

CARIOTIPO ANORMAL

DOCENTE: RUTH MARIBEL FORERO CASTRO

TOPICOS:

1. INTRODUCCION

2. ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS NUMÉRICAS

2.1 ANOMALIAS NUMERICAS A NIVEL SOMICO O ANEUPLOIDIAS

**2.2 ANOMALIAS NUMERICAS A NIVEL PLOIDICO, EUPLOIDIAS
ABERRANTES O POLIPLOIDIAS**

2.3 MOSAICOS O MIXOPLOIDIAS

3. ANOMALIAS CROMOSOMICAS ESTRUCTURALES

3.1 ANOMALIAS CROMOSOMICAS ESTRUCTURALES ESTABLES

3.2 ANOMALIAS CROMOSOMICAS ESTRUCTURALES INESTABLES

4. SITIOS FRAGILES

5. NOMENCLATURA

6. BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

La información genética de un organismo se encuentra en delicado equilibrio tanto en su contenido como en su localización, sin embargo, dentro del genoma el material genético es dinámico, cambia lenta pero continuamente, produciendo así la inmensa variedad de caracteres biológicos de los seres vivos. A diferencia de los cambios moleculares que ocurren a nivel de genes específicos dentro del genoma, las anormalidades cromosómicas, afectan grandes porciones del material genético siendo observables en microscopio.

Las anomalías cromosómicas o cromosomopatías son interesantes desde varios puntos de vista biológicos; resultan útiles para profundizar en la función génica a escala genómica, revelan aspectos importantes de la meiosis y de la arquitectura cromosómica, constituyen herramientas muy útiles para la manipulación genómica experimental y permiten profundizar en los procesos evolutivos. De igual forma, su conocimiento es básico para la Genética Médica y para la evaluación de las enfermedades de causa cromosómica. (4)

El amplio rango de anormalidades cromosómicas, dado a partir del complemento diploide normal de la especie humana conduce a fetos no viables que usualmente se abortan en el primer trimestre, sin embargo, las pequeñas variaciones del patrón normal que conducen al nacimiento de niños con diferentes tipos de defectos o malformaciones, dependen de la naturaleza de la anormalidad y de los cromosomas involucrados en la alteración. Desde 1959, se describió la primera anormalidad cromosómica humana, la trisomía 21, que caracteriza el Síndrome de Down y a partir de allí la citogenética humana se constituyó en un campo de gran interés para la completar los análisis acerca del origen y patogenia de muchas anormalidades. Las cromosomopatías se observan en un 0.5 a un 1% de los recién nacidos vivos; se encuentran en un 6% de los fallecimientos en la época perinatal y en un 39% de los abortos espontáneos (4, 6).

Las anomalías cromosómicas humanas se dividen en dos grupos; las numéricas y las estructurales. Las numéricas pueden ser a nivel sómico (aneuploidías), a nivel ploídico (euploidías aberrantes) o presentarse en mosaicismo (mixoploidías); las estructurales

pueden ser estables (deleción, duplicación, translocación, inserción, inversión e isocromosoma) o inestables (anillo, dicéntrico, acéntrico, triradio y cuadriradio). Los principales efectos genéticos de estos diferentes tipos de rearrreglos cromosómicos pueden conducirse hacia la pérdida de material genético, ganancia de material o relocalización de segmentos cromosómicos. La pérdida de material cromosómico, puede ser causada por pérdida de cromosomas enteros (monosomías), deleciones o translocaciones no balanceadas. La teoría patogenética estándar sostiene que tales cambios pueden remover genes vitales para el funcionamiento normal del individuo (Ver diapositiva 2).

La ganancia de material genético puede darse por errores en la segregación dando lugar a trisomías o polisomías más extensivas. La duplicación de regiones o segmentos cromosómicos particulares pueden también conducir a un producto génico desbalanceado o sobreexpresado. En todos los casos, un simple efecto de dosis puede ser un mecanismo por medio del cual el DNA extra es influyente en el fenotipo del individuo.

La relocalización de secuencias a nivel intracromosomal (inversiones) o intercromosomal (translocaciones e inserciones) son rearrreglos que conducen a interferir en la regulación génica o conllevan a formar nuevos genes de fusión patogenéticamente importantes. (9)

ANOMALIAS CROMOSOMICAS NUMERICAS

ANOMALIAS NUMERICAS A NIVEL SOMICO O ANEUPLOIDIAS

Las anomalías cromosómicas numéricas a nivel sómico o aneuploidías ocurren cuando se gana o se pierde uno o más cromosomas pero no el set completo haploide. Así, en lugar de poseer dos copias de un cromosoma (disomía), están presentes tres (trisomía), cuatro (tetrasomía), cinco (pentasomía) o más. La condición monosómica ($2n-1$) significa que sólo está presente una copia de un cromosoma concreto, en vez de las dos que se encuentran en el progenitor diploide. En las aneuploidías, entonces, la dotación cromosómica del individuo no es múltiplo de la serie haploide, en trisomías ($2n+1$) se presentan 47 cromosomas, en tetrasomías ($2n+2$) 48 cromosomas, en pentasomías ($2n+3$) 49 cromosomas, y así sucesivamente. Cuando se presenta la pérdida de los dos cromosomas homólogos se da la condición de nulisomía ($2n-2$) la cual nunca es viable. También puede

presentarse casos en que existen tres copias de diferentes cromosomas denominándose esta condición como doble o triple trisomía según el caso (4). (Ver diapositiva 3y 11).

Las aneuploidías se presentan como resultado de dos fenómenos, el primero es el retraso de un cromosoma o una cromátide durante la anafase de la mitosis o meiosis, por este mecanismo la cromátide o el cromosoma puede incorporarse a un mismo gameto o también puede perderse, debido a que anormalmente no se une el centrómero al uso acromático y por ende no logra migrar al polo, originándose una célula anormal, aunque la otra célula hija derivada de esta división puede ser normal. Según lo anterior, si ocurre por ejemplo, durante la mitosis incorporación de dos cromátides a una misma célula, el resultado de esta división anormal sería una célula con trisomía y una célula con monosomía. Si por el contrario, la cromátide se pierde, se podría originar una célula disómica normal y una célula monosómica respectivamente (1). (Ver diapositiva 12).

En la mayoría de los casos las aneuploidías se dan como resultado de un fenómeno conocido como no-disyunción. Este fenómeno también puede presentarse tanto en mitosis como en meiosis, ya sea por no-disyunción cromosómica (Meiosis I) o por no-disyunción cromatídica (Mitosis o Meiosis II). (Ver diapositiva 13).

La disyunción es otra denominación que se le ha dado a la segregación normal de los cromosomas homólogos o de las cromátides hacia los polos celulares durante las divisiones meióticas o mitóticas. Así pues, el fenómeno de no-disyunción es un fallo en este proceso, la no-disyunción cromosómica se da porque uno de los cromosomas, junto con su homólogo pasa al mismo polo de la célula. La no-disyunción cromatídica consiste en que no hay segregación de las cromátides hermanas por una falla en la separación del centrómero y por lo tanto el cromosoma completo migra hacia un mismo polo celular (3, 8).

El fenómeno de no-disyunción ocurre espontáneamente; es otro ejemplo de un fallo al azar de un proceso celular básico. Parece que la disyunción es más propensa a fallar en la meiosis I puesto que requiere que hasta anafase I se mantenga el adecuado emparejamiento

de los cromosomas homólogos. En contraste, la correcta disyunción durante la anafase II o en mitosis, depende sólo de la división adecuada del centrómero de cada cromosoma. Así pues, la no-disyunción en meiosis I puede verse como un fallo para formar o mantener la tétrada cromosómica hasta anafase I (4).

Por los dos eventos anormales mencionados anteriormente, a cualquier nivel de la Meiosis se pueden producir gametos $n+1$ (24 cromosomas) y $n-1$ (22 cromosomas). Si la fecundación implica la fusión de un gameto normal de 23 cromosomas (n) con uno al que le falta un cromosoma ($n-1$), se originará un cigoto monosómico ($2n-1$) que se identifica como hipodiploide puesto que porta menos del número cromosómico diploide. Cuando la fusión ocurre entre un gameto que lleva un cromosoma adicional ($n+1$) con un gameto normal (n) se generará un cigoto trisómico ($2n+1$) que se describe como hiperdiploide puesto que posee más del número cromosómico diploide (14). (Ver diapositiva 14 a 17).

Las monosomías autosómicas son de rara observación entre los abortos espontáneos y los nacidos vivos. La explicación de esto, es que probablemente la mayoría de este tipo de embriones se pierden muy precozmente, incluso antes de diagnosticarse el embarazo. La mayoría de trisomías autosómicas son procesos mortales, sin embargo a diferencia de la monosomía, la existencia de un cromosoma suplementario favorece la aparición de diversos grados de desarrollo (8).

Las principales aneuploidías en cromosomas autosómicos son:

Síndrome de Down (Trisomia 21)

El Síndrome de Down fue descubierto en 1866 por el médico Langdon Down. En 1932, P.J. Waardenburg sugirió que ocurría a causa de una anomalía cromosómica, lo cual fue demostrado por J. Lejeune y colaboradores en 1959. Es la anormalidad cromosómica más común en la que sobrevive un número significativo de individuos más allá del año después del nacimiento. En el 92.5% de los casos, el cromosoma 21 adicional está presente por una no-disyunción durante la meiosis y sobre el 25% de estos casos de no-disyunción pueden

ser remontados hacia origen paterno. El otro 75% de estos casos son de origen materno y sobre el 50% son relacionados con una edad materna avanzada. La edad paterna parece no tener mucha relevancia en estos casos. Del 7.5% de casos restantes el 4.8% son debidos a translocaciones heredadas de un progenitor que porta el rearreglo de forma balanceada o *de novo*, estos casos denominados Síndrome de Down por translocación del cromosoma 21, presentan como se verá más adelante un mecanismo de origen totalmente diferente al de las trisomías así como el riesgo de recurrencia, por lo cual es fundamental el estudio cromosómico para determinar si es un Síndrome de Down por trisomía o por translocación. Finalmente, el 2.7% restante es causado por mosaicismo originado en la embriogénesis temprana.

La incidencia global de la trisomía 21 es de 1 en 700 nacimientos vivos con una proporción ligeramente más alta en hombres que en mujeres. En cuanto a la esperanza de vida de estos pacientes, se ha encontrado que aproximadamente el 8% de los casos viven pasados los 40 años de edad y el 2,6% pasan los 50 años.

Dentro de las características clínicas generales se encuentran:

Capacidad mental limitada con un rango de coeficiente intelectual entre 25-70

Pliegue epicántico prominente en el ángulo de cada ojo

Hipotonía muscular

Retraso del crecimiento corporal y del comportamiento

Protusión de la lengua por hipoplasia maxilar y del paladar, que da lugar a que la boca permanezca parcialmente abierta

Defectos oculares

Manos anchas y cortas, con un patrón característico de huellas dactilares y palmares

Desórdenes respiratorios principalmente en la niñez.

Anomalías cardíacas y digestivas que acarrear complicaciones en la edad adulta.

Desórdenes psicóticos en edad avanzada

Las mujeres son fértiles donde presentan un 50% de probabilidad de que sus hijos sean normales y el otro 50% de que sean trisómicos por transmisión de un cromosoma 21 de

más. Se ha afirmado que los hombres afectados también son fértiles pero debido a que tienen pobre líbido, existen pocos registros de hijos de padres con Síndrome de Down, sin embargo, otros reportes plantean que los varones afectados son estériles puesto que la espermatogénesis se bloquea en la etapa meiótica (1, 9, 15). (Ver diapositiva 4)

Síndrome de Edwards (Trisomía 18)

El Síndrome de Edwards fue reportado en 1960 por John H. Edwards y colegas.

Corresponde a una trisomía autosómica del cromosoma 18, tiene una frecuencia de aproximadamente 1 por 6000 a 8000 nacimientos vivos. Existe un incremento de incidencia en mujeres sobre los hombres (4:1). El 30% de los niños mueren en el primer mes de vida y el 50% hasta el fin del segundo mes, solamente el 10% vive más allá de su primer año, pero de éstos algunos viven hasta la adolescencia. Se ha visto que la edad materna también tiene efectos sobre el desarrollo de este síndrome. Los defectos observados en estos pacientes son más severos que en aquellos con trisomía 21 posiblemente porque el material genético involucrado es mucho más grande.

Las características clínicas generales de la trisomía 18 son:

Los lactantes son pequeños al nacer, su peso es bajo (aproximadamente 2300 gr)

Crecimiento lento

Sindactilia

Suturas craneales abiertas al nacer

Cejas muy arqueadas

Malformaciones del pabellón de la oreja

Esternón pequeño

Defectos en el septo ventricular

Retraso mental severo

Puños cerrados con el segundo y quinto dedo superpuestos al tercero y cuarto.

Pies con arco plantar escaso

Dislocación congénita de las caderas

Hernias abdominales

Talones salientes

Criptorquidia o hipoplasia de los labios mayores

Severas malformaciones cardíacas, renales y digestivas en la mayoría de los casos (1, 3, 9).

(Ver diapositiva 5).

Síndrome de Patau (Trisomía 13)

En 1960, Klaus Patau y sus colaboradores, describieron los hallazgos clínicos de este síndrome, detectándose en un niño afectado 47 cromosomas con un cromosoma del grupo D supernumerario, posteriormente se estableció que correspondía a una trisomía del cromosoma 13 y se denominó Síndrome de Patau, presenta una frecuencia más baja que la trisomía 18 (1 por cada 8000 a 12000 nacimientos) con efectos más severos, se ha establecido que el hecho de presentar graves malformaciones de órganos internos como el Sistema Nervioso Central y órganos corporales, puede indicar que dichas alteraciones se inician en las primeras fases de la embriogénesis, quizá desde la sexta semana de la vida intrauterina. Debido a la severidad de los defectos, la mayoría de ellos escasamente sobreviven al nacimiento, la muerte intrauterina es elevada, el 90% de los pacientes mueren en los primeros meses, solamente el 5% sobreviven por espacio de 3 años. Existe un incremento de incidencia en hombres sobre las mujeres.

El origen de la anomalía es la no-disyunción durante la meiosis de uno de los progenitores, más frecuentemente la madre. También se han reportado Síndrome de Patau por translocación en el 2% de casos. Dicha translocación se da entre el cromosoma 13 y otro cromosoma del grupo D, la más habitual es la translocación 13;14.

Las características clínicas generales de la trisomía 13 son:

Fisura Labio-palatina

Retardo mental severo

Malformaciones congénitas en muchos sistemas de órganos

Defectos en corazón

Anomalías en riñón y tracto digestivo

Defectos oculares

Polidactilia

Criptorquidia

Aparente microftalmia

Malformaciones cerebrales

Microcefalia

Profundo retraso del desarrollo neurológico

Implantación baja de las orejas con pabellón malformado

Pies con arco plantar mínimo y grandes talones salientes (1, 3, 9). (Ver diapositiva 6).

Las principales aneuploidías en cromosomas sexuales son:

Síndrome de Turner (45,X)

Hacia 1940 se observó que dos anomalías en la especie humana, los síndromes de Turner y de Klinefelter se caracterizan por un desarrollo sexual anormal. En 1959 se determinaron, independientemente los cariotipos de individuos con estos síndromes y se vio que eran anormales en relación con los cromosomas sexuales. En el ámbito de los cromosomas sexuales, la anomalía cromosómica más común es el Síndrome de Turner, pese a su alto índice de aborto, es la única monosomía que ha presentado casos viables con una incidencia de 1 por cada 700 nacimientos femeninos vivos. El cromosoma perdido puede ser un X o un Y, pero la ausencia del segundo cromosoma sexual produce un fenotipo femenino con las siguientes características clínicas generales:

Amenorrea primaria

Ausencia de cambios puberales femeninos

Estatura anormalmente baja

Cuello corto y tórax ancho

Constricción de la aorta

Ovarios rudimentarios

Defectos cardiacos

Estatura corta

Tendencia a ser obesos

Usualmente son incapaces de tener hijos, aquellas pacientes que tienen hijos son mosaicos, presentando líneas celulares normales.

Se ha establecido que el segundo cromosoma X es necesario para el desarrollo del ovario, para el crecimiento normal y para el desarrollo del sistema nervioso. La ausencia completa de un cromosoma X, acompañada o no de un cromosoma Y es siempre mortal, lo que subraya el papel del cromosoma X como elemento esencial para la vida (1,4,8).

Aunque son menos comunes, una forma variante de Síndrome de Turner se produce por la herencia de un cromosoma X con una anomalía estructural, ya sea en isocromosoma o en una forma deletada. Estos casos presentan rasgos fenotípicos comunes con respecto al Turner convencional. También se ha reportado, casos de Síndrome de Turner con cromosoma Y deletado (1). (Ver diapositiva 7).

Síndrome de Klinefelter (47, XXY)

Este síndrome se presenta por la existencia de un cromosoma X extra, tiene una incidencia de 2 casos por cada 1000 nacimientos masculinos vivos, en la mayoría de los casos se detecta hasta que los pacientes alcanzan la pubertad. Las características clínicas generales son:

Los individuos afectados son varones pero muestran un escaso desarrollo sexual

Estatura alta

Bajo crecimiento de barba

Pene y testículos pequeños

Patrón de bello púbico femenino

En algunos casos leve retardo mental

Usualmente tienen problemas de esterilidad

En algunos casos cierto grado de desarrollo de mamas

Otras formas de Síndrome de Klinefelter ocurren por la presencia de más de dos cromosomas X, usualmente se incrementa la severidad del retardo mental en las variaciones 48, XXXY y 49, XXXXY. También se han reportado otras dotaciones

cromosómicas como; 48,XXYY; 49,XXXYY. Estas condiciones cromosómicas son fenotípicamente similares al 47,XXY, pero las manifestaciones son frecuentemente más severas en individuos con mayor número de cromosomas X(1,3,4,8). (Ver diapositiva 8).

Síndrome de Superhembra (47, XXX)

Este síndrome presenta muy pocas manifestaciones fenotípicas, las más comunes son:

Alteración del desarrollo neurológico y psíquico

Reducción del coeficiente intelectual aunque no es suficientemente severo para clasificarse como retardo mental

Leves signos de malformaciones faciales y esqueléticas

Fertilidad no afectada, sin embargo, tienen un leve incremento en el riesgo de presentar no-disyunción meiótica, lo cual les puede conducir a tener hijos con otras trisomías como por ejemplo la trisomía 21.

En raros casos se han descrito cariotipos 48, XXXX y 49, XXXXX, acompañados de problemas del desarrollo sexual y de retraso mental intenso (1,3,4,8). (Ver diapositiva 9).

Síndrome de Polisomía de Y (47, XYY)

Al igual que el síndrome de trisomía X, la polisomía de Y presenta muy pocas manifestaciones fenotípicas, las más comunes son:

Conducta agresiva

Elevada estatura que empieza a observarse en la niñez

Tamaño dentario aumentado

Trastornos de aprendizaje especialmente dificultades con el lenguaje y hasta un leve descenso del coeficiente intelectual y de las habilidades psicofísicas (1,3,8). (Ver diapositiva 10).

ANOMALIAS NUMERICAS A NIVEL PLOIDICO, EUPLOIDIAS ABERRANTES O POLIPLOIDIAS

Antes de explicar este tipo de anomalías es importante aclarar los siguientes conceptos. El número de dotaciones cromosómicas se denomina euploidía, ploidía o grado de ploidía, los organismos eucariotes llevan en sus células bien una sola dotación cromosómica (condición haploide) o dos dotaciones (condición diploide). Es así como en estas especies las condiciones haploide o diploide constituyen situaciones de euploidía normales.

Así pues, en humanos, cuando se trata del conjunto, se considera que la célula normal es euploide, es decir tiene el número correcto diploide de 46 cromosomas. Anormalmente el conjunto puede estar formado por más de dos juegos haploide; éstos son casos de anomalías cromosómicas a nivel ploídico o también llamadas poliploidías o euploidías aberrantes. Como se aumenta entonces uno o más juegos haploide, el número de cromosomas que existen en la euploidía aberrante es múltiplo de la serie haploide. La designación de los poliploides se basa en el número de dotaciones de cromosomas que se encuentren: un triploide tiene tres juegos cromosómicos ($3n$), un tetraploide cuatro ($4n$), un pentaploide ($5n$), hexaploide ($6n$) y así sucesivamente. El nivel de viabilidad de concepciones con anomalías a nivel ploídico es muy baja y casi todas culminan en abortos espontáneos tempranos (4, 12,15). (Ver diapositiva 18 y 20).

El origen de las poliploidías se puede dar por los siguientes fenómenos:

NO DISYUNCION GENERALIZADA: Ocurre cuando todo el legado cromosómico durante la división celular (mitosis o meiosis) migra hacia una sola célula. Así por ejemplo, si ocurre una falla en la segregación de todos los cromosomas en las divisiones meióticas (no-disyunción en la primera o segunda división) puede dar lugar a la producción de un gameto diploide. Si tal gameto sobrevive y es fecundado por un gameto haploide, se producirá un cigoto con tres juegos cromosómicos (3).

ENDORREDUPLICACION: Es un fenómeno anormal que probablemente se presenta raras veces *in vivo*. En teoría puede suceder tanto en mitosis como en meiosis, que no se produzca la división del citoplasma (citocinesis) después de la replicación, dando pie a que la célula se reduplica en sí misma. Los mecanismos que explican el proceso de endorreduplicación se enfocan hacia errores en la división del centrómero para separarse

los cromosomas o las cromátides durante la anafase, fallas en la división nuclear durante la telofase (citocinesis), fallas en los puntos de chequeo que evitan la duplicación de la célula antes de la citocinesis y también por retención anormal de la célula en la fase S del ciclo celular, conllevando a que se reduplique y a pesar de ello sufra división completa. A nivel citogenético la endorreduplicación se visualiza como un tipo especial de poliploidía, donde aparecen muy cercanos los cromosomas homólogos, cada uno con cuatro cromátides unidas a un mismo centrómero (1).

La endorreduplicación puede ocurrir entonces en cualquier evento de división celular ya sea en mitosis o meiosis; puede ocurrir en el crecimiento de los oogonios (mitosis), durante la ovogénesis ya sea en meiosis I o en meiosis II. Así, por ejemplo, si ocurre endorreduplicación en el ciclo mitótico de un espermatogonio, el producto de esta división será una sola célula hija tetraploide. Si esta célula anormal ($4n$) hace meiosis, se producirán 4 gametos diploides ($2n$) que al fecundarse con un óvulo normal darían origen a un cigoto triploide.

Si se presentara endorreduplicación en la meiosis I de la espermatogénesis, no se originarían dos espermatocitos primarios puesto que no se presentó división del citoplasma o citocinesis. Esto conllevaría a que la célula anormal conservara la condición diploide original y no se presente por ende una división reduccional en Meiosis I. Si por el contrario, ocurre en la meiosis II de la espermatogénesis, se podría pensar que la endorreduplicación se presentaría de dos maneras; en la primera, uno de los espermatocitos secundarios presenta una división normal originando finalmente dos células hijas haploides, pero el otro espermatocito secundario no sufre citocinesis durante la segunda división y por lo tanto se origina una sola célula diploide. En la otra forma, posiblemente muy remota, los dos espermatocitos secundarios presentan endorreduplicación durante la segunda división y por lo tanto se originan al final de la meiosis II dos células diploides.

A nivel de ovogénesis, en un evento de endorreduplicación en la meiosis I, no se origina el primer cuerpo polar puesto que no se presentó división del citoplasma o citocinesis. Esto conlleva a que la célula anormal mantenga la condición diploide original y no se presente por ende una división reduccional en Meiosis I. En meiosis II de la ovogénesis, el oocito

secundario después de segregar normalmente sus cromátides no sufre citocinesis durante la segunda división y por lo tanto se origina una sola célula diploide.

También puede ocurrir en la primera división mitótica que sigue la fecundación, por lo tanto los ciclos mitóticos normales sucesivos tendrán la anomalía, dando origen a un embrión tetraploide. Si la endorreducción se presenta después de la primera división mitótica, se puede dar origen a un embrión tetraploide en mosaico, con una línea diploide normal y otra línea tetraploide, coexistiendo en el embrión dos líneas celulares diferentes (1,3).

DISPERMIA: Ocurre cuando un óvulo haploide es fecundado simultáneamente por dos espermatozoides haploides, dando como resultado un cigoto triploide (3, 14). (Ver diapositiva 21). (Ver diapositivas 22 a 27).

FECUNDACION DE UNA DIANDRIA O UNA DIGINIA: Otro tipo de anomalía de todo el conjunto de cromosomas es la diandria que es una condición anormal de un espermatozoide o de un cigoto que posee un conjunto de 46 cromosomas de origen exclusivamente paterno. En el caso del cigoto desapareció el conjunto cromosómico materno y está duplicado el del padre, esta anomalía no sólo es letal tempranamente, sino que en vez de embrión se desarrolla una mola hidatidiforme. A su vez, si existe un conjunto cromosómico de 46 que proviene exclusivamente de la madre, ya sea en óvulo porque no se eliminó un cuerpo polar o en cigoto porque desapareció el conjunto cromosómico paterno y está duplicado el de la madre, el resultado es una diginia que igualmente en el caso del cigoto es tempranamente letal.

Con base en lo anterior, se ha establecido que las poliploidías también se pueden originar por fertilización de un óvulo con 46 cromosomas (diginia) por parte de un espermatozoide normal o cuando un óvulo normal es fecundado por un espermatozoide con 46 cromosomas (diandria). En ambos casos se produce un cigoto triploide que presentará tres juegos cromosómicos (14,15).

Triploidía (3n)

En los seres humanos, es la forma más frecuente de poliploidía, que se observa en un 15 a 18% de los abortos espontáneos. Casi el 1% de todas las concepciones diagnosticadas son triploides, pero más del 99% de las mismas mueren antes de nacer y sólo 1 de cada 10 000 nacidos vivos es un ser humano triploide, sin embargo la mayor parte de los que nacen fallecen máximo en el primer mes de vida. Por estos hallazgos se ha establecido que la triploidía es incompatible con la vida y debe ser considerada como un proceso mortal.

Los fetos triploides pueden ser 69,XXX; 69, XXY; 69, XYY; 69, YYY, estos últimos al carecer de un cromosoma X nunca son viables. Un 75% aproximadamente de todos los casos de triploidía tienen dos series de cromosomas paternos, estos casos generalmente se pierden al principio o mitad del embarazo. Por ello, se ha establecido que probablemente, la mayoría de los cigotos triploides surgen como consecuencia de la dispermia. Los casos con una contribución materna doble sobreviven más, pero raramente llegan más allá del periodo neonatal temprano.

Los individuos triploides casi siempre muestran un crecimiento intrauterino retardado con una relativa preservación del crecimiento de la cabeza a expensas de un tronco pequeño. La sindactilia del tercer y cuarto dedo de la mano y/o el segundo y tercer dedos de los pies es un hallazgo común. Los recién nacidos triploides tienen la cabeza grande, y malformaciones en la boca, ojos y genitales (3,11). (Ver diapositiva 19).

Tetraploidias (4n)

Las tetraploidías se presenta en pocos casos. Se observa en un 5% de todos los abortos espontáneos y sólo en raras ocasiones se observan nacidos vivos. Las dotaciones cromosómicas más comunes son 92, XXXX y 92,XXYY. El origen de esta anomalía se ha adjudicado por una endoreduplicación en la primera división mitótica después de la fecundación (3).

MOSAICOS O MIXOPLOIDIAS

Son anormalidades en las cuales coexisten en un mismo organismo dos o más líneas celulares cromosómicamente diferentes, cada condición detectada en el mosaico debe ser vista como mínimo en dos células. Las líneas celulares presentes en un mosaico, pueden presentar diferentes complementos cromosómicos, de tal forma que no siempre se encuentra una línea celular normal. Los mosaicos pueden presentarse desde contener células normales, con líneas aneuploides y/o euploides aberrantes, o solo líneas celulares anormales con aneuploidías y/o euploidías aberrantes e incluso con rearrreglos estructurales. (4,9, 15).

El Síndrome de Turner por ejemplo, puede presentarse en forma de mosaico, asociado con una línea celular normal masculina o una línea femenina, y/o con células asociadas a Klinefelter o triple X e incluso con líneas celulares portadoras de isocromosoma de brazo largo de cromosoma X. Otro ejemplo de mosaicismo, puede ocurrir cuando se presentan células con una dotación genética normal y células tetraploides. En este caso, la formación de una célula tetraploide ocurre por un evento de endoreduplicación después de la primera división mitótica, coexistiendo de esta manera en el embrión dos líneas celulares distintas; una diploide normal y otra línea de células tetraploides. Estos individuos mosaico sobreviven algo más que los de poliploidía completa, pero sigue siendo una anormalidad que amenaza la vida (3). (Ver diapositiva 28).

Los mosaicos se originan sólo después de la fecundación y en cualquier etapa del desarrollo embrionario, por una inadecuada segregación de los cromosomas durante la mitosis. Los eventos responsables son no-disyunción y retraso de una cromátide durante la anafase de la mitosis, los cuales fueron descritos anteriormente. El mosaicismo también puede ser considerado como resultado del impacto de virus y químicos sobre la división de las células durante la vida, esto se puede evidenciar en los análisis citogenéticos de muestras oncológicas en las cuales el mosaicismo es un factor influyente sobre el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del tratamiento; según el tipo de anormalidad existente, su porcentaje de presentación y el tipo de tejido donde se detecte.

El nivel de mosaicismo depende de la etapa en que ocurre el error en la división durante el desarrollo del organismo. Si la mala división ocurre en la primera división celular después de la fecundación es posible que todos los tejidos del cuerpo sean afectados, con dos líneas celulares distribuidas en un 50% cada una. Por el contrario si la falla ocurre después que han sido establecidos los tres tipos celulares (Ectodermo, Mesodermo y Endodermo) las células anormales pueden localizarse en un tipo celular específico, si esto ocurre aún más tarde, las anomalías pueden aparecer en solamente un órgano del cuerpo, en algunas instancias, las líneas celulares anormales pueden ser confinadas a membranas extraembrionarias (placenta, corion y amnion). La secuela clínica del mosaico, depende de la naturaleza de la anormalidad, la proporción y localización de las células anormales en el cuerpo. Si se sospecha que un paciente presenta mosaicismo y este no se detecta en una muestra inicial de tejido, es necesario examinar tejidos derivados de los tres diferentes tipos celulares desarrollados durante el periodo embrionario, en estos casos los más comúnmente estudiados es sangre periférica (de origen mesodérmico) y piel (de origen ectodérmico) (1).

ANOMALIAS CROMOSOMICAS ESTRUCTURALES

Son anomalías que son causadas por rompimientos cromosómicos, seguidos por la pérdida o reordenación de los fragmentos afectados, ocasionando una alteración en el patrón morfológico y distribución del bandeo normal de los cromosomas. Aunque los telómeros no se fusionan fácilmente con extremos de cromosomas "rotos" o con otros telómeros, los extremos producidos en los puntos de rotura son "pegajosos" y pueden reunirse con otros extremos rotos. Si la rotura y reunión simplemente no restablece la ordenación original y si la alteración ocurre en el plano germinal, los gametos tendrán una reordenación estructural que será hereditaria (1).

Cuando la aberración se encuentra en un homólogo, pero no en el otro, se dice que el individuo es heterocigótico para la aberración. En tales casos, se producen configuraciones raras, pero características, en el apareamiento durante la sinapsis meiótica. Estos patrones son útiles para identificar el tipo de cambio que ha ocurrido. Si no hay pérdida o ganancia de material genético, los individuos que llevan la aberración en "heterocigosis" probablemente no quedarán afectados fenotípicamente. Sin embargo, los apareamientos de las reordenaciones dan lugar a menudo a gametos con duplicaciones o deleciones de

regiones cromosómicas. Cuando esto ocurre, los descendientes de "portadores" de ciertas ordenaciones tienen a menudo una mayor probabilidad de presentar cambios fenotípicos (4,9).

ANOMALIAS CROMOSOMICAS ESTRUCTURALES ESTABLES

Las anomalías cromosómicas estructurales estables son anormalidades que se mantienen constantes durante las sucesivas divisiones celulares del organismo. En este grupo se incluyen las deleciones, duplicaciones, inversiones y los isocromosomas, las cuales ocurren en un simple cromosoma y las translocaciones en donde intervienen dos o más cromosomas. Las inserciones pueden involucrar un solo cromosoma o más de un cromosoma. (Ver diapositiva 29).

DELECIÓN

La deleción es una anormalidad cromosómica en la cual se presenta rotura y pérdida de un fragmento cromosómico. La ausencia del fragmento se da debido a que después de presentarse una rotura, la parte del cromosoma afectado que retiene la región centromérica normalmente se mantiene cuando la célula se divide, mientras que el segmento sin centrómero se pierde en las células hijas después de la mitosis o de la meiosis.

Los efectos fenotípicos de las deleciones pueden ser múltiples y variados porque pueden dejar en estado monosómico un grupo de genes ubicados en la porción cromosómica deletada o en estado nulisómico en caso de deleciones del cromosoma X masculino.

El campo de las deleciones se ha ampliado con las "microdeleciones" en las cuales sólo está faltante una sub-banda perceptible con los bandeados de alta resolución y/o con métodos de citogenética molecular. El origen de las deleciones es diverso, pero se considera que la mayoría se origina en la meiosis de un progenitor, por un entrecruzamiento anormal que produce un gameto con una deleción y otro con una duplicación (9,12,14).

Existen dos tipos de deleciones:

La deleción terminal, en la cual ocurre un solo punto de rompimiento y se pierde un fragmento terminal, dirigido hacia el brazo corto o el brazo largo de un cromosoma. (Ver diapositiva 30).

La deleción intersticial, en la que se presentan dos puntos de rompimiento en un cromosoma, pérdida del material y reunión de los extremos rotos. Cuando hay sinapsis entre un cromosoma con una deleción intersticial y un homólogo normal, la región no emparejada del homólogo normal forma un "bucle", tal configuración se denomina lazo de deleción o lazo de compensación. Sin embargo, también se ha establecido que esta alteración puede dar origen a un entrecruzamiento desigual durante la meiosis (1). (Ver diapositiva 32 y 33).

Un ejemplo conocido de una deleción terminal corresponde al Síndrome de Maullido de Gato (Cri Du Chat), el cual fue reportado desde 1963. Se ha estimado una incidencia de 1 en 50 000 nacidos vivos. A nivel citogenético se evidencia una pérdida del brazo corto del cromosoma 5, el punto de rotura se presenta en la banda 5p12, aunque el tamaño del fragmento delatado varía y parece influir sobre los niveles físicos, psicomotores y mentales de los pacientes. Esta anomalía estructural trae como consecuencia una monosomía parcial que afecta al desarrollo mental y motor de los pacientes. Algunas características clínicas del Síndrome de Maullido de Gato son:

Retraso mental

Desarrollo anormal de la glotis y de la laringe, por ello los bebés afectados tienen un llanto similar al maullido de un gato, dando así el nombre al síndrome.

Anomalías del desarrollo facial

Malformaciones gastrointestinales

Complicaciones cardiacas (3). (Ver diapositiva 31).

DUPLICACIÓN

La duplicación es una anomalía en la que se encuentra repetido un fragmento cromosómico usualmente en tandem con la secuencia original. El fenotipo se debe a una trisomía de la región duplicada. Como en las deleciones, el apareamiento en heterocigosis puede dar lugar a un bucle. Las duplicaciones se originan como consecuencia de un entrecruzamiento desigual entre cromosomas en sinapsis durante la meiosis, produciendo tanto duplicaciones

como deleciones. También pueden aparecer duplicaciones por una replicación errónea antes de la meiosis (1).

Las duplicaciones pueden dar origen a redundancia genética, así mismo como las deleciones, pueden dar lugar a efectos fenotípicos y finalmente se ha establecido que éstas han sido causa de variabilidad genética en la evolución puesto que también ofrece nuevo material genético para la divergencia evolutiva (4).

Pueden existir dos tipos de duplicación:

Duplicación indirecta: Cuando la región duplicada gira 180° con respecto a la secuencia original. Ocurre en raros casos. Aunque varios mecanismos han sido postulados no hay suficiente claridad sobre el origen de esta anomalía.

Duplicación directa: Donde la región duplicada tiene la misma orientación de la secuencia original, este rearrreglo es más frecuente con respecto a la duplicación indirecta. Esta duplicación en tandem probablemente resulta de un entrecruzamiento desigual en meiosis o de un rearrreglo entre las dos cromátides durante la mitosis (1,7). (Ver diapositiva 34 y 35).

INVERSIÓN

La inversión es una anomalía en la que un segmento cromosómico ha sufrido una rotación de 180° con respecto a su orientación normal, esto implica dos sitios de rompimiento y subsecuente reunión del segmento invertido. La inversión puede asociarse con un fenotipo clínico solo si el sitio de rompimiento ocurre en una secuencia génica importante, pero la mayoría no afectan el fenotipo del individuo que la porta, pues los puntos de rotura no involucran genes (9).

Existen dos tipos de inversiones:

La inversión paracéntrica, la cual se presenta cuando el fragmento cromosómico afectado no incluye centrómero.

La inversión pericéntrica, se presenta cuando el fragmento cromosómico afectado incluye centrómero. La inversión pericéntrica del cromosoma 9 es una variante heteromórfica común en la que no se conoce significación clínica, en este caso no parece causar

incremento en el riesgo de portarla o de descendientes no balanceados para esta anomalía, considerándose como una variante normal (7).

Aunque las inversiones en la mayoría de los casos no afectan fenotípicamente al individuo, pueden ser guía de recombinaciones cromosómicas no balanceadas durante la meiosis dando lugar a gametos aberrantes. Los problemas de emparejamiento de las secuencias homólogas entre un cromosoma normal y uno invertido puede conducir a la formación un asa o loop en la porción correspondiente a la inversión. Si no ocurre entrecruzamiento dentro del segmento invertido, los homólogos segregarán y darán lugar a dos cromátides normales y dos invertidas, que se distribuirán en los gametos, sin embargo, si hay entrecruzamiento dentro del asa o loop de inversión, se producirán cromátides anormales.

En caso de que exista una inversión paracéntrica, se originaría una cromátide dicéntrica (con dos centrómeros) y un fragmento acéntrico (sin centrómero). Ambas tienen también duplicaciones y deleciones del segmento del cromosoma. En la anafase, un fragmento acéntrico se mueve aleatoriamente hacia uno u otro polo, o puede perderse, mientras que una cromátide dicéntrica al ser atraída simultáneamente hacia los dos polos puede romperse en algún punto, por lo que en la división reduccional parte de la cromátide irá hacia un gameto y parte hacia el otro, por consiguiente, los gametos contendrán cualquiera de las dos cromátides rotas, que son deficientes en material genético. Cuando tal gameto participe en la fecundación, el cigoto se desarrollará muy a menudo de manera anormal. El 50% de estos gametos no son eficaces y la mitad de los gametos viables portan el cromosoma con la inversión, perpetuándola por generaciones.

Un desequilibrio similar ocurre como consecuencia de un entrecruzamiento entre una cromátide con una inversión pericéntrica y su homóloga no invertida. Las cromátides recombinantes tendrán duplicaciones y deleciones. Los gametos que reciben estas cromátides después de su participación en la fecundación también producen embriones letales.

Las consecuencias de ser portador de una inversión pueden ser por lo tanto, la formación de gametos inestables que conducirán al aborto recurrente o en algunas instancias a que el hijo/a tenga anomalías congénitas. También las inversiones pueden dar lugar a efectos de posición y jugar un papel importante en el proceso evolutivo. Si está en heterocigosis, las inversiones disminuyen la fertilidad y reducen la recombinación de genes incluidos en la inversión (4,814). (Ver diapositivas 36 a la 42).

ISOCROMOSOMA

El isocromosoma es un cromosoma en el cual los brazos sobre uno u otro lado del centrómero son morfológicamente idénticos, dando lugar a que las dos copias del brazo corto o del brazo largo porten por ende los mismos loci genéticos. En esta anomalía se presentan fenotipos asociados con la trisomía del brazo duplicado y la monosomía del brazo faltante (14).

Existen diferentes explicaciones que sustentan el origen de los isocromosomas, la más común es que se origina al presentarse una división transversal del centrómero, separando los dos brazos en lugar de las dos cromátidas. Esta división anormal podría conducir a la formación de uno o dos isocromosomas, cuando en la subsecuente mitosis se duplicaran las dos cromátidas del brazo, quedando organizadas como dos brazos idénticos unidos por la porción remanente y funcional del centrómero. Sin embargo la elucidación del mecanismo de origen del isocromosoma aún no es definitiva (1, 14).

La formación del isocromosoma de brazo largo de cromosoma X ha sido reportada como una variante del Síndrome de Turner, el isocromosoma de brazo largo de cromosoma 17 es observado en pacientes con cierto tipo de leucemias, también se han visto involucrados en esta anomalía los cromosomas 13, 21 y Y. (1). (Ver diapositivas 54-57).

TRANSLOCACIÓN

La translocación es un intercambio de material genético entre dos o más cromosomas, algunos autores señalan que esta anomalía ocurre sólo entre cromosomas homólogos o no homólogos.

La translocación simple es una anomalía cromosómica que involucra el traslado de material de un cromosoma a otro. Aunque solo uno de los cromosomas involucrados en este tipo de anomalía traslada material cromosómico, en ambos cromosomas deben existir puntos de rotura para que se formen extremos “pegajosos”, que permitan la unión del fragmento translocado (1). (Ver diapositiva 43 y 44).

La translocación recíproca involucra el intercambio de material cromosómico entre dos cromosomas homólogos o no homólogos. En esta anomalía ocurre rompimiento en cada cromosoma y los segmentos rotos son intercambiados entre los dos cromosomas, así que en ocasiones no se gana ni se pierde material (Translocación recíproca balanceada). Un portador de una translocación recíproca puede ser asintomático, sin embargo, algunos individuos manifiestan un fenotipo anormal como resultado de la alteración de un gen en el sitio de rompimiento (Translocación recíproca no balanceada) (8,12). (Ver diapositiva 45).

En las translocaciones recíprocas balanceadas, en la meiosis, el destino de los productos de la translocación y sus homólogos normales pueden separarse; entonces, puede ir a los gametos un conjunto cromosómico que luego de la fertilización da lugar a una translocación no balanceada, que conforma una monosomía parcial o una trisomía parcial.

Las translocaciones también intervienen en determinadas formas de leucemia. El intercambio de segmentos cromosómicos altera la regulación de un tipo de genes conocidos como protooncogenes, cuya disrupción es esencial para la aparición y el mantenimiento del proceso maligno. Un ejemplo de translocación recíproca no balanceada donde los puntos de rotura de cada cromosoma involucrado, afectan genes específicos y conlleva a un fenotipo anormal asociado con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es la translocación entre los cromosomas 9 y 22 ($t(9;22)(q34; q11)$). En la banda 9q34 el rompimiento afecta el protooncogén Abelson c-ABL y en la banda 22q11 el rompimiento afecta el gen BCR. La translocación recíproca produce sobre el cromosoma 9 anormal un gen híbrido con la fusión génica ABL/BCR que no juega un papel patogenético importante y sobre el cromosoma 22 anormal un gen híbrido con la fusión BCR/ABL que si se ha relacionado con la LMC pues codifica para una proteína quimérica involucrada en eventos de

proliferación y adhesión anormal y bloqueo de apoptosis (6). (Ver diapositiva 46 y 51-53).

La translocación robertsoniana descrita por el citólogo W.R. Robertson, ocurre entre cromosomas acrocéntricos, en ambos ocurre rompimiento y pérdida de la zona centromérica o cercana al centrómero uniéndose posteriormente los brazos para formar un solo cromosoma. De la translocación robertsoniana se originan dos productos o cromosomas derivativos: uno viable, compuesto de los dos brazos largos unidos por las regiones centroméricas y el otro que se pierde, formado por la fusión de las zonas centroméricas o cercanas al centrómero de cada cromosoma. Dado que estos últimos portan heterocromatina constitutiva y genes ribosomales redundantes que codifican para ARNr, a pesar de la pérdida de algo más del 10% de éstos genes no se traduce en un efecto fenotípico anormal. Los individuos portadores de este tipo de translocación (heterocigotos) no quedan afectados, sin embargo, muestran efectos de éstas en su reproducción (abortos) y en ciertas ocasiones los portadores varones son estériles. Cuando está presente una translocación robertsoniana, el emparejamiento meiótico tiene la probabilidad de producir gametos desbalanceados debido a emparejamientos anormales entre los cromosomas involucrados y también se puede presentar no-disyunción de estos cromosomas aumentando aún más el desbalance cromosómico. Este tipo de translocación ha desempeñado un papel importante en la evolución al permitir la reducción del número cromosómico en las especies (4). (Ver diapositiva 47 y 48).

El Síndrome de Down familiar está explicado por translocaciones robertsonianas en las cuales se involucra el cromosoma 21 y otro acrocéntrico, generalmente uno del grupo D, llevando un patrón de herencia que aumenta la frecuencia de hijos con el Síndrome de Down con respecto a las demás familias afectadas cuya enfermedad se justifica por un fenómeno de no-disyunción en la meiosis de uno de los progenitores.

En este tipo de casos, estudios citogenéticos de los padres y de sus hijos revelan que uno de los padres tiene una translocación 14; 21. Es decir, un padre tiene la mayor parte de uno de los cromosomas 21 translocado en un extremo del cromosoma 14. Este individuo es normal aún cuando él o ella no tenga una dotación diploide completa del material genético, puesto que porta sólo 45 cromosomas.

En la meiosis, la cuarta parte de los gametos de los individuos tendrán dos copias del cromosoma 21: un cromosoma normal y la mayor parte de una segunda copia translocada al cromosoma 14. Cuando tal gameto sea fecundado por un gameto haploide normal, el cigoto resultante tendrá 46 cromosomas, pero con tres copias del cromosoma 21. Estos individuos presentan el síndrome de Down. Otros descendientes viables posibles tienen o bien el genoma diploide normal, sin translocación, o una translocación equilibrada como el padre. Ambos casos dan origen a individuos normales. (9). (Ver diapositiva 49).

INSERCIÓN

La Inserción es una forma de translocación en la cual el material de un cromosoma es cortado e insertado entre dos secciones normalmente adyacentes de otro cromosoma. El material insertado puede incluirse en orientación normal o invertida con respecto al centrómero. Las trisomías parciales pueden resultar después de una segregación de cromosomas que porten inserción. Las translocaciones o inserciones pueden involucrar más de dos cromosomas esto ocurre particularmente en anomalías cromosómicas adquiridas tales como las observadas en tumores (1,7). (Ver diapositiva 50-53).

ANOMALIAS CROMOSOMICAS ESTRUCTURALES INESTABLES

Son anomalías que no se mantienen constantes durante las sucesivas divisiones celulares del organismo conllevando a que el individuo pueda tener muchas poblaciones celulares con diferentes constituciones con respecto a la anomalía original. En este grupo se incluyen el cromosoma en anillo, el dicéntrico, el tricéntrico, el fragmento acéntrico, el triradio y el cuadriradio. (Ver diapositiva 58).

ANILLO

El anillo es un cromosoma circular originado por la delección de los dos extremos de ambos brazos del cromosoma y posterior reunión de los extremos rotos de la porción que porta el centrómero. Sin embargo, el cromosoma en anillo también puede conformarse por un solo brazo e incluso estar compuesto por uno o varios cromosomas. Un individuo con un cromosoma en anillo puede tener muchas poblaciones celulares con diferentes

constituciones con respecto al anillo. Los efectos fenotípicos varían extensamente de acuerdo con el o los cromosomas involucrados y la cantidad de material genético perdido.

Los anillos frecuentemente tienen inestabilidad mitótica puesto que las dos cromátides pueden entrecruzarse y romperse, encontrándose células con anillo, células sin anillo, células con dos anillos, dobles anillos o fragmentos resultantes de rompimientos. La replicación puede también producir un doble tamaño del anillo con dos centrómeros más que dos copias separadas del anillo. Los efectos fenotípicos entonces, pueden asociarse con la pérdida de material de los dos brazos que conduce a una monosomía de estas regiones; como pueden perderse en algunas células, conducen a una monosomía, mientras que en otras células las cromátides hermanas se intercambian dentro del anillo, resultando un doble tamaño del anillo y consecuente trisomía (12,14). (Ver diapositivas 59, 60, 61).

CROMOSOMA DICÉNTRICO

El cromosoma dicéntrico es aquel que tiene dos centrómeros como resultado de la unión de dos piezas rotas de cromosomas donde cada uno tiene un centrómero, dicha unión puede ocurrir por translocación de cromosomas no homólogos o de una translocación entre las dos cromátides del mismo cromosoma. Así, los dicéntricos pueden ser formados de dos diferentes cromosomas, como por ejemplo una translocación robertsoniana o por unión de cromátides para formar un isocromosoma, después que ocurre rompimiento y pérdida de las secciones distales de las cromátides. El cromosoma dicéntrico presenta un comportamiento especial en la meiosis, ya que se originan puentes de tensión en la anafase (Puente anafásico) cuando cada centrómero tiende a migrar a un polo diferente, formándose así rupturas a distintos niveles en la región intercentromérica del cromosoma anormal. Sin embargo, existen algunos cromosomas dicéntricos que tienen poca separación del material centromérico, de tal forma que los centrómeros operan juntos como un gran centrómero funcionando normalmente en la división celular (4, 14). (Ver diapositiva 62).

CROMOSOMA TRICÉNTRICO

El cromosoma tricéntrico es aquel que tiene tres centrómeros como resultado de una translocación en la cual participan tres cromosomas (7). (Ver diapositiva 63).

FRAGMENTO ACÉNTRICO

Es un fragmento cromosómico desprovisto de centrómero. Estos fragmentos durante la división celular no son arrastrados adecuadamente a los polos celulares en la anafase meiótica o mitótica acabando por perderse (14). (Ver diapositiva 64).

TRIRADIO

El triradio es un reordenamiento cromosómico originado por el apareamiento de secuencias homólogas de cromosomas acrocéntricos translocados (12, 13). (Ver diapositiva 68).

CUADRIRADIO

Debido a la gran afinidad de los cromosomas homólogos en su emparejamiento meiótico, los organismos diploides que disponen de una dotación de cromosomas normales y otra que incluye alguna reorganización cromosómica generan en sus meiosis estructuras cromosómicas emparejadas de forma y propiedades típicas de tal reorganización.

El cuadriradio es un reordenamiento cromosómico originado por el apareamiento de cromosomas translocados durante la meiosis I por sus secuencias homólogas. Esta estructura representa un problema para la célula, pues ésta no tiene un mecanismo que le permita distribuir el material de manera apropiada a las dos células hijas, así en las translocaciones son muchas las posibilidades como se presente la división de los cromosomas (12,13). (Ver diapositiva 65-67).

SITIOS FRÁGILES

También en el ámbito cromosómico se pueden evidenciar sitios frágiles los cuales corresponden a regiones o bandas cromosómicas que aparecen como una interrupción no coloreada o gaps de anchura variable que usualmente involucra ambas cromátides. A partir de esa interrupción se pueden generar fragmentos cromosómicos que son de tamaño constante porque el sitio frágil o fragilidad es de una localización constante y específica para un cromosoma (14).

Los sitios frágiles pueden presentarse como variantes normales o ser asociados con enfermedades específicas y/o fenotipos anormales. Los sitios frágiles asociados con bandas de cromosomas específicos pueden ocurrir como una variante normal con consecuencias no fenotípicas. Estos sitios frágiles son heredados y pueden resultar en anomalías cromosómicas como deleciones, figuras multiradiales y fragmentos acéntricos (7).

Las fragilidades cromosómicas anormales guardan relación con los sitios de ruptura de los rearrreglos estructurales de los cromosomas en el cáncer, y por lo mismo, por la localización de algunos oncogenes. También han permitido diagnosticar síndromes como por ejemplo el Síndrome de X-Frágil, en el cual la banda del brazo largo del cromosoma X, Xq27.3, evidencia un sitio frágil bajo condiciones de cultivo carentes de folatos. En esta región cromosómica se encuentra el gen FMR1 el cual presenta un nuevo tipo de mutación: Expansión de repeticiones de trinucleótidos, asociada con efectos fenotípicos como retardo mental y daños neurológicos. Esta alteración, que se puede considerar igualmente como una alteración génica simple y como una anomalía cromosómica, tiene la distinción única de ser causa hereditaria más común de retraso mental y la primera alteración en que se identificó una mutación dinámica (15).

Inicialmente descrita en 1969, el significado de esta anomalía cromosómica no se entendió completamente hasta 1977 y fue en 1991 cuando se descubrió el defecto molecular subyacente. El Síndrome de X-Frágil afecta aproximadamente a 1 de cada 2000 varones y explica entre el 4 a 8% de todos los retrasos mentales en varones. Las características clínicas generales son:

Retraso mental de moderado a severo

Los niños afectados muestran comportamiento hiperactivo y/o aspectos autísticos

El habla tiende a ser repetitiva y con pausas

Los varones presentan frente y mandíbula prominente, orejas grandes y cara alargada.

Después de la pubertad la mayoría de los varones afectados presentan testículos grandes (macroorquidismo)

Debilidad del tejido conectivo en la piel (estrías)

Prolapso de la Válvula mitral

Las mujeres portadoras pueden mostrar algunos de los efectos faciales (11,15). (Ver diapositivas 70-73).

NOMENCLATURA

Se ha establecido un “Sistema Internacional de Nomenclatura para Citogenética Humana” (SINCH = ISCN en inglés) por medio del cual la descripción del cariotipo normal y anormal está estandarizada. Este Sistema de Nomenclatura se creó a partir de la necesidad de categorizar los casos normales y anormales y de lograr una comunicación común entre investigadores, médicos, citogenetistas y demás profesionales relacionados con el área. El comité de soporte del ISCN recomienda que este sistema de nomenclatura sea usado en otras especies.

Las primeras conferencias fueron llevadas a cabo en 1960 en Denver, 1963 en London y 1966 en Chicago y debido a que en esa época aún no se habían estandarizado las técnicas de bandeado cromosómico, la nomenclatura se basó sobre cromosomas no bandeados, describiendo y organizándolos por tamaño, localización del centrómero y proporción del brazo. En 1971, un año después de reportarse las técnicas de bandeado cromosómico se realizó en París la conferencia que estableció el primer marco de referencia que señaló las reglas para describir los cromosomas bandeados por coloraciones fluorescentes y no fluorescentes. Este sistema original se sometió a varias revisiones y redefiniciones (París 1975, Stockholm 1977, París 1970, Memphis 1994), la última revisión reportada en 1995 produjo el manual de uso actual para Nomenclatura Citogenética Internacional (ISCN de 1995) (1,6,7).

El ISCN, estableció para anomalías estructurales un sistema corto de nomenclatura y un sistema detallado que tiene parámetros más específicos para la designación del cariotipo, en este escrito, como parte introductoria a la nomenclatura sólo se darán a conocer los parámetros más generales correspondientes al sistema corto (Tabla 1).

ABREVIACIONES	
ace	Fragmento acéntrico
del	Delección
der	Cromosoma derivativo
dic	Dicéntrico
dup	Duplicación
fra	Sitio Frágil
i	Isocromosoma
ins	Inserción
inv	Inversión o Invertido
mar	Cromosoma marcador
p	Brazo corto
q	Brazo largo
qr	Cuadriradial
r	Cromosoma en anillo
trc	Tricéntrico
t	Translocación
tr	Triradial
SIMBOLOS	
;	Separa cromosomas alterados y puntos de rompimiento en rearrreglos estructurales involucrando más de un cromosoma
()	Rodea cromosomas alterados estructuralmente y rompimientos
+	Ganancia
-	Pérdida de material
: :	Se rompió y se reunió
/	Separa líneas celulares en la descripción del mosaico
→	Desde hasta

Tabla 1. Símbolos y abreviaciones más comunes usados en el Sistema Internacional de Nomenclatura para Citogenética Humana (7).

DESIGNACION DE UN CARIOTIPO NORMAL

Se indica el número total de cromosomas y después de una coma (,) se especifican los cromosomas sexuales:

Hombre normal

46,XY

Mujer normal

46,XX

DESIGNACION DE ANORMALIDADES NUMERICAS

DESIGNACION DE ANEUPLOIDIAS

Se indica el número total de cromosomas, se escribe una coma (,), se especifican los cromosomas sexuales y después de una coma se coloca el signo + o - según el caso y se especifica el cromosoma involucrado en la anomalía, por ejemplo:

47, XX, +21

47,XX, +18

47,XX, +13

(Ver diapositivas 4-6 y 11).

En caso de aneuploidías en cromosomas sexuales no se usan los signos + ni -, por ejemplo:

45,X

47,XXY

48,XXXY

(Ver diapositiva 7-10).

Los signos + y - también se usan para indicar cromosomas anormales producto de alteraciones estructurales, por ejemplo:

47, XX, +inv(2) (p12q21)

DESIGNACION DE EUPLOIDIAS ABERRANTES

Se indica el número total de cromosomas y después de una coma (,) se especifican los cromosomas sexuales, por ejemplo:

69,XXX

92,XXYY

DESIGNACION DE MOSAICOS

Se enuncian todas las líneas celulares encontradas en el mosaico, separadas por un slash (/), por ejemplo:

45,X/46,X, i(X)(q10)

46,XX/92,XXXX

46,XX/45,X/47,XXX

(Ver diapositiva 28).

DESIGNACION DE ANORMALIDADES ESTRUCTURALES (SISTEMA CORTO)

Existen dos sistemas para designación de anomalías estructurales. Uno es un sistema corto en el cual la naturaleza del rearrreglo y los rompimientos son identificados por las bandas o regiones en las cuales ocurren los rompimientos. El otro sistema es un sistema detallado, el cual además de identificar el tipo de rearrreglo, define cada cromosoma anormal en términos de su composición de bandas.

Como parte introductoria a la nomenclatura de anomalías estructurales, en esta revisión se mencionará con más detalle los parámetros empleados en el sistema corto. En este sistema, los cromosomas alterados estructuralmente son definidos solamente por los puntos de rompimiento. Estos puntos son especificados dentro de un paréntesis inmediatamente siguiente a la designación del tipo de rearrreglo y los cromosomas involucrados. Los puntos son identificados por designaciones de bandas donde ha ocurrido la rotura y son listados en el mismo orden en que se enuncian los cromosomas involucrados. No se usa punto y coma (;) entre puntos de rotura presentes en un simple cromosoma rearrreglado. Sin embargo, aunque este sistema provee información sobre todas las bandas con ruptura involucradas en la generación de la anomalía cromosómica,

puede ser inadecuado o ambiguo en el caso de rearrreglos muy complejos, como por ejemplo los existentes en tumores.

DELECCIONES

El símbolo **del** se usa para denotar deleciones terminales o intersticiales. En un primer paréntesis se indica el cromosoma involucrado y en un segundo paréntesis se especifica los puntos de rotura. En una deleción terminal se indica el punto único de rotura y en una intersticial se nombran los puntos de rotura que limitan el fragmento deletado, por ejemplo:

Deleción terminal:

46,XX, del (5) (p15)

Deleción intersticial:

46, XX, del (6)(q16q24)

(Ver diapositivas 31 y 33).

DUPLICACIONES

El símbolo **dup** se usa para denotar tanto duplicaciones, en un primer paréntesis se indica el cromosoma involucrado en la duplicación y en un segundo paréntesis se especifica los puntos de rotura que limitan el fragmento duplicado, el orden numérico de las bandas indicará si la duplicación es directa o indirecta, por ejemplo:

Duplicación directa:

46,XX,dup(1)(q22q25)

Duplicación indirecta:

46,XX, dup(1)(q25q22)

(Ver diapositiva 35).

INVERSIONES

El símbolo **inv** se usa para denotar inversiones paracéntricas y pericéntricas.

En una inversión paracéntrica, se indican los puntos de rotura que limitan el fragmento cromosómico invertido, de tal forma que los dos puntos correspondientes señalarán bandas de brazo largo (q) o de brazo corto (p), puesto que el rompimiento no incluyó centrómero.

Por el contrario, en inversiones pericéntricas los dos puntos de rotura incluirán tanto brazo

corto (p) como de brazo largo (q), puesto que el rompimiento incluyó centrómero, por ejemplo:

Inversión paracéntrica:

46,XX,inv(3)(q21q26)

(Ver diapositiva 37).

Inversión pericéntrica:

46, XY, inv(3)(p13q21)

(Ver diapositivas 40 y 41).

ISOCROMOSOMAS

El símbolo **i** se usa para denotar isocromosomas. Después de este símbolo se anota entre paréntesis el cromosoma afectado y en un paréntesis final la banda correspondiente al punto de rotura a partir del cual comienza la duplicación del brazo, éste punto se establece con base en su patrón de bandeo, por ejemplo:

46,XX,i(17)(q10)

46,X,i(X)(q10)

(Ver diapositivas 55-57).

TRANSLOCACIONES

El símbolo **t** se usa para denotar translocaciones. En una translocación se describen inicialmente los cromosomas involucrados en el rearrreglo y en el siguiente paréntesis los puntos de rotura de cada cromosoma, separados por un punto y coma. En las translocaciones recíprocas donde están involucrados dos cromosomas, siempre se especifica primero el cromosoma sexual o el autosoma de menor valor numérico. La misma regla es seguida en translocaciones recíprocas que involucran tres cromosomas, pero en estos rearrreglos el cromosoma que es especificado después es el que recibe el segmento del que se listó primero y el cromosoma que se lista de último es el que dona el segmento al primer cromosoma. Estas reglas son aplicables en translocaciones con cuatro rompimientos y demás rearrreglos complejos. En orden a distinguir cromosomas homólogos, uno de los números puede ser subrayado.

Algunos ejemplos son:

46,XY,t(2;5)(q21; q31)

46,XY,t(X;13)(q27; q12)

46,XY,t(9;22;14)(q34; q11; q21)

46,XY,t(3; 9; 2; 22)(p13; q22; q34; q11)

En translocaciones robertsonianas, se usa el símbolo **der**, por ejemplo:

45, XX, der(13; 21)(q10;10)

46, XX, der(13;21)(q10; q10),+21

(Ver diapositivas 44,46, 48, 51, 52 y 53).

INSERCIONES

El símbolo **ins** se usa para denotar una inserción, en un primer paréntesis se indica el o los cromosomas involucrados en la inserción y en un segundo paréntesis se especifica inicialmente la banda donde se insertó el fragmento y después las dos bandas que limitan el fragmento insertado, por ejemplo:

Inserción dentro del mismo cromosoma:

46, XX, ins (2)(p13q21q31)

Inserción entre dos cromosomas:

46, XX, ins (5;2)(p14;q22q32)

ANILLO

El símbolo **r** se usa para denotar un cromosoma en anillo. Cuando el rearrreglo afecta solo un cromosoma, en un primer paréntesis se indica el cromosoma involucrado y en un segundo paréntesis se especifican los puntos de rotura sin separarse por punto y coma (;), por ejemplo:

46,XX,r(7)(p22q36)

(Ver diapositivas 60 y 61).

CROMOSOMA DICENTRICO

El símbolo **dic** se usa para denotar un cromosoma dicéntrico, en un primer paréntesis se indica los cromosoma homólogos o no homólogos que conformaron el dicéntrico separados

por un punto y coma (#;#) y en un segundo paréntesis se especifican las bandas de cada cromosoma, los cuales corresponden a los puntos de rotura y reunión, por ejemplo:

45,XX,dic(13;13)(q14;q32)

CROMOSOMA TRICENTRICO

Para designar un cromosoma tricéntrico se usa el símbolo **trc**. En el paréntesis inicial se especifica primero el cromosoma del "extremo" ya sea el de menor valor numérico o un cromosoma sexual, los otros cromosomas son listados en el orden en que se unieron al primero. La orientación de los cromosomas se especifica por el orden en que se enuncian los puntos de rompimiento especificados en el segundo paréntesis. Un cromosoma tricéntrico es contado en el cariotipo como un solo cromosoma. Un ejemplo de nomenclatura es el siguiente:

44, XX, trc(4;12;9) (q31; q22p13; q34)

DESIGNACION DE SITIOS FRAGILES

El símbolo **fra** se usa para denotar un sitio frágil, por ejemplo:

46, X, fra (X)(q27.3)

46, XY, fra(10)(q25.2)

(Ver diapositiva 70-73).

GENERALIDADES EN LA DESIGNACION DE ANORMALIDADES

ESTRUCTURALES POR EL SISTEMA DETALLADO

El sistema detallado para la designación de anomalías cromosómicas estructurales, además de identificar el tipo de rearrreglo, define cada cromosoma anormal en términos de su composición de bandas. Las convenciones usadas en el sistema corto se mantienen en el sistema detallado, excepto que dentro del segundo paréntesis se hace una descripción específica de la composición de las bandas del cromosoma(s) rearrreglado, en lugar de describir solamente los puntos de rompimiento. Los símbolos adicionales usados en el sistema detallado son los siguientes:

La flecha (\rightarrow) que denota "desde hasta" se registra para describir de donde a donde va un fragmento cromosómico involucrado dentro de un rearreglo. Dos puntos (:), son usados inmediatamente después de una banda para indicar que en esa zona ocurrió una rotura; dos puntos dobles (::), para indicar "rompimiento y reunión", es decir que permite describir en un cromosoma alterado la banda por donde se rompió y se reunió un fragmento cromosómico determinado. El extremo de un brazo cromosómico puede ser designado por su banda terminal o por el símbolo **ter** (terminal), precedido por la designación del brazo, por ejemplo, **pter** indica el extremo del brazo corto y **qter** el extremo del brazo largo. Para indicar el centrómero puede ser usada la abreviación **cen**.

Un ejemplo que muestra la aplicación de este sistema de nomenclatura, es la descripción de la siguiente translocación:

Sistema Corto:

46,, XY, t(2;5)(q21;q31)

Sistema Detallado:

46, XY; t(2;5)(2pter \rightarrow 2q21:: 5q31 \rightarrow 5qter; 5pter \rightarrow 5q31::2q21 \rightarrow 2qter)

Interpretación:

Individuo masculino con 46 cromosomas, porta una translocación donde están involucrados los cromosomas 2 y 5. Teniendo en cuenta que en el primer paréntesis los dos cromosomas están separados por un punto y coma (;), en el segundo paréntesis donde se describe la nomenclatura detallada, lo que está antes del punto y coma describe al cromosoma 2 anormal y la descripción que está después del punto y coma explicará la composición del cromosoma 5 anormal.

El cromosoma 2 anormal va desde la parte terminal de su brazo corto, hasta la banda 2q21 del brazo largo, en donde se rompió y se reunió con un fragmento del cromosoma 5 desde la banda 5q31 hasta la parte terminal del brazo largo.

Por otra parte, el cromosoma 5 anormal, va desde la parte terminal del brazo corto hasta la banda 5q31 donde se rompió y se reunió con la banda 2q21 hasta la parte terminal del brazo largo del cromosoma 2.

Esta nomenclatura describe una translocación recíproca, donde se presenta intercambio de segmentos distales entre los cromosomas 2 y 5 desde las bandas 2q21 y 5q31 las cuales señalan los dos puntos de ruptura ocurridos en este rearrreglo (7).

BIBLIOGRAFIA

1. BARCH, M.J., KNUTSEN, T., SPURBECK, J. 1997. The AGT Cytogenetics. Laboratory Manual. Lippincott-Raven publishers. Philadelphia. New York.
2. BROOKER, R. J. 1999. Genetics. Analysis and principles. Menlo Park, California: Addison Wesley.
3. CUMMINGS M.R., 1995. Herencia Humana: Principios y Conceptos. Editorial Interamericana. McGraw-Hill. España. Tercera edición.
4. GRIFFITHS, A., GELBART, W. M., MILLER, J., LEWONTIN, R. 1999. Genética Moderna. Editorial McGraw-Hill. Interamericana. Madrid.
5. GRIFFITHS, A., MILLER, J., SUZUKI, D., LEWONTIN, R. AND GELBERT, W. 2000. An Introduction to Genetic Analysis. New York. Séptima Edición. Editorial W. H. Freeman
6. HEIM, S AND MITELMAN, F. 1995. Cancer Cytogenetics. Second Edition. Wiley – Liss. Canadá.
7. ISCN. 1995. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Karger S., Basel, Switzerland. Ed. Mitelman F.
8. KLUG W.S., CUMMINGS M.R., 1999. Essentials of Genetics. Prentice Hall. Third edition. USA.
9. KLUNG, W. S. y CUMMINGS, M. R. 1999. Traducción Mensua Fernández José Luis. Conceptos de genética. Quinta edición. Madrid. Editorial Prentice Hall.
10. MAXINE, S. and BERG, P. Traducción de Ruiz- Avila Luis. 1993. Genes y genomas. Una perspectiva cambiante. Barcelona. Ediciones Omega S.A.
11. MUELLER, R.F. and YOUNG I. D. 2001. Genética Médica Emery's. Editorial Marban. Decima Edición. Madrid - España.
12. ROONEY, D.E. 2001. Human Cytogenetics. Constitutional Analysis. Third Edition. Oxford University Press. Vol 1. London.

13. ROONEY, D.E. And CZEPULKOWSKI, B.H. 1992. Human Cytogenetics: Malignancy and Acquired Abnormalities. A practical Approach. Volúmen II. Segunda edición. Oxford University Press. New York. Tokyo.
14. SALAMANCA, F. 1993. Citogenética Humana: Fundamentos y aplicaciones clínicas. Editorial Médica Panamericana. México. D.F.
15. SOLARI, A. J. 1999. Genética Humana. Fundamentos y Aplicaciones en Medicina.. Segunda edición. Buenos Aires. Médica panamericana.
16. STRACHAN, T. READ, A.P. 1996. Human Molecular Genetics. Bioscientific Publisher Publishers Limited, UK. Oxford. (Ver diapositiva 74).