manifiesto la utilidad de nuestro estudio, ya que nos permite discriminar entre una variante normal del cariotipo y una alteración cromosómica, en función de la repercusión que la misma tenga en la descendencia de los portadores y en general, el disponer de datos obtenidos en el estudio de una muestra normal control, nos permite valorar correctamente los heteromorfismos que podamos hallar en una población patológica.

En cuanto a la variante 18 mar, encontrada en nuestra muestra y cuya incidencia en la población es absolutamente desconocida, poco podemos comentar. Ante esta falta de información, consultamos el caso a la Dra. Seabright (1979) y ella vino a corroborar nuestra idea, de que se trata de un heteromorfismo ciertamente muy raro, hasta el punto de que piensa incluirlo en una publicación que está preparando sobre heteromorfismos poco frecuentes.

4.3 VALORACION CUANTITATIVA DE LOS HETEROMORFISMOS DE BANDAS C

Como ya apuntábamos en el capítulo anterior, han sido diversos los criterios y métodos de estudio adoptados para la evaluación del tamaño de la región heterocromática de los cromosomas 1, 9, 16 e Y: Método visual de las citadas regiones (Craig-Holmes y col., 1973; Mac Kenzie y Lubs, 1975; Buckton y col., 1976), longitudes relativas, tales como $9qh/9p$ (Madan y Bobrow, 1974) $9qh/21q$ (Muller y col., 1975) ó $9qh/16q$ (Patil y Lubs, 1977) y evaluación densitométrica (Oka y col., 1980; Erdtman y col., 1981). Esta diversidad de métodos hacen muy difícil la comparación de resultados obtenidos en los diferentes laboratorios.

Por otro lado, cuando se trata de cuantificar de modo objetivo, el tamaño de la constricción secundaria de un cromosoma determinado, hay que considerar el hecho de que la región heterocromática, varía con el grado de contracción del cromosoma y que durante el proceso de espiralización, la heterocromatina se contrae en menor grado que la eucromatina (Madan y Bobrow, 1974; Schmiady y Sperling, 1976; Balicek y col., 1977; Selezneva y col., 1977; Friedrich y col., 1982). Esta es la razón, por la cual no deben ser utilizados aquellos métodos, que para corregir la variabilidad de la banda C, causada por el diferente grado de contracción, emplean la razón eucromatina-heterocromatina de los cromosomas.

Así pues, hay que establecer un modelo de espiralización que nos permita obtener longitudes de banda C esperadas para una contracción media.

El modelo de espiralización adoptado en el presente estudio, ha mostrado que: a) Existe una dependencia lineal entre eucromatina y heterocromatina y b) A valores heterocromáticos elevados, corresponden coeficientes de regresión lineal mayores. Esto último se ha comprobado por el hecho de que pa

ra valores de eucromatina comprendidos entre 17 y 37, el ajuste resulta ser mejor a una parábola que a una recta. A la vista de estos resultados puede concluirse que, las regiones heterocromáticas en los cromosoma 1, 9, 16 e Y se contraen en menor grado que las partes eucromáticas en los cromosomas y también que esta diferencia de contracción para ambas regiones, varía dependiendo del tamaño de la constricción secundaria. Estos datos están de acuerdo con los obtenidos por Friedrich y col. (1982), si bien estos autores analizan el factor contracción cromosómica con criterios diferentes.

A continuación, comentamos los resultados obtenidos a partir de la valoración cuantitativa de los segmentos de banda C en los cromosomas 1, 9, 16 e Y. Estos datos son de gran importancia ya que nos permiten definir las características (media, distribución, etc.) propias de nuestra población y también posibilitan conocer la influencia real que estas variantes cromosómicas ejercen en la descendencia, mediante la comparación objetiva de nuestros resultados y los obtenidos en poblaciones con problemas en la reproducción, en las que los métodos de valoración empleados sean similares.

En el análisis de los resultados obtenidos en el estudio de nuestra población, hemos podido comprobar, primero, que las distribuciones 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. A partir de esta información, así como de los datos existentes en la literatura, parece desprenderse que la longitud del segmento heterocromático de los cromosomas 1, 9 y 16, es una característica neutral en la población normal.

Con arreglo a los límites establecidos para los tamaños de las regiones 1qh, 9qh y 16qh (Ver apartado 322.3), un dato que llama nuestra aten

ción, es la baja proporción con que en nuestra población aparecen los heteromorfismos de banda C extremos, muy grande y muy pequeño (Ver Tabla 21), así como la frecuencia elevada de variantes pequeñas en relación a las grandes. Estos resultados, parecen indicar que en nuestra población la longitud media de banda C tiende a valores bajos, y también que los heteromorfismos extremos pueden de algún modo constituir en los portadores un riesgo para la descendencia.

Por otra parte, es curioso constatar como, aún no existiendo diferencias entre sexos, en cuanto a longitud media de la región heterocromática para los distintos cromosomas, la frecuencia de cromosomas 9qh+ en los varones es el doble que en las mujeres (Tabla 22). Este último dato podría significar que el heteromorfismo 9qh+ no parece ejercer un efecto negativo en la descendencia cuando es el varón el portador.

A continuación, hemos llevado a cabo un análisis comparativo de nuestros resultados con los obtenidos por otros autores (Balicek, 1978; Podugolnikova y col., 1979), cuyos estudios han sido realizados en poblaciones normales y siguiendo el mismo criterio. Ellos observan que, al igual que en nuestra muestra, las distribuciones de la longitud de la región heterocromática en los cromosomas 1, 9, 16 e Y no se desvía de la normal. De acuerdo con Balicek, pensamos que una posible explicación a este resultado podría ser, que las subunidades que componen el bloque heterocromático, no sean de tamaño "standard".

Por otro lado, Muller y col. (1975), Podugolnikova y col. (1978) encuentran que no existen diferencias significativas entre los varones y las mujeres para el parámetro longitud media de banda C, en los tres autosomas mencionados. Balicek, no hace referencia expresa a este dato, si bien creemos que el hecho de reunir los resultados de la población masculina y femeni

TABLA 21

FRECUENCIA DE VARIANTES DE LONGITUD DE BANDA C EN NUESTRA POBLACION EN FUNCION DE LOS
LIMITE ESTABLECIDOS

CROMOSOMAS	MUY PEQUERO	PEQUERO	INTERMEDIO	GRANDE	MUY GRANDE
1 n=262	2.29	17.9	68.75	7.63	3.43
9 n=264	1.51	24.8	64.23	7.57	1.89
16 n=264	1.51	28.03	63.85	3.78	3.03
Y n=64	3.1	15.6	76.5	1.5	3.1

TABLA 22

FRECUENCIA CROMOSOMICA DE HETEROMORFISMOS DE DIFERENTE LONGITUD MEDIA DE BANDA
C EN LAS POBLACIONES MASCULINA Y FEMENINA

	1qh		9qh		16qh	
	VARONES	MUJERES	VARONES	MUJERES	VARONES	MUJERES
\bar{x}	11.69	11.71	9.77	9.75	7.32	7.28
SD	2.22	1.98	1.79	1.5	1.15	1.08
MUY PEQUEÑA	2.20	3.96	0.73	2.34	1.47	1.56
PEQUEÑA	16.17	15.07	22.05	26.56	30.14	24.21
GRANDE	8.82	7.14	8.08	2.34	5.14	3.90
MUY GRANDE	3.67	3.17	1.47	2.34	2.20	3.90

* Valores porcentuales

na, se debe a que no han encontrado diferencias entre ellos. A este mismo resultado llegan Friedich y col. (1982), analizando una población de parejas fenotípicamente normales, aunque cabe decir que en este caso el estudio cuantitativo se realiza en bandas Q, e incluso la metodología varía ligeramente.

A la vista de estos resultados, parece confirmarse, que las dos características principales que definen a nuestra población, distribución normal de la longitud de los segmentos heterocromáticos e iguales valores medios para la misma, en ambos sexos, constituyen un rasgo asintomático, de la población normal.

Finalmente, las Tablas 23 y 24 recogen los valores medios de longitud de banda C, en los cromosomas 1, 9, 16 e Y en diferentes poblaciones normales y así mismo, muestra los resultados obtenidos de la comparación de los mismos. En ella, puede verse que el valor medio de la región heterocromática, en los cromosomas 1 y 9 de nuestra población, es más bajo y estadísticamente diferente al de las otras dos muestras. Una posible explicación a este hecho podría ser la existencia de un componente de tipo racial, no probado aún, Ibraimov y col. (1982), según el cuál el valor medio de banda C, en los cromosomas citados, sería más bajo en la población sureuropea que en la centro-europea. La otra interpretación, a nuestro entender más lógica, podría ser, que los valores bajos de banda C para estos cromosomas, se deben a las características de nuestra población, es decir, en nuestros individuos, las variantes de banda C de tamaño grande se presentan en muy baja frecuencia, tratando así de evitar cualquier posible riesgo que pueda afectar a la descendencia.

Por otro lado en relación al cromosoma Y, hemos podido ver en este estudio comparativo, que la longitud media de la región heterocromática del mismo en nuestros varones no muestra diferencias significativas con los de la población masculina de las otras dos poblaciones.

TABLA 23

VALOR MEDIO DE BANDA C DE LOS CROMOSOMAS 1, 9, 16 e Y EN DIFERENTES POBLACIONES

AUTORES	N° INDIVIDUOS	CROMOSOMAS			
		1 $\bar{x} \pm SD$	9 $\bar{x} \pm SD$	16 $\bar{x} \pm SD$	Y $\bar{x} \pm SD$
PODUGOLNIKOVA (1979)	100	12.6 ± 2.3	11.3 ± 2	8.5 ± 1.4	11.3 ± 2.1
BALICEK (1977)	125	12.72 ± 2.3	10.96 ± 2	7.19 ± 1.4	10.5 ± 1.3
PRESENTE ESTUDIO	131	11.7 ± 2.1	9.8 ± 1.6	7.3 ± 1.1	10.9 ± 1.7

TABLA 24

COMPARACION DE MEDIAS DE BANDA C DE LOS CROMOSOMAS 1, 9, 16 e Y EN DIFERENTES POBLACIONES

AUTORES	CROMOSOMAS			
	1	9	16	Y
PODUGOLNIKOVA - PRESENTE ESTUDIO	$t_{229} = 3.1$ $P < 0.01$	$t_{229} = 6.33$ $P < 0.001$	$t_{229} = 7.3$ $P < 0.001$	$t_{229} = 1.11$ $0.2 < P < 0.3$
BALICEK - PRESENTE ESTUDIO	$t_{254} = 3.7$ $P < 0.01$	$t_{254} = 5.1$ $P < 0.001$	$t_{254} = 0.7$ $0.5 < P < 0.6$	$t_{254} = 1.55$ $0.1 < P < 0.2$

En la literatura aparecen dos supuestos generalmente aceptados a) existe, para la longitud del cromosoma Y, en Europa un gradiente Norte-Sur, de forma que los varones de origen mediterráneo tendrían un cromosoma Y de mayor tamaño que los varones de origen nórdico (Cohen, 1966) y b) La variabilidad en longitud del cromosoma Y humano depende de la región heterocromática y también de la eucromática (Verma y col., 1978; Yamada y Hasegawa, 1978; Mattei, 1979). Si partimos de estos 2 hechos, en nuestro estudio los varones deberían presentar un cromosoma Y de tamaño superior, o lo que es lo mismo, un valor \bar{x} de longitud de banda C mayor, a la observada en poblaciones masculinas centroeuropeas. Sin embargo, en nuestros resultados se observa, que la proporción de cromosomas Y de tamaño pequeño, es muy elevada en relación a la de cromosomas Y grandes, razón por la cual queda disminuido el valor medio de banda C del cromosoma Y.

Una posible interpretación a estos resultados, que en un principio parecerían contradictorios, 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 prácticamente excluidos. Esta sería la causa principal por la que el tamaño del cromosoma Y, que correspondería a nuestros individuos por razón de su origen, aparece disminuido.

Para finalizar esta discusión, queremos únicamente resaltar la importancia de este análisis de tipo cuantitativo, ya que aunque sería de gran interés ampliarlo a otro tipo de poblaciones, en la actualidad, creemos poder decir que las variantes extremas de banda C en determinados cromosomas pueden repercutir en algunos casos, desconocemos si directa o indirectamente, sobre la descendencia de los portadores.

5.- RESUMEN Y CONCLUSIONES

5.- RESUMEN Y CONCLUSIONES

5.1 RESUMEN

Se ha llevado a cabo el estudio citogenético de una población humana constituida por 106 parejas (212 individuos) fenotípicamente normales, cuya procedencia es de diferentes regiones españolas. La selección de la muestra se hizo atendiendo fundamentalmente al siguiente criterio: Parejas con dos o más hijos sanos y que no muestren entre su descendencia abortos, malformaciones o retraso mental.

El análisis citogenético, se llevó a cabo previo cultivo de leucocitos de sangre periférica, según la técnica convencional. En todos los casos, y con el fin de identificar de forma precisa determinadas estructuras cromosómicas, se utilizó la técnica secuencial de bandas Q-C.

En aquellos individuos que mostraban una alteración estructural o un heteromorfismo cromosómico poco frecuente, se realizó el análisis citogenético a nivel familiar.

Los criterios adoptados en la determinación de las variantes cromosómicas, han sido en general de tipo cualitativo y en particular, para determinados cromosomas (1, 9, 16 e Y), también se ha realizado una valoración de tipo cuantitativo.

En la elaboración de los resultados, se ha considerado en primer lugar la población total y posteriormente la población masculina y femenina por separado.

En nuestro trabajo, se ha valorado la incidencia y distribución de las variantes cromosómicas atendiendo de forma especial al sexo de los individuos. Así mismo, se ha tratado de establecer aquellos parámetros que, en re

lación a dichas variantes cromosómicas, definen a nuestra población.

Por último, mediante una valoración cuantitativa se han asignado límites numéricos a los diferentes tamaños de banda C.

Con todo ello, en definitiva, se ha pretendido contribuir a un mejor conocimiento de la significación biológica de los heteromorfismos cromosómicos en el hombre y de la posible repercusión de los mismos sobre la descendencia.

Con los resultados obtenidos en la presente investigación, se ha llegado a las siguientes conclusiones.

5.2 CONCLUSIONES

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 "lu-

gares 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 prole.

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.

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.

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.

126

6.- BIBLIOGRAFIA

6.- BIBLIOGRAFIA

- ATKIN, N.B. y BAKER, M.C.: Pericentric inversion of chromosome 1: frequency and possible association with cancer. Cytogenet. Cell. Genet., 19: 180, 1977
- AYUNTAMIENTO DE MADRID: Vicesecretaría General. Sección de Estadística. Resumen estadístico del año 1974. Madrid, 1976
- AYUNTAMIENTO DE MADRID. Vicesecretaría General. Sección de Estadística. Resumen estadístico del año 1978. Madrid, 1980
- AYUNTAMIENTO DE MADRID. Vicesecretaría General. Sección de Estadística. Resumen estadístico del año 1979. Madrid, 1981
- AYUNTAMIENTO DE MADRID. Vicesecretaría General. Sección de Estadística. Resumen estadístico del año 1980. Madrid, 1982
- BALIČEK, P., ŽIŽKA, J. y SKALSKÁ, H.: Length of human constitutive heterochromatin in relation to chromosomal contraction. Hum. Genet., 38: 189-193, 1977
- BALIČEK, P., ŽIŽKA, J. y SKALSKÁ, H.: Variability and Familial transmission of constitutive heterochromatin of human chromosomes evaluated by the method of linear measurement. Hum. Genet., 42: 257-265, 1978
- BELTRAN, I.C., ROBERTSON, F.W. y PAGE, B.M.: Human Y chromosome variation in normal and abnormal babies and their fathers. Ann. Hum. Genet., 42: 315-325, 1979
- BERG, J.M., FAUNCH, J.A., PENDREY, M.J., PENROSE, L.S., RIDLER, M.A.C. y SHAPIRO, A.: A homozygous chromosomal variant. Lancet 1: 531, 1969
- BERGER, R. y BERNHEIM, A.: Y chromosome loss in leukemias. Cancer Genet. Cytogenet., 1: 1, 1979
- BOBROW, M., PEARSON, P.L., PIKE, M.C. y EL-ALFI, O.S.: Length variation in the

- quinacrine binding segment of human Y chromosome of different sizes. Cytogenetics, 10: 190-198, 1971
- BOTT, C.E., SEKHON, G.S. y LUBS, H.A.: Unexpectedly high frequency of paternal origin of trisomy 21. Am. J. Hum. Genet., 27: 20A, 1975
- BOUE, J., BOUE, A., DELUCHAT, C., PERRAUDIN, N. y YVERT, F.: Identification of C trisomies in human abortuses. J. Med. Genet., 12: 265-268, 1975 a
- BRØGGER, A., URDAL, T., LARSEN, F.B. y LAVIK, N.J.: No evidence for a correlation between behaviour and the size of the Y chromosome. Clin. Genet., 11: 349-358, 1977
- BUCKTON, K.E., O'RIORDAN, M.L., JACOBS, P.A., ROBINSON, J.A., HILL, R. y EVANS, H.J.: C-and Q-band polymorphisms in the chromosomes of three human populations. Ann. Hum. Genet., 40: 90-112, 1976
- CASPERSSON, T., ZECH, L., JOHANSSON, C. y MODEST, E.J.: Identification of human chromosomes by DNA-binding fluorescent agents. Chromosoma 30: 215 - 227, 1970
- COHEN, M.M., SHAW, M.W. y McCLUER, J.W.: Racial differences in the length of the human Y chromosome. Cytogenetics, 5: 34-52, 1966
- V CONGRESO INTERNACIONAL DE GENETICA HUMANA. Excerpta Médica. International Congress Series No. 397. Méjico, 1976
- CÔTE, G.B., PAPADAKOU-LAGOYANNI, S. y PANTELAKIS, S.: A cascade of chromosomal aberrations in three generations: a fragile 16q, an extra fragment and rearranged 20. Ann. Genet., 21: 209-214, 1978
- CRAIG-HOLMES, A.P., MOORE, F.B. y SHAW, M.W.: Polymorphism of human C-band heterochromatin. I. Frequency of variants. Am. J. Hum. Genet., 25: 181-192, 1973
- DEKABAN, A.S., BENDER, M.A. y ECONOMOS, G.E.: Chromosome studies in mongoloids and their families. Cytogenetics, 2: 61-75, 1963

DEL MAZO, J.: Dimensión citogenética de los procesos abortivos en el hombre.

Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid, 1978

DIKLIĆ, V., KOSANOVIĆ, M., ŠULOVIĆ, V., GARZIČIĆ, Lj., NIKOLIĆ, J., LJUBA, Lj
y DUKIĆ, S.: The variant Y chromosome in individuals with reproductive
failures. Clin. Genet. 19: 499, 1981

DONLON, T.A. y MAGENIS, R.E.: Structural organization of the heterochromatic
region of chromosome 9. Chromosoma, 84: 353-363, 1981

ERDTMANN, E., SALZANO, F.M., MATTEVI, M.S. y FLORES, R.Z.: Quantitative ana-
lysis of C-bands in chromosomes 1, 9 and 16 of Brazilian indians and cau-
casoids. Hum. Genet., 57: 58-63, 1981

FORD, J.H.: Cytogenetics of infertility and habitual abortion. Proceedings of
the Symposium on genetically determined disease. Records of the Adelaide
Children's Hospital 1: 287-293, 1977

FORD, J.H. y LESTER, P.: Chromosomal variants and nondisjunction. Cytogenet.
Cell. Genet., 21: 300-303, 1978

FRIEDRICH, U. y THERKELSEN, A.J.: An attempt to define 1qh+, 9qh+ and 16qh+.
Hum. Genet., 60: 139-144, 1982

FUNDERBURK, S.J., GUTHRIE, D., LIND, R.C., MULLER, H.H., SPARKES, R.S. y WES-
TLAKE, J.R.: Minor chromosome variants in child psychiatric patients. Am.
J. Med. Genet., 1: 301-308, 1978

FUNDERBURK, S.J., GOLDENBERG, I., KLISAK, I., SPARKES, R.S. y WESTLAKE, J.:
Prominent acrocentric chromosome satellites in child patients with mental
retardation or psychiatric disorders; No IQ-satellite size correlation.
Hum. Genet., 50: 179-185, 1979

GARDNER, R.S.M., McCREANOR, H.R., PARASLOW, M.I. y VEALE, A.M.O.: Are 1qh+
chromosome harmless?. Clin. Genet., 6: 383-393, 1974

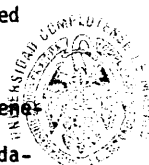
GENEST, P.: Chromosome variants and abnormalities detected in 51 married cou-

- ples with repeated spontaneous abortions. Clin. Genet., 16: 387-389, 1979
- GHOSH, P.K. y SINGH, I.P.: Morphologic variability of human chromosomes: Polymorphism of constitutive heterochromatin. Hum. Genet., 32: 149-154, 1976
- GOODPASTURE, C., BLOOM, S.E., HSU, T.C. y ARRIGHI, F.E.: Human nucleolus organizers: the satellites or the stalks?, Am. J. Hum. Genet., 28: 559-566, 1976
- GOSDEN, J.R., LAWRIE, S.S. y GOSDEN, C.M.: Satellite DNA sequences in the human acrocentric chromosomes: information from translocations and heteromorphisms. Am. J. Hum. Genet., 33: 243-251, 1981
- HALBRECHT, I. y SHABTAI, F.: Human chromosome polymorphism and congenital malformations. Clin. Genet., 10: 113-122, 1976
- HAMERTON, J.L.: Human Cytogenetics.II. Academic Press, New York, London, 1971
- HANSMANN, I. y KENTEL, J.: A submetacentric chromosome 9 in a dysplastic 18-year-old boy with dissociated mental development. Humangenetik, 30: 287-289, 1975
- HEMMING, L. y BURNS, C.: Heterochromatic polymorphism in spontaneous abortions. J. Med. Genet., 16: 358-362, 1979
- HOLBEK, S., FRIEDRICH, U., LOWRITSEN, T.G. y THERKELSEN, A.J.: Marker chromosomes in parents of spontaneous abortions. Hum. Genet., 25: 61-64, 1974
- HOWARD-PEBBLES, P. y STODDARD, G.: Pericentric inversions of chromosome number 9: benign or harmful?. Hum. Heredity, 29: 111, 1979
- IBRAIMOV, A.I., MIRRAKHIMOV, M.M., NAZAREUKO, S.A. y AXENROD, E.I.: Human chromosomal polymorphism II. Chromosomal C polymorphism in Mongoloid populations of Central Asia. Hum. Genet., 60: 8-9, 1982
- ISCN (1978): An International System for Human Cytogenetic Nomenclature(1978). Cytogenet. Cell. Genet., 21: 309-404, 1978
- JACOBS, P.A. y ROSS, A.: Structural abnormalities of the Y chromosome in man. Nature, 210: 352-354, 1966

- JACOBS, P.A., CRUICKSHANK, G., FAED, M.J.W., FRACKIEWICZ, A., ROBSON, E.B., HARRIS, H. y SUTHERLAND, J.: Pericentric inversion of a C-group autosome a study of tree families. Ann. Hum. Genet., 31: 219-230, 1967
- JACOBS, P.A., FRACKIEWICZ, A., LAW, P., HILDITCH, J. y MORTON, N.E.: The effect of structural aberrations of the chromosomes on reproductive fitness in man II. Results. Clin. Genet., 8: 169-178, 1975
- JACOBS, P.A.: Human chromosome heteromorphisms. En: Progress in Medical Genetics. New Series vol. II. Ed. por A.G. Steinberg, A.G. Bearn, A.G. Motuls ky y B. Childs. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto pp. 251-274, 1977
- JACOBS, P.A.: Human Cytogenetics: Population aspects. En: Human Genetics. Ed. por S. Armendares y R. Lisker. Excerpta Medica. Amsterdam, Oxford, pp.45 52, 1977
- KAOSAAR, M.D. y MIKELSAAR, A.V.N.: Chromosome investigation in married couples with repeated spontaneous abortions. Humangenetik, 17: 277-283, 1973
- LOPOTEGUI, P.H.: 1, 9 and 16 C-band heteromorphisms in parents of Down's syndrome patients: Distribution and etiological significance. Jpn. J. Human Genet., 25: 29, 1980
- LUBS, H.A. y RUDDLE, F.H.: Chromosome polymorphism in American Negro and white populations. Nature 233: 134-136, 1971
- LUBS, H.A. y PATIL, S.: Mediterranean origin of long Y in Caucasians. Am. J. Hum. Genet., 27: 60 A, 1975
- LUBS, H.A., KIMBERLING, H.J., HECHT, F., PATIL, S.R., BROWN, J., GERALD, P. y SUMMITT, R.L.: Racial differences in the frequency of Q and C chromosomal heteromorphisms. Nature, 268: 631, 1977
- MADAN, K. y BOBROW, M.: Structural variation in chromosome no. 9. Ann. Genet. 17: 81-86, 1974

- MARTIN-LUCAS, M.A.: Análisis cromosómico y dermatoglfico de los trastornos mentales. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid, 1978
- MARTIN-LUCAS, M.A., DE TORRES, M.L. y ABRISQUETA, J.A.: C-band heteromorphisms in a spanish newborn population. Abstracts of the 6th International Congress of Human Genetics. Jerusalem, Israel, September 13-18, p. 124, 1981
- MATSUURA, J., MAYER, M. y JACOBS, P.: A cytogenetic survey of an Institution for the Mentally Retarded. Hum. Genet., 45: 33-41, 1978
- MATTEI, M.G., Ayme, S., MATTEI, J.F., AURRAU, Y. y GIRAUD, F.: Distribution of spontaneous chromosome breaks in man. Cytogenet. Cell. Genet., 23: 95-102, 1979
- MATTEI, J.F., MATTEI, M.G., ARDISSONE, J.P., TARAMASCO, H. y GIRAUD, F.: Pericentric inversion inv (9)(p22q32) in the father of a child with a duplication-deletion of chromosome 9 and gene dosage effect for adenylate kinase I. Clin. Genet., 17: 129-136, 1980
- MATTEI, M.G., MATTEI, J.F., GUICHAONA, M. y GIRAUD, F.: Partial inversion of the secondary constriction of chromosome 9. Does it exist?. Hum. Genet., 59: 310-316, 1981
- MAYER, M., MATSUURA, J. y JACOBS, P.: Inversions and other unusual heteromorphisms detected by C-banding. Hum. Genet., 45: 43-50, 1978
- McKENZIE, W.H. y LUBS, H.A.: Human Q and C chromosomal variations: distribution and incidence. Cytogenet. Cell. Genet., 14: 97-115, 1975
- MOORHEAD, P.S., NOWELL, P.C., MELLMAN, W.J., BATTIPS, D.M. y HUNGERFORD, D.A.: Chromosome preparations leukocytes cultured from peripheral blood. Exp. Cell. Res., 20: 613-616, 1960
- MÜLLER, H., KLINGER, H.P. y GLASSER, M.: Chromosome polymorphism in a human newborn population. II. Potentials of polymorphic chromosome variants for

- characterizing the idiogram of an individual. Cytogenet. Cell. Genet., 15: 239-255, 1975
- NERI, G., TEDESCHI, B., SERRA, A. y SANFILIPPO, S.: Pericentric inversion of chromosome 9 and Down's syndrome: a retrospective and prospective family survey. Clin. Genet., 19: 526-527, 1981
- NERI, G., TEDESCHI, B. y SANFILIPPO, S.: Partial inversion of the secondary constriction of chromosome 9: it exists. Hum. Genet., 61: 80-81, 1982
- NIELSEN, J. y FRIEDRICH, U.: Length of the Y chromosome in criminal males. Clin. Genet., 3: 281-285, 1972
- NIELSEN, J., FRIEDRICH, U. y HREIDARSSON, A.B.: Frequency and genetic effect of 1qh+. Humangenetik, 21: 193-196, 1974 a
- NIELSEN, J., FRIEDRICH, U., HREIDARSSON, A.B. y ZEUTHEN, E.: Frequency and segregation of 16qh+. Clin. Genet., 5: 316-321, 1974 b
- NIELSEN, J., FRIEDRICH, U., HREIDARSSON, A.B. y ZEUTHEN, E.: Frequency of 9qh+ and risk of chromosome aberrations in the progeny of individuals with 9qh+. Humangenetik, 21: 211-216, 1974 c
- NIELSEN, J. y SILLESEN, I.: Incidence of chromosome aberrations among 11.148 newborn children. Humangenetik, 30: 1-12, 1975
- NIELSEN, J.: Large Y chromosome (Yq+) and increased risk of abortion. Clin. Genet., 13: 415-416, 1978
- OKA, S., NAKAGOME, Y., AZUMI, J., MATSUNAGA, Z. y IGARASHI, Y.: A new approach in the evaluation of chromosome variants in man. III Pair with established Q or C variable sites. Hum. Genet., 55: 327-331, 1980
- PAPP, Z., GARDÓ, S. y DALHAY, B.: Chromosome study of couples with repeated spontaneous abortions. Fert. Steril., 25: 713-717, 1974
- PARIS CONFERENCE (1971), SUPPLEMENT (1975): Standardization in Human Cytogenetics. Birth Defects: Original Article Series XI: 9. The National Founda-



- tion, New York. 1975
- PATIL, S.R. y LUBS, H.A.: Classification of qh regions in human chromosomes 1, 9 and 16 by C-banding. Hum. Genet., 38: 35-38, 1977
- PEREZ-CASTILLO, A.: Citogenética de las malformaciones congénitas. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid, 1978
- PEREZ-CASTILLO, A., Del Mazo, J. y ABRISQUETA, J.A.: Analysis of heterochromatic variants in trisomy 21. I. Study of 47 families. Abstracts of the 6th International Congress of Human Genetics Jerusalem, Israel, September 13-18, p. 178, 1981
- PESCIA, G., GAIDE, A.C. y JUILLARD, E.: Trois familles avec inversion pericentrique du chromosome 9 (inv C 9). J. Genet. Hum., 25: 121-134, 1977
- PITT, D.B., WIENER, S., SUTHERLAND, G. y PEARCE, P.: The pericentric syndrome. Lancet II: 568, 1967
- PODUGOLNIKOVA, O.A., PARFENOVA, I.V., SUSHANLO, H.M. y PROKOFIEVA-VELGOVSKAJA, A.A.: The quantitative analysis of polymorphism on human chromosomes 1, 9, 16 and Y. Hum. Genet., 49: 243-250, 1979
- SANDSTROM, M. McH. y JENKINS, E.C.: A 17p marker chromosome familial study. Ann. Genet., 16: 267-269, 1973
- SANDSTROM, M. McH. y JENKINS, E.C.: Cytological elucidation of a 17p marker chromosome. Caryologia, 27: 307-313, 1974
- SCHMIADY, H. y SPERLING, K.: Length of human C-bands in relation to the degree of chromosome condensation. Hum. Genet., 35: 107-111, 1976
- SCHNEDL, W.: Fluorescenzuntersuchungen über die Längenvariabilität des Y-chromosoms beim Menschen. Humangenetik, 12: 188, 1971
- SEABRIGHT, M.: Comunicación personal. 1979
- SELE, B., JALBERT, P., GIRARDIER, M., JALBERT, H., RACINET, C. y BERNARD, P.: Chromosomal abnormalities in 300 patients with fetal wastage. Abstract of

the Wessex Symposium. Genetic Aspect of Fertility and Fetal Wastage.

Sonhampton, 1979

SELEZNEVA, T.G., DERYAGUIN, G.V., BADAEV, N.S. y PROKOFJEVA-BELGOVSKAYA, A.

A.: The analysis of eu- and heterochromatin spiralization dynamics in heteromorphic homologous chromosomes no. 1 in man. Cytologia, 3: 298-302,

1977

SERRA, A., BOVA, R., NERI, G., BRAHE, C. y TEDESCHI, B.: Potential effects of

pericentric inversion of the heterochromatic region of chromosome 9 on reproductive fitness. Clin. Genet., 17: 87, 1980

SHABTAI, F. y HALBRECHT, I.: Risk of malignancy and chromosomal polymorphism

a possible mechanism of association. Clin. Genet., 15: 73-77, 1979

SHABTAI, F., BICHACHO, S. y HALBRECHT, I.: The fragile site on chromosome 16

(q21q22). Data on four new families. Hum. Genet., 55: 19-22, 1980

SHABTAI, F., KLAR, D., y HALBRECHT, I.: Chromosome 17 has a real fragile site

at p12. Hum. Genet., 61: 177-179, 1982

SOFUNI, T., NARUTO, J. y AKIO, A.: Quantitative analysis of C-bands based on

area measurement. Jpn. J. Human Genet., 24: 194-195, 1979

SØRENSEN, K., NIELSEN, J., HOLM, V. y HAAHR, J.: Fragile site long arm chromosome 16. Hum. Genet., 48: 131-134, 1979

SOUDEK, D., LAXOVÁ, R. y ADÁMEK, R.: Pericentric inversion in a family with

a 21/22 translocation. Cytogenet., 7: 108-117, 1968

SOUDEK, D., LAUGMUIR, V. y STUART, D.J.: Variation in the non-fluorescent segment

of long Y chromosome. Hum. Genet., 18: 285-290, 1973

SPARKES, R.S., MULLER, H.M. y VEOMETT, I.C.: Inherited pericentric inversion

of a human Y chromosome in trisomic Down's syndrome. J. Med. Genet., 7:

59-62, 1970

STARKMAN, M.N. y SHAW, M.W.: Atypical acrocentric chromosomes in Negro and

- Caucasian mongols. Am. J. Hum. Genet., 19: 162-173, 1967
- SUMNER, A.T.: A simple technique for demonstrating centromeric heterochromatin. Exp. Cell. Res., 75: 304-306, 1972
- SURBT, I.: A further example of familial Gp+ associated with trisomy G. Human genetik, 9: 86-90, 1970
- SUTHERLAND, G.R.: Heritable fragile site on human chromosomes II. Distribution, phenotypic effects and cytogenetics. Am. J. Hum. Genet., 31: 136, 1979 b
- THARAPEL, A.T. y SUMMITT, R.L.: Minor chromosome variations and selected heteromorphisms in 200 unclassifiable mentally retarded patients and 200 normal controls. Hum. Genet., 41: 121-130, 1978
- TJIO, J.H., PUCK, T.T. y ROBINSON, A.: The human chromosomal satellites in normal persons and in two patients with Marfan's syndrome. Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.) 46: 532-539, 1960
- TSVETKOVA, T.G.: Human chromosome polymorphism and reproductive failure. Genetika, 16: 2210-2216, 1980
- TURLEAU, C., CHAVIN-COLIN, F. y DE GROUCHY, J.: Cytogenetic investigation in 413 couples with spontaneous abortions. Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol., 9: 65-74, 1979
- VALLS, A.: Intra-racial polymorphism in the human Y chromosome. Portug. Acta Biol., 10: 267-278, 1968 a
- VALLS, A.: La longitud del cromosoma Y en vascos y españoles. Bol. R. Soc. Española Hist. Nat. (Biol.) 66: 65-73, 1968 b
- VERLINSKY, Y. y PERGAMENT, E.: Quantitative measurements of heterochromatic regions of chromosomes 1, 9 and 16 in parents of Down syndrome children. Abstracts of the 6th International Congress of Human Genetics p. 184, 1981
- VERMA, R.S., DOSIK, H. y LUBS, H.A.: Size and pericentric inversion hetero-

morphisms of secondary constriction regions (h) of chromosome 1, 9 and 16 as detected by CBG technique in Caucasians: Classification, frequencies and incidence. Am. J. Med. Genet., 2: 331-339, 1978

WALZER, S. y GERALD, P.S.: A chromosome survey of 13.751 male newborns en: Population Cytogenetics, Ed. por E. - B. Hook y I. -H. Porter. Academic Press. New York, pp. 45-61, 1977

WENNSTROM, J. y DE LA CHAPELLE, A.: Elongation as the possible mechanism of origin of large human Y chromosomes. Hereditas, 50: 345-350, 1963

YAMADA, K. y HASEGAWA, T.: Types and frequencies of Q-variant chromosomes in a japanese population. Hum. Genet., 44: 89-98, 1978

ZANKL, H. y ZANG, K. D.: Quantitative studies on the arrangement of human metaphase chromosomes. IV. The association frequency of human acrocentric marker chromosomes. Humangenetik, 23: 259-265, 1974

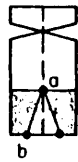
112

7.- FIGURAS

Figura 1.- Diagrama explicativo de las medidas tomadas en la valoración cuantitativa de los heteromorfos de los cromosomas 1, 9 y 16 (I) y del cromosoma Y (II).



I



II

Figura 2.- Inversión pericéntrica del cromosoma Y

I Cromosoma Y normal

II Cromosoma Y invertido

a) Tinción convencional

b) Tinción de bandas CBG

c) Tinción de bandas QFQ

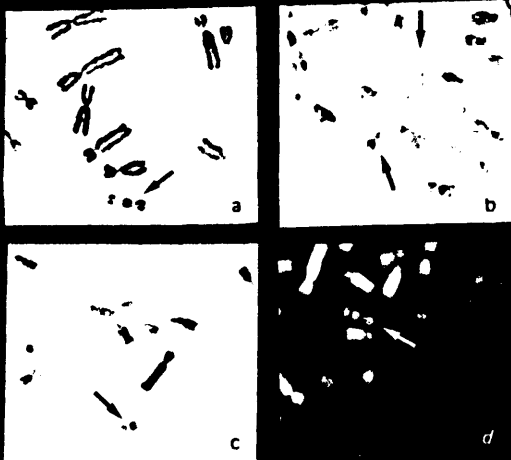
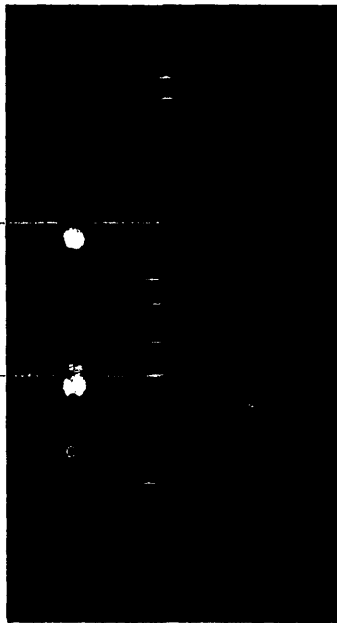
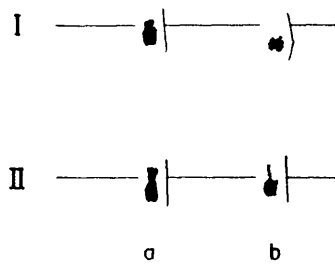
Figura 3.- Fragilidad del cromosoma 16

a) Tinción convencional

b) Tinción de bandas CBG

c) Tinción de bandas GTG

d) Tinción de bandas QFQ



122

Figura 4.- Inversión pericéntrica del cromosoma 9

Línea superior: Cromosoma 9 normal

Línea inferior: Cromosoma 9 invertido

a) Tinción de bandas GTG

b) Tinción convencional

c) Tinción de bandas CBG

d) Tinción de bandas QFQ

123

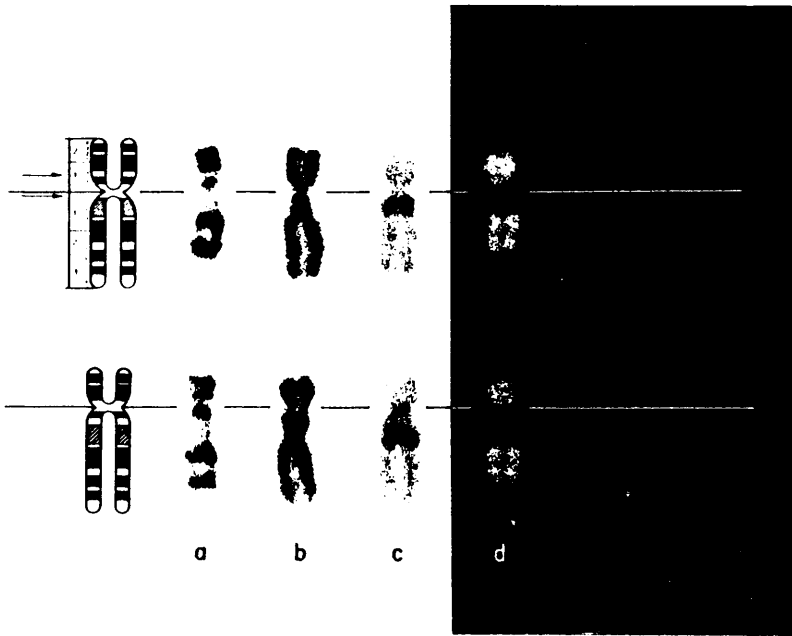
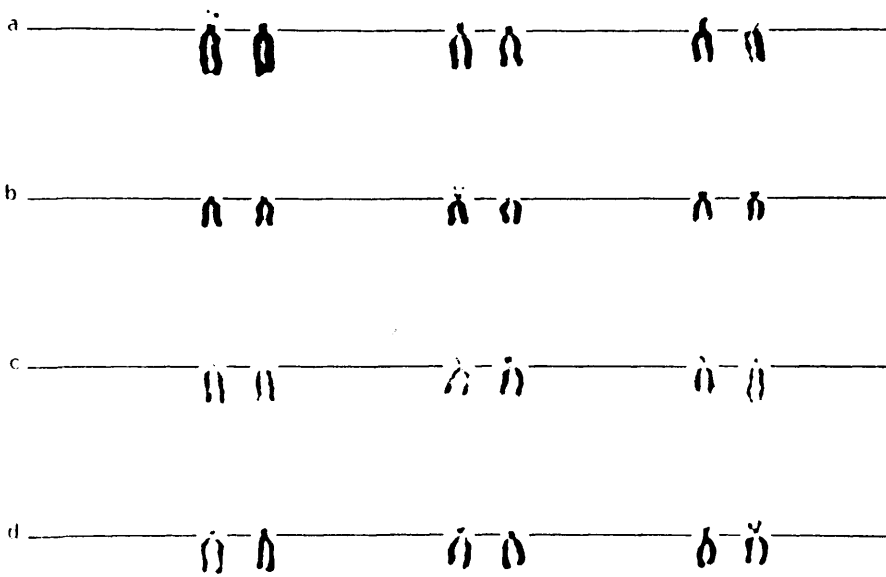


Figura 5.- Variantes morfológicas de los cromosomas del grupo D(13-15). Tinción convencional

- a) 13s+. Caso C-010
- b) 14s+. Caso C-069
- c) 15s+. Caso C-067
- d) 15p+. Caso C-055

125

HETEROMORFISMO DE
CROMOSOMAS DEL GRUPO D



13

14

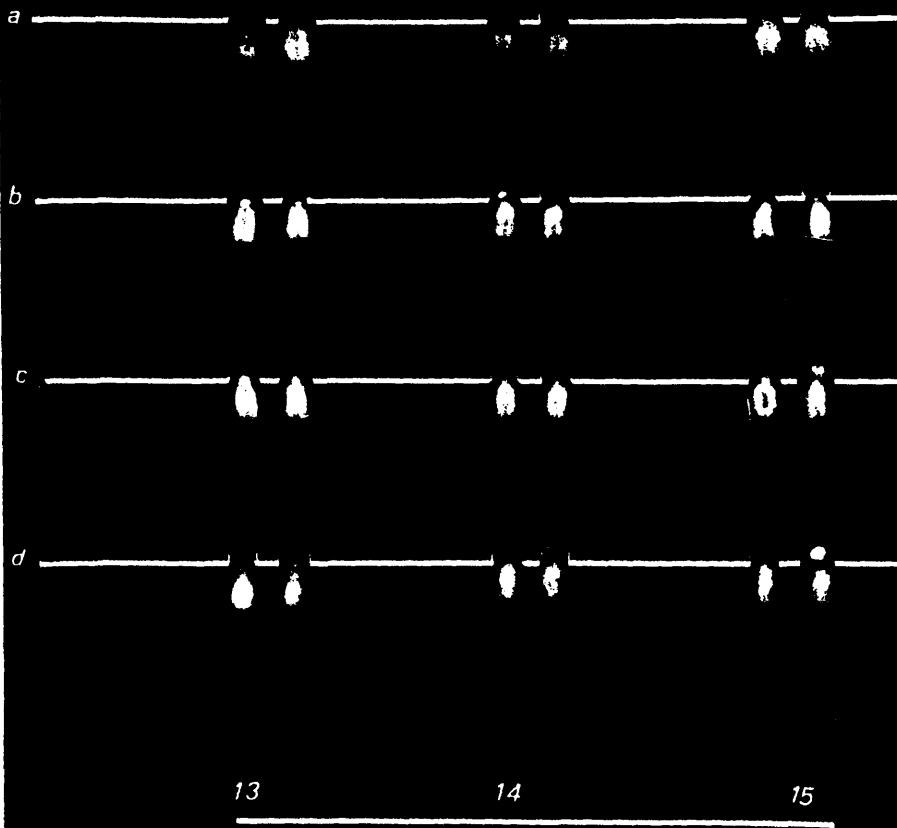
15

D

Figura 6.- Variantes morfológicas de los cromosomas del grupo D(13-15). Técnicas de bandas QFQ.

- a) 13s+. Caso C-010
- b) 14s+. Caso C-069
- c) 15s+. Caso C-067
- d) 15p+. Caso C-055

HETEROMORFISMO DE
CROMOSOMAS DEL GRUPO D

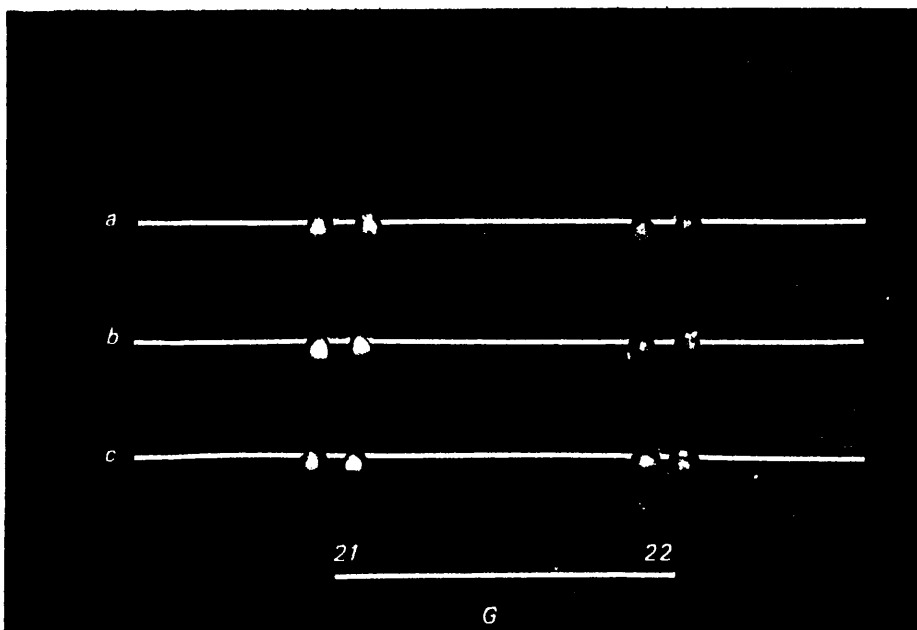
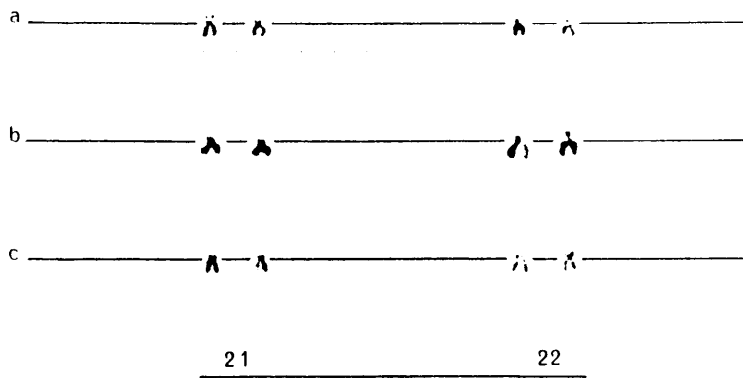


D

Figura 7.- Grupo G. Variantes heteromórficas

- a) 21s+. Tinción convencional y bandas QFQ. Caso C-0039
- b) 22s+. Tinción convencional y bandas QFQ. Caso C-0054
- c) 22p+. Tinción convencional y bandas QFQ. Caso C-0041

HETEROMORFISMO DE
CROMOSOMAS DEL GRUPO G



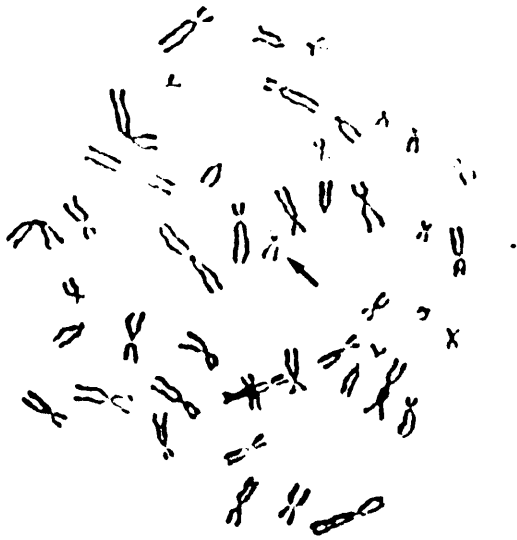
130

Figura 8.- Fragilidad del cromosoma 17

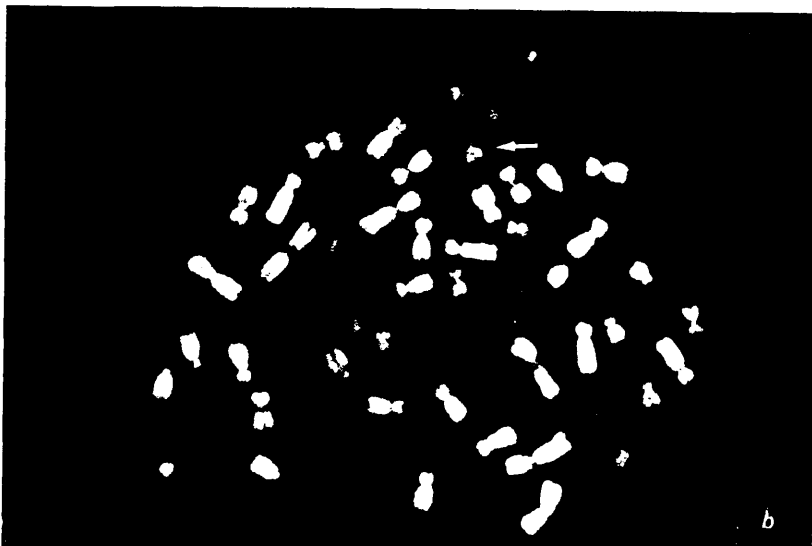
a) 17ph. Tinción convencional

b) 17ph. Tinción de bandas QFQ

131



a

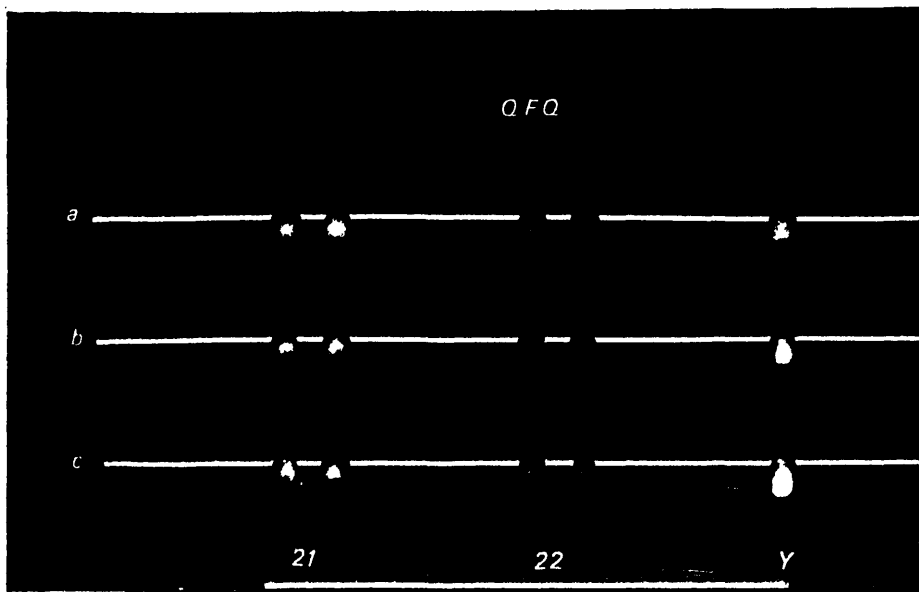
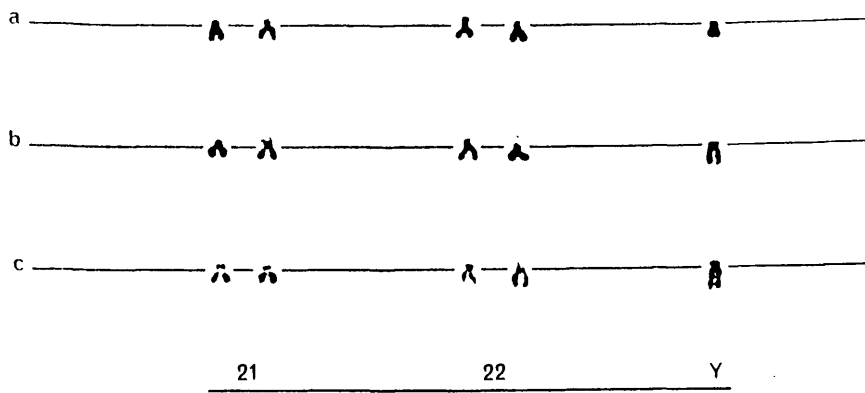


b

Figura 9.- Polimorfismo del cromosoma Y. Diversas variantes
en tinción convencional y con bandas QFQ

- a) Y de tamaño inferior al normal. Caso C-027
- b) Y normal. Caso C-055
- c) Y con discreto incremento de sus brazos largos.
Caso C-031

GIEMSA



134

Figura 10.- Heteromorfismos de bandas C, de tamaño y posición,
en los cromosomas 1, 9 y 16.

135

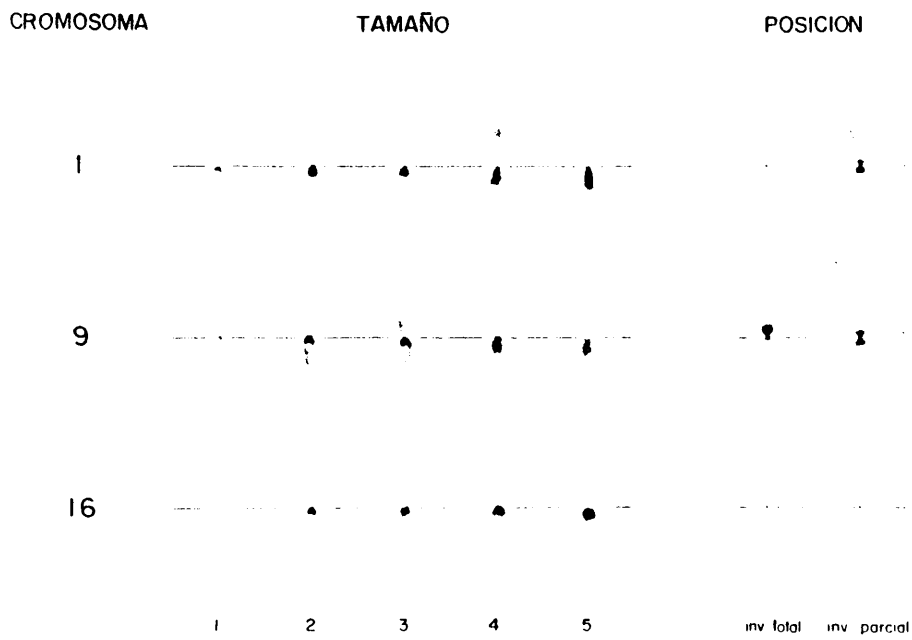


Figura 11.- Heteromorfismo del cromosoma 18

- a) Tinción convencional
- b) Tinción de bandas GTG
- c) Tinción de bandas CBG
- d) Tinción de bandas QFQ

137

