

# CITOGENÉTICA HUMANA FUNDAMENTOS Y APLICACIONES CLÍNICAS

## Contenido

CAPÍTULO I.	LA CÉLULA. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN .....	1
	<i>Teoría celular.</i> - La célula como unidad anatómica y funcional.- <i>Estructura celular.</i> - Membrana celular.- Proteínas de membrana celular.- Proteínas periféricas.- Proteínas integrales.- Semipermeabilidad de membrana.- Complejos de unión.- Zonula ocludens.- Desmosomas.- Uniones comunicantes.- <i>Citoplasma y organelos.</i> - Citosol.- Compartimentalización metabólica.- Mitocondrias- Reticulo Endoplásmico.- Ribosomas.- Polisomas.- Aparato de Golgi.- Exocitosis.- Lisosomas.- Microtúbulos y Microfilamentos.- Citosqueleto.- Centriolos.- Núcleo.- Nucleólo.- Cromatina.- Cromosomas.	
CAPÍTULO II.	BASES MOLECULARES DE LA HERENCIA .....	9
	Concepto de Gen.- El ADN como material hereditario.- Estructura molecular del ADN.- Replicación o Duplicación del ADN.- Transcripción del ADN.- Exones e Intrones.- El ARN.- ARN mensajero.- ARN soluble o de transferencia.- ARN ribosomal.- El código genético.- Codón.- Anticodón.- Síntesis de Proteínas.- Mutación.- Regulación Génica.- Diferenciación y Desarrollo.- Clonación.	
CAPÍTULO III.	LOS CROMOSOMAS Y LA DIVISIÓN CELULAR .....	25
	Los cromosomas como elementos de la Herencia.- Mecanismos de la División Celular.- Mitosis.- Meiosis.- Complejo sinaptonemal.- Entrecruzamiento.- Gametogénesis.- Patrones de Transmisión de los Genes.- Base física de segregación de los alelos.- Herencia Mendeliana en el Humano.	
CAPÍTULO IV.	ESTRUCTURA CROMOSÓMICA .....	37
	La cromatina.- El nucleosoma.- Las Histonas.- Arreglo del ADN en el cromosoma.- Modelo Paranémico.- Modelo Plectonémico.- Modelo de Taylor.- Modelo de Hoskins.	
CAPÍTULO V.	EL CARIOTIPO HUMANO .....	43
	Morfología cromosómica.- Los cromosomas humanos.- El Cariotipo.- Técnicas de Bandas.- Variantes o Polimorfismos cromosómicos.	

CAPÍTULO VI.	METODOLOGÍAS CITOGENÉTICAS Y SUS FUNDAMENTOS	49
	Cultivos celulares.- Agentes mitogénicos.- Autorradiografía.- Hibridización in situ.- Fundamentos de las Técnicas de Bandas.- Bandas C.- Bandas Q.- Fluorescencia.- Bandas G.- Bandas R.- Bandas T.- Bandas de los Organizadores Nucleolares (NOR).- Técnica G11.- Técnica DAPI.- Técnicas de Alta Resolución.- Comparación de los distintos procedimientos de Bandas.- Sitios Frágiles.- Intercambio de Cromátides Hermanas (ICH).	
CAPÍTULO VII.	NOMENCLATURA DE LOS CROMOSOMAS NORMALES Y ANORMALES .....	63
	Conferencias de Denver, Londres y Chicago.- Conferencia de París.- Código para la Descripción de las Técnicas de Bandas.- Símbolos de la Nomenclatura.- Descripción de las Alteraciones Cromosómicas.- Descripción de los Polimorfismos Cromosómicos.- Nomenclatura de los cromosomas meióticos.- Longitud relativa e Índice Centromérico.- Cromosomas en híbridos somáticos.	
CAPÍTULO VIII.	LOCALIZACIÓN DE LOS GENES EN LOS CROMOSOMAS HUMANOS .....	75
	Segregación asociada a polimorfismos.- Hibridización de células somáticas.- Genes localizados en los cromosomas Humanos.- Mapa mórbido de los Cromosomas Humanos.- Mapa del Cromosoma Mitocondrial.- Ingeniería Genética y localización de Genes.	
CAPÍTULO IX.	ALTERACIONES CROMOSÓMICAS .....	83
	<i>Alteraciones Numéricas</i> .- Euploidías.- Aneuploidías.- Mosaicos o Mixoploidías.- <i>Alteraciones de la estructura cromosómica</i> .- Deleción.- Duplicación.- Inversión.- Inversiones Paracéntricas.- Inversiones Pericéntricas.- Translocaciones.- Translocación Robertsoniana.- Segregación Alterna.- Segregación Adyacente.- Isocromosomas.- Cromosomas Dicéntricos.- Cromosomas en Anillo.- Fragmentos.- Fracturas.- Brechas.- Isobrechas.- Sitios Frágiles Constitucionales.- Sitios Frágiles Heredables.	
CAPÍTULO X.	ETIOLOGÍA DE LAS ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS ..	93
	Factores predisponentes a la no separación cromosómica.- Edad materna.- Frecuencia de alteraciones cromosómicas según la Edad Materna.- Edad Paterna.- Genes predisponentes a la no separación.- Fertilización Retardada.- Frecuencia Quiasmática.- Disminución o bloqueo de los genes para ARN ribosomal ( r ARN).- Polimorfismos cromosómicos.- Polimorfismos moleculares.- Autoinmunidad.- Alelos de alfa-1- antitripsina.- Asociación con HLA.- Radiación.- Drogas.- Agrupamiento.- Variación estacional.- Virus.- Origen Paterno o Materno.- Origen de las trisomías gonosómicas.- Origen del X en el Síndrome de Turner.- Errores meióticos en recién nacidos y en abortos espontáneos.- Etiología de las aberraciones estructurales.- Agentes Físicos.- Substancias Químicas- Agentes Biológicos.- Meca-	

nismos de Reparación.- Reparación y Desnutrición.- Endonucleasas.- Exonucleasas.- Ligasas.- Síntesis no programada de ADN

CAPÍTULO XI.	CROMATINA SEXUAL Y MECANISMOS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL EN EL HUMANO .....	107
	<p><i>Cromatina X</i> (Corpúsculo de Barr).- Significado del Corpúsculo de Cromatina.- <i>Hipótesis o Principio de Lyon</i>.- Regiones no inactivadas en el Cromosoma X.- Cromatina Y.- <i>Diferenciación Sexual</i>.- <i>Diferenciación Masculina</i>.- Hormonas androgénicas.- Factor de Inhibición Mulleriano.- Antígeno H-Y.- Diferenciación Gonadal.- Derivados Mesonéfricos (Wolffianos).- Genitales Externos.- Caracteres Sexuales Secundarios.- <i>Diferenciación Femenina</i>.- Diferenciación Gonadal.- Conductos Paramesonéfricos.- Genitales Externos.- Caracteres Sexuales Secundarios.- <i>Sexo Psicológico</i>.- Sexo Legal, Familiar y Social.</p>	
CAPÍTULO XII.	CUADROS CLÍNICOS POR ALTERACIONES DE LOS AUTOSOMAS (I) .....	117
	<p><i>Síndrome de Down</i>.- Manifestaciones Clínicas.- Dermatoglifos.- Asociación con Leucemia.- Susceptibilidad a las infecciones.- Pronóstico.- Gemelos.- Frecuencia.- <i>Hallazgos Citogenéticos</i>.- Trisomía regular.- Translocaciones.- Doble Aneuploidía.- Origen del Cromosoma 21 adicional.- Riesgos de Recurrencia.- <i>Asesoramiento Genético</i>.</p>	
CAPÍTULO XIII.	CUADROS CLÍNICOS POR ALTERACIONES DE LOS AUTOSOMAS (II) .....	129
	<p>Otras Trisomías y Anormalidades Autosómicas.- <i>Trisomía 18</i>.- Manifestaciones Clínicas.- Pronóstico.- Hallazgos Citogenéticos.- Proporción de Sexos.- Frecuencia.- Asesoramiento.- <i>Trisomía 13</i>.- Manifestaciones Clínicas.- Pronóstico.- Estudios Citogenéticos.- Frecuencia.- <i>Trisomía 8</i>.- Manifestaciones Clínicas.- Pronóstico.- Hallazgos Citogenéticos.- Síndrome del Maullido del Gato (<i>cri du chat</i>).- <i>Monosomía 4p</i>.- <i>Cromosomas en Anillo</i>.- <i>Isocromosoma 17</i>.- <i>Tetraploidía</i>.- <i>Cuadros Clínicos Mendelianos y Alteraciones Cromosómicas</i>.</p>	
CAPÍTULO XIV.	CUADROS CLÍNICOS POR ALTERACIONES DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES. I. CON FENOTIPO FEMENINO ....	151
	<p><i>Síndrome de Turner</i>.- Manifestaciones Clínicas.- Talla Final.- Pronóstico.- Frecuencia.- Tratamiento.- Hallazgos Citogenéticos.- Asociación con otras alteraciones cromosómicas.- <i>Síndrome de Noonan</i>.- <i>Síndrome 47, XXX</i>.- <i>Síndrome 48, XXXX</i>.- <i>Síndrome 49, XXXXX</i>.</p>	
CAPÍTULO XV.	CUADROS CLÍNICOS POR ALTERACIONES DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES. II. CON FENOTIPO MASCULINO ....	167
	<p><i>Síndrome de Klinefelter</i>.- Manifestaciones Clínicas.- Hallazgos Citogenéticos.- Origen de los Cromosomas X.- Frecuencia.- <i>Síndrome 47, XYY</i>.- <i>Síndrome 48, XXYY</i>.- <i>Síndrome 49, XXXYY</i>.- <i>Síndrome 49,</i></p>	

XXXXY.- *Hombres 46, XX.- Hermafroditismo Verdadero.- Pseudohermafroditismo.- Disgenesia Gonadal Mixta.- Síndrome del cromosoma X Frágil (fra (X) (q28)).*

CAPÍTULO XVI. CITOGENÉTICA E INFERTILIDAD ..... 189

Esterilidad e Infertilidad.- Estudios en Parejas con Infertilidad.- Factores Etiológicos.- Anormalidades Cromosómicas.- Polimorfismos Cromosómicos.- Estudios en Abortos.- Abortos Tempranos.- Abortos Espontáneos.- Abortos Inducidos.- Estudios Citogenéticos en Abortos Consecutivos.- Abortos en la misma mujer.

CAPÍTULO XVII. CITOGENÉTICA DE LA POBLACIÓN ..... 201

Mutaciones y Selección Natural.- Dinámica de la Población en la Nueva España.- Marcadores Genéticos en la Población Caucásica y en la Indígena.- Anormalidades Cromosómicas en Recién Nacidos Consecutivos.- Polimorfismos Cromosómicos.- Experiencia en un Laboratorio de Citogenética Clínica.- Patología Citogenética en la Consulta Clínica.

CAPÍTULO XVIII. LOS CROMOSOMAS HUMANOS Y LA EVOLUCIÓN ..... 211

Homologías en los Cromosomas de los Homínidos.- ADN satélite y Cromosomas de los Homínidos.- Divergencia molecular del Humano y otras especies.- Nomenclatura en Citogenética Comparativa.

CAPÍTULO XIX. CITOGENÉTICA Y MUTAGÉNESIS ..... 219

Sistemas de Prueba para identificar agentes mutagénicos.- Alteraciones Cromosómicas Inespecíficas.- Intercambio de Cromátidas Hermanas (ICH).- Drogas y Alteraciones Cromosómicas.- Metronidazol.- Carcinógenos con Actividad Clastogénica.- Cromosomas y Desnutrición.- Exposición Ocupacional.- Trabajadores expuestos al Plomo.- Trabajadores expuestos al Cromo.- Farmacodependencia.- Inhaladores de solventes Orgánicos.- Mutagénesis y Carcinogénesis.

CAPÍTULO XX. GENÉTICA Y CÁNCER ..... 235

Entidades Mendelianas y Cáncer.- Padecimientos Autosómicos Dominantes.- Enfermedades Autosómicas Recesivas.- Inmunodeficiencias Primarias y Cáncer.- Neoplasias Embrionarias.- Agentes Oncogénicos y Cromosomas.- Alteraciones Cromosómicas en las Neoplasias.- Leucemias.- Linfomas.- Tumores sólidos.- Síndromes de Inestabilidad Cromosómica.- Oncogenes.- Localización Cromosómica de los Oncogenes.- Rompimientos Cromosómicos y Oncogenes.- Sitios Frágiles Oncogenes y Rupturas Cromosómicas.- Antioncogenes.

CAPÍTULO XXI. INGENIERÍA GENÉTICA Y CROMOSOMAS ..... 273

La nueva Genética.- Endonucleasas.- ADN Recombinante.- Plásmidos Bacterianos.- Biotecnología.- Producción mediante la transferencia de Plásmidos.- Enzimas de Restricción y Localización de Genes en los Cromosomas.- Utilidad en el Diagnóstico Prenatal.

CAPÍTULO XXII. ASESORAMIENTO GENÉTICO Y DIAGNÓSTICO PRENATAL 287

Etiología de las Malformaciones Congénitas.- Riesgos de Recurrencia.- Condiciones del asesoramiento genético.- Aspectos psicológicos.- Diagnóstico Prenatal.- Indicaciones del Diagnóstico Prenatal.- Procedimientos.- Ultrasonografía.- Amniocentesis.- Biopsia Trofoblástica.- Estudios en sangre Materna.- Determinación del sexo.- Estudios citogenéticos.- Estudios bioquímicos.- Detección de los Errores Innatos del Metabolismo.- Diagnóstico de los Defectos del Cierre del Tubo Neural.- Diagnóstico de los Heterocigotos o Portadores por Técnicas de Ingeniería Genética.- Diagnóstico Prenatal por las Metodologías del ADN Recombinante: Padecimientos autosómicos dominantes; Padecimientos autosómicos recesivos; Ligados al Cromosoma X; Cromosomopatías.- Terapéutica en el Asesoramiento Genético: Tratamiento a los parientes de un afectado; Protección de Factores Ambientales; Suplementación o Restricción dietética; Manipulación Genética; Terapia *in utero*.- Aspectos Éticos, Sociales y Legales del Asesoramiento Genético y el Diagnóstico Prenatal.

CAPÍTULO XXIII. TÉCNICAS CITOGENÉTICAS ..... 341

Microscopía.- Microfotografía.- Procedimientos generales del Cultivo de Tejidos.- Técnicas de Cromatina Sexual.- Metodologías Citogenéticas: Cultivo de Linfocitos de Sangre Periférica.- Estudio Directo de Médula Osea.- Cultivo de Fibroblastos de Piel.- Cultivo de Células Amnióticas.- Estudio de las vellosidades Coriales.- Técnicas de Identificación Cromosómica: Bandas C (Salamanca y Arredares) Bandas G (Seabright).- ASG (Sumer y cols).- Giemsa pH 9 (Patil y cols).- Tratamiento en Cultivo (Shafer).- Bandas Q: Mostaza de Quinacrina (Caspersson y cols).- Clormetacrina (Salamanca y cols).- Bandas R: Desnaturalización Térmica Controlada (Dutrillaux y Lejeune).- Naranja de acridina (Verma y Lubs).- Bandas T (Dutrillaux).- Bandas G 11 (Cagné y Laberge-Bobrow y cols).- Giemsa (Dallapiccola y Ricci).- Técnicas para organizadores nucleolares (Bloom y Goodpasture).- NOR y giemsa combinadas (Zankl y Bernhardt).- Estructuras Discoides (Eiberg).- Técnica del DAPI (Schweitzer).- Bandas en Preparaciones Envejecidas (Salamanca y Armendares).- Tinción Diferencial en Híbridos Somáticos (Bobrow y Cross).- Procedimientos Secuenciales (ChenDeBault-Iannuzzi y cols).- Técnicas de Alta Resolución (Viegas-Pequignot y Dutrillaux).- Intercambio de Cromátides Hermanas (ICH) (Perry y Wolf-Latt).- Replicación Tardía del Cromosoma X (Latt).- Técnicas para sitios Frágiles (Sutherland).- Técnicas de Análisis Cromosómico Computarizado.- Técnicas de Ingeniería Genética o del ADN Recombinante (Southern).

**XVI Índice**

CAPÍTULO XXIV. PERSPECTIVAS DE LA CITOGENÉTICA .....	359
Bosquejo Histórico.- Aplicaciones Actuales.- Perspectivas.	
GLOSARIO .....	383
INDICE ALFABETICO DE MATERIAS .....	395