

986-2

REG. N°. 79320617

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

FACULTAD DE CIENCIAS



**EVALUACION DE ABORTOS COMO INDICADOR
DE NO DISYUNCION EN SINDROME DOWN**

ALFREDO CORONA RIVERA

**EVALUACION DE ABORTOS COMO INDICADOR DE NO
DISYUNCION EN SINDROME DOWN.**

de la Universidad de El Área de la Universidad
de Estudios de la Universidad de la
Universidad de la Universidad.

DIRECTOR DE TESIS:

Dra. Ma. de Lourdes Ramírez Dueñas.

RESUMEN

Se describen los resultados de un estudio de la frecuencia de mutaciones espontáneas en células somáticas humanas, en particular en células de la médula ósea, en individuos sanos y en individuos con síndrome de Down.

**Esta tesis fue realizada en el área de Citogenética,
Laboratorio de Genética Humana de la Facultad de Me-
dicina, Universidad de Guadalajara.**

A G R A D E C I M I E N T O S

- A mi director de tesis: Dra. Ma. de Lourdes Ramírez Dueñas, persona con mentalidad positiva, la cual es timo.
- A Ernesto, Sylvia, Oralia, Nagatome, Enrique y los que ma hayan faltado por contribuir al cultivo de - la Genética y a la vez al de cada uno, incluyendo - el mío.
- A Tere y Elia porque además de la amistad participa ron también en este trabajo.
- A Enrique por todos los valores que hemos cultivado.

DEDICATORIAS

LO QUE ESTO IMPLIQUE VA PARA:

- Doña Tere y Don Alfredo por ser mis padres.

- Para Xochitl, Román, Nena, Bony, Lupe, Chela, Carmen y Enrique por ser mis hermanos.

- Para todos mis amigos que han demostrado ser amigos y

- Para todos los humanos que pretenden hacerse merecer de dicho término.

C O N T E N I D O

	Pag.
I INTRODUCCION	1
II OBJETIVOS	5
III MATERIAL Y METODOS	6
IV RESULTADOS	8
V DISCUSION	14
VI CONCLUSIONES	21
VII RESUMEN	22
VIII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS . .	23
IX CARTA DE ACEPTACION DEL TEMA .	27
X Vo.Bo. DEL DIRECTOR DE TESIS .	28

INTRODUCCION

Desde que Bridges en 1916 estableció en Drosophila (1,2) la existencia de no disyunción (ND) (fig. 1), los factores -- que alteran la disyunción mitótica y meiótica de los cromosomas en humanos no se han establecido por completo.

El único factor asociado y confirmado es el incremento de edad materna y trisomías (Fig. 2), principalmente en el caso de síndrome Down (SD) (3); una explicación (4), es la observación de disminución en la frecuencia de quiasmas y consecuente aumento de univalentes en meiosis con la edad.

Factores extrínsecos como exposición materna a radiación (5), uso de anticonceptivos orales (6), espermicidas vaginales (7), y drogas que inducen ovulación (8), se han asociado a ND no siendo confirmado hasta el momento (9); en donde si se ha confirmado dicha asociación es en tabaquismo (10) y alcoholismo (11). Factores intrínsecos, incluyen la presencia -- significativamente mayor de anticuerpos antitiroideos en madres de individuos afectados de SD (12). Por otro lado se ha sugerido asociación entre variantes raras de alfa-1-antitripsina y aumento de edad materna en trisomía 21 (13). Otros factores incluyen : efecto intercromosómico (14); tipos específicos de sistema HLA parentales (15); mayor frecuencia de asociaciones nucleolares en acrocéntricos (16); presencia de satélites gigantes (17) ó dobles (18) y variaciones en la heterocromatina (19), siendo discutibles hasta el momento.

Fig. 1.- Segregación cromosómica en división celular

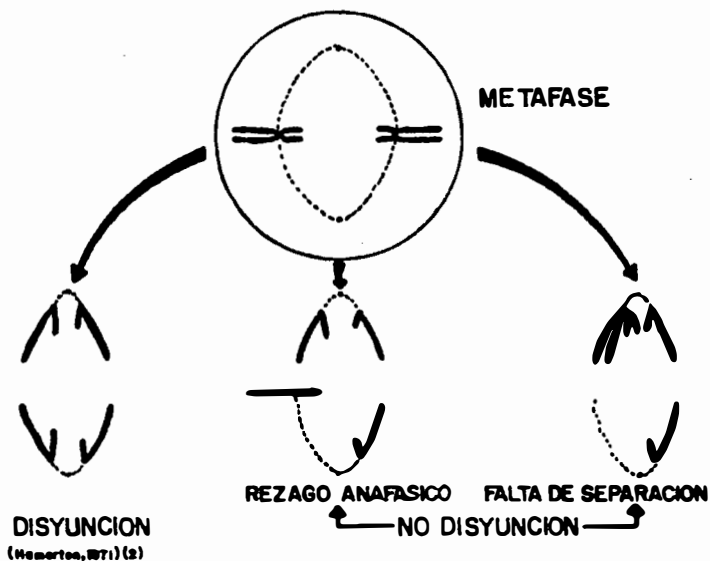
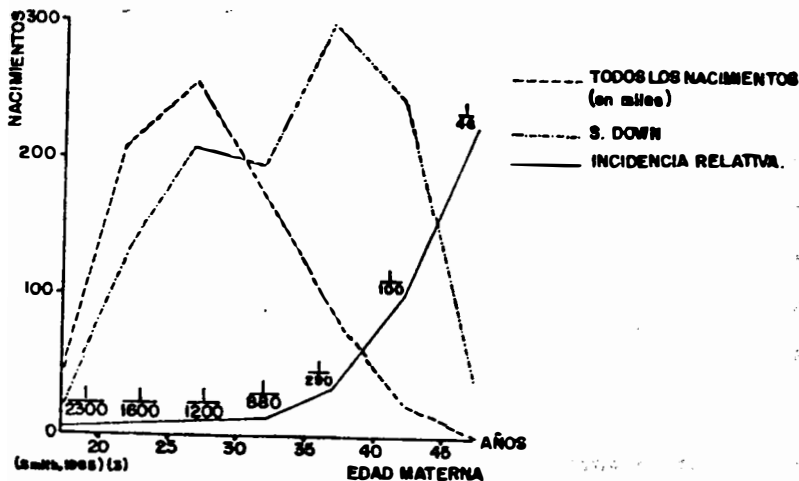


Fig. 2.- Incidencia de síndrome Down en la población.



Hay evidencias convincentes de predisposición genética a ND en Drosophila (20) y maíz (21); en humano se ha sugerido.- En 1965, Zellweger (22) postuló a propósito de mosaicismo familiar, un gen autosómico dominante como responsable de ND mitótica; Hsu en 1970 (23), lo propone autosómico recesivo a -- partir de otro mosaicismo familiar. En 1980 Alfi (24), al estudiar incidencia de SD en una población con alta endogamia - detectó un riesgo cuatro veces mayor en matrimonios consanguíneos postulando la existencia de un gen autosómico recesivo - que en estado homocigoto induce ND meiótica en uno de los pa-dres o mitótica en su descendencia para el cromosoma 21; sin embargo no ha sido confirmado por otros autores (25,26).

La trisomía 21 (Fig. 3) es la aberración cromosómica que llega a término más frecuentemente (9,27,28), por lo que es - la más usada en estudios de ND. En el caso de SD debido a trisomía 21 regular la ND en el 70% de los casos es materna y en meiosis I (29) por lo que en dichas meiosis el 100% de los gametos serían anormales.

Respecto a incidencia de abortos, el 53% de los ocurri-- dos en el primer trimestre son debidos a aberraciones cromosómicas (Fig. 3) de esa proporción aproximadamente la mitad presentan trisomías. Tomando en cuenta además que el 95% de las trisomías terminan en aborto (9), el analizar variaciones en la frecuencia de abortos podría ser indicativo de variaciones en los eventos no disyuncionales.

Suponiendo que las frecuencias de abortos en madres de -

afectados de SD y grupos control pudieran ser variables, se hace necesario el tratar de establecer la relación entre la frecuencia de abortos y la incidencia de SD como posibles indicadores de factores predisponentes a ND.

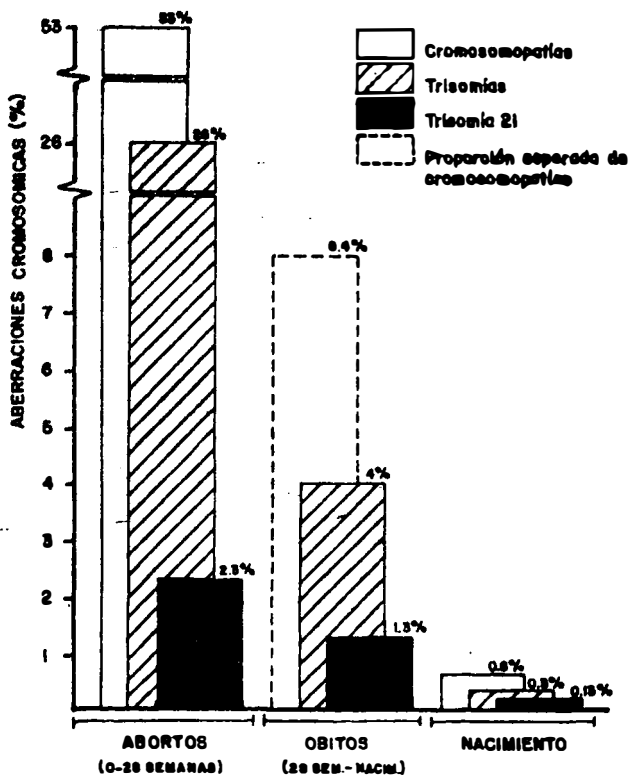


Fig.3.— incidencia de aberraciones cromosómicas en desarrollo gestacional y al nacimiento.

(Aceptado de: Kaji, et al., 1980; Coco, et al., 1980; Nassold y Jacobs, 1984) (8, 27, 28)

OBJETIVOS

1. Determinar si existe relación entre la frecuencia de --- abortos y la presencia de un afectado de SD a través de la comparación con un grupo control.
2. Analizar si la frecuencia de abortos en parejas con un hijo con SD evidencia la presencia de factores genéticamente determinados para ND.
3. Discutir la posibilidad del establecimiento de un modelo de estudio para la detección y la participación de factores genéticos en los eventos no disyuncionales en base - al análisis de la frecuencia de abortos en la hermandad.

HIPOTESIS

El aumento significativo en la frecuencia de abortos de parejas con un afectado por SD, reflejan la presencia de factores genéticos que influyen en los eventos no disyuncionales.

MATERIAL Y METODOS

El universo de estudio comprendió un grupo de 75 familias con un afectado de SD (SDA) detectados en la Clínica de Asesoramiento Genético de la Facultad de Medicina, Universidad de Guadalajara (CAGUG), a partir de enero de 1971 hasta 1986 con edades que fluctuaron entre recién nacido a 12 años. Los casos fueron diagnosticados clínicamente en base a los criterios de Jackson (30).

Se analizaron las frecuencias de edad de los padres al nacimiento del afectado, consanguinidad, número de hijos y número de abortos (por su frecuencia total y por la proporción de familias que presentaron uno o más abortos), además de sexo del afectado. Dicho grupo se comparó con un grupo control (CA) compuesto de 75 familias tomadas al azar de alumnos de la Facultad de Medicina de la U. de G., excluyéndose las familias que presentaron alteraciones genéticas asociadas a cromosomopatías específicas o historia de patología obstétrica en la madre. En este grupo (CA), se analizaron las frecuencias de consanguinidad y número de abortos (por su frecuencia total y por la proporción de familias que presentaron uno o más abortos). De las 75 familias con SD, en 48 (64%) se detectó trisomía 21 regular por cariotipo, constituyendo esta subpoblación el grupo de estudio SDB. Se comparó con un grupo control neoformado (CB), de familias de estudiantes de la Facultad de Medicina (bajo los criterios ya mencionados) apareando las familias en cuanto a número de hijos y considerando que al nacimiento del afectado en el orden correspondiente de gesta, la edad de los-

padres fuera similar. En estos grupos (SDB y CB) se analizaron las mismas variables que para SDA y CA.

El análisis estadístico incluyó contrastación con t-Student, prueba de Z y de Chi cuadrada. El nivel de significancia estadística considerado para aceptar diferencias fue de $p < 0.05$.

Definición de las variables analizadas:

- 1) SEXO.- Número de individuos hombres y número de individuos mujeres del total de afectados de SD en grupos A, B, y del individuo correspondiente en la hermandad del grupo CB.
- 2) EDAD DE LOS PADRES.- Edad promedio en años, de cada grupo, al nacimiento del paciente con SD en los grupos A y B, además del sujeto control del grupo B.
- 3) CONSANGUINIDAD.- Número de familias con parentesco comprobado en los padres del afectado de SD y familias control en los grupos A y B.
- 4) NUMERO DE HIJOS.- Número de hijos promedio en los grupos A y B.
- 5) PROPORCION DE FAMILIAS CON UNO O MAS ABORTOS.- Número de familias que presentaron uno o más abortos entre número total de familias, en cada uno de los cuatro grupos.
- 6) FRECUENCIA DE ABORTOS.- Número total de abortos entre número total de gestas, en cada uno de los cuatro grupos.

R E S U L T A D O S

A.- DISTRIBUCION DE SEXOS

Tabla I. Contrastación entre grupos SDA y CA

S E X O	S D A	C A *		SIGNIFICANCIA
	No. (%)	No.	(%)	
Hombres	36 (48)	-	-	---
Mujeres	39 (52)	-	-	---
T O T A L	75 (100)			
Significancia	N.S.			

* Datos no obtenidos; N.S.: No significativo.

Tabla II. Contrastación entre grupos SDB y CB

S E X O	S D B	C B		SIGNIFICANCIA
	No. (%)	No.	(%)	
Hombres	26 (54.2)	26	(54.2)	N.S.
Mujeres	22 (45.8)	22	(45.8)	N.S.
T O T A L	48 (100)	48	(100)	
Significancia	N.S.	N.S.		

N.S.: No significativo.

Fig. 4.- Grupo SDA.

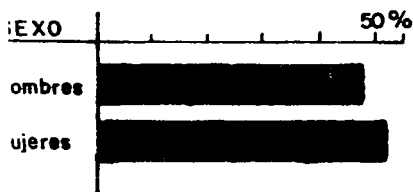
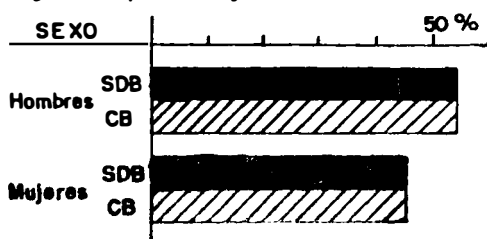


Fig. 5.- Grupos SDB y CB.



B. EDAD DE LOS PADRES

Tabla III. Contrastación entre grupos SDA y CA.

E D A D	S D A	C A ^{&}
	\bar{X}^* (S)	\bar{X} (S)
Materna	33.5 (+7.9)	- -
Paterna	35.9 (+8.4)	- -
Significancia	N.S.	

* Años; & datos no obtenidos.

Tabla IV. Contrastación entre grupos SDB y CB

E D A D	S D B	C B	SIGNIFICANCIA
	\bar{X}^* (S)	\bar{X} (S)	
Materna	33.87 (+6.64)	33.37 (+6.21)	(Z= 0.38; NS)
Paterna	35.37 (+7.03)	35.81 (+7.24)	(Z= 0.35; NS)
SIGNIFICANCIA	(Z=1.07; N.S.) (Z=1.78; N.S.)		

* en años.

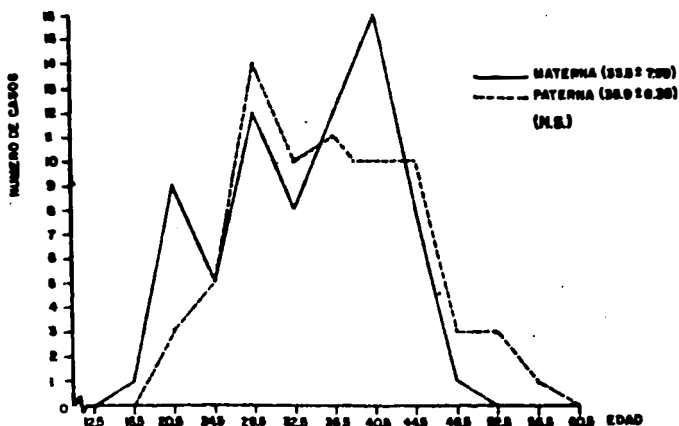


Fig. 6.- Edad de los padres al nacimiento de un afectado de síndrome Down.

C. CONSANGUINIDAD

Tabla V.- Contrastación entre grupos SDA y CA

CONSANGUINIDAD	<u>SDA (N=75)</u>	<u>CA (N=75)</u>	SIGNIFICANCIA
	No. (%)	No. (%)	
Número de familias	2 (2.7)	1 (1.3)	N.S.

N= Número de familias.

Tabla VI.- Contrastación entre grupos SDB y CB

CONSANGUINIDAD	<u>SDA (N=48)</u>	<u>CB (N=48)</u>	SIGNIFICANCIA
	No. (%)	No. (%)	
Familias	0 (0)	0 (0)	N.S.

N= Número de familias.

D. NUMERO DE HIJOS

Tabla VII.- Contrastación entre grupos SDA y CA

H I J O S	<u>SDA (N=75)</u>	<u>CA (N=75)</u>	SIGNIFICANCIA
	\bar{X} (S)	\bar{X} (S)	
Número	5.4 (<u>+4.32</u>)	6.5 (<u>+3.37</u>)	$t(142)=1.7387$; $p < 0.05$

Tabla VIII.- Contrastación entre grupos SDB y CB

HIJOS	<u>SDA (N=48)</u>	<u>CA (N=48)</u>	SIGNIFICANCIA
	\bar{X} (S)	\bar{X} (S)	
Número	4.7 (<u>+ 3.42</u>)	4.7 (<u>+3.42</u>)	N.S.

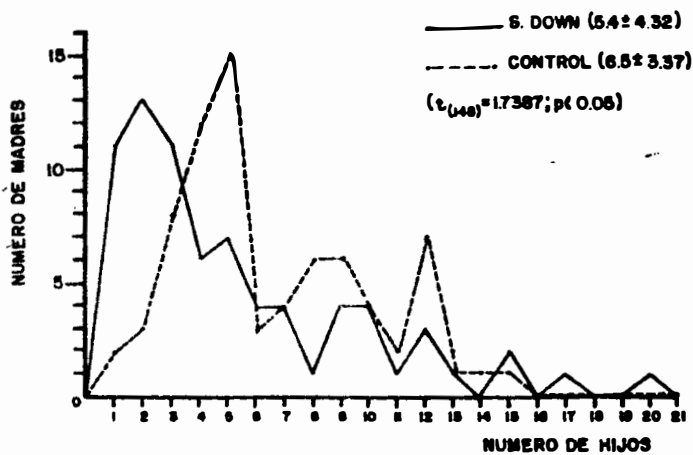


Fig.7.- Número de hijos en madres con un afectado de síndrome Down y grupo control.

E. ABORTOS

Tabla IX.- Contrastación entre grupos SDA vs. CA y SDB vs. CB

CONTRASTACION	SD	C	SIGNIFICANCIA
	No. (%)	No. (%)	
GRUPO A			
-Proporción de familias con uno o más abortos.	27 (36)	15 (20)	$(X^2_{(1)} = 4.76; p < 0.05)$
Total de familias	75 (100)	75 (100)	
-Frecuencia de abortos	46 (12.3)	26 (5.3)	$(X^2_{(1)} = 5.5; p < 0.025)$
Total de gestas	373 (100)		
GRUPO B			
-Proporción de familias con uno o más abortos	15 (31.25)	4 (8.3)	$(X^2_{(1)} = 6.56; p < 0.025)$
Total de familias	48 (100)	48 (100)	
-Frecuencia de abortos	21 (9.17)	6 (2.62)	$(X^2_{(1)} = 8.44; p < 0.005)$
-Frecuencia de abortos en hermandad antes del nacimiento del caso SD o el individuo control correspondiente.	19 (8.3)	6 (2.6)	$(X^2_{(1)} = 6.76; p < 0.01)$
-Frecuencia de abortos en hermandad después del nacimiento del SD o el individuo control correspondiente.	2 (0.87)	0 (0)	$(X^2_{(1)} = 2; N.S.)$
Total de gestas	229 (100)	229 (100)	

D I S

fasc. de ...

Figura 8.- Familias con uno o mas abortos en grupos SDA, SDB, CA y CB.

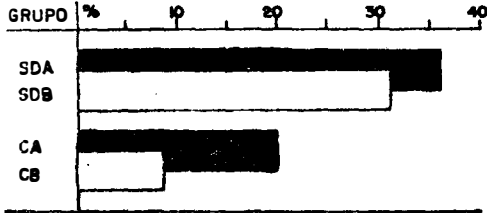


Figura 9.- Frecuencia total de abortos grupos SDA, SDB, CA y CB.

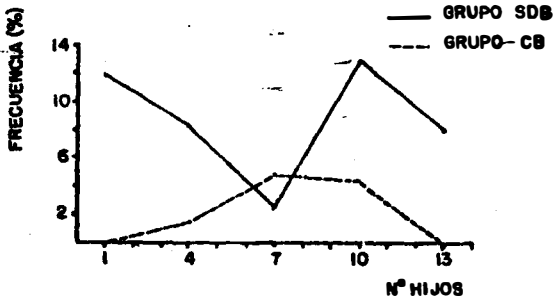
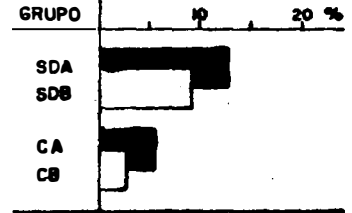


Fig.10.- Frecuencia de abortos de acuerdo al número de gestas en grupos SDB y CB.

D I S C U S I O N

En la primera fase de este estudio las 75 familias con un paciente con SD (SDA), se compararon con el grupo control CA solo para las siguientes variables: consanguinidad, número de hijos, número de gestas, proporción de familias con aborto y frecuencia de aborto, ya que las frecuencias de sexo de los individuos control y edad de los padres en el grupo CA no fueron obtenidas. Del análisis preliminar de resultados de los grupos SDA y CA surgió la estructura final de este trabajo pues la información que generó justificó la formación de los grupos SDB y CB. De esta manera constituyó la muestra más depurada para el análisis de aborto como un indicador de ND, ya que solo aquellas familias con un hijo con SD por no disyunción (corroborado por cariotipo) se incluyeron en el grupo SDB. Así mismo se consideró necesario que el grupo control (CB), fuera lo más parecido posible al grupo SDB en relación a oportunidad reproductiva, esto es: que las edades de los padres fueran similares y el número de gestas por hermandad iguales.

La proporción de sexos en el grupo SDA fue mayor para el femenino (52%, tabla I y fig. 4), sin embargo, estadísticamente no significativo.

La proporción varón-mujer en el grupo SDB fué mayor para el sexo masculino (54.2%, tabla II y fig. 5), mientras -- que la contrastación con el grupo CB resultó negativa dado -- que el grupo CB fue apareado también por sexo. La relación --

de sexos tanto en el grupo SDA como SDB, es similar a la establecida por De Grouchy (31).

El promedio de edad de las madres (33.5 años) y el de los padres (45.9 años) del grupo SDA no mostró diferencia -- significativa (tabla III y fig. 6). La media de la edad materna del grupo SDB (33.87 años), comparada con la edad del grupo CB (33.7 años), no mostró diferencia significativa como tampoco la hubo al comparar las paternas (tabla IV). La edad materna de los grupos SDA y SDB es similar entre sí y -- cercana a la reportada en la literatura de 34.4 años (31), -- apoyando la representatividad de la muestra.

Al no detectarse diferencias de consanguinidad en los grupos SDA y CA (Tabla V) ni casos consanguíneos en los grupos SDB y CB (tabla VI), no puede establecerse si es una variable importante en la génesis de la ND como Alfi (24), previamente lo sugirió en un estudio similar.

Por otro lado el promedio de hijos fue significativamente menor en SDA con respecto a CA (tabla VII y fig. 7), lo cual pudo haber sido debido a la determinación de no tener -- más hijos en familias con un caso de SD, dado que en su mayoría, la persona con SD fue la última gesta. El promedio de hijos entre grupos SDB y CB fue necesariamente el mismo (tabla VII).

Dado que el número de hijos y abortos aumenta con la -- edad materna, cabría esperar que en familias SDA (que presentan un promedio de hijos menor que las CA), hubiera menor número de abortos, sin embargo la observación fue a la inversa

(tabla IX, figs. 8 y 9), repitiéndose el fenómeno en los grupos SDB y CB con una mayor significancia.

Si bien establecer diferencias por comparación de porcentaje de familias con o sin aborto es informativo, es más indifecto que analizar diferencias por frecuencia de aborto. Los resultados de ambas contrastaciones (tabla IX), demuestran diferencias significativas entre proporción mayor de familias con uno o más abortos en SDA vs. CA y frecuencia mayor de abortos en SDA vs. CA. Sin embargo ante la duda de la influencia negativa para reproducción que puede tener un hijo con SD y eventualmente propiciar esta discrepancia, se analizaron los grupos pareados SDB y CB repitiéndose la diferencia, siendo mayor en SDB (analizado ya sea por proporción de familias con uno o más abortos o por frecuencia de abortos).

Considerando que el haber tenido un hijo afectado de SD pudiera aumentar la probabilidad de aborto inducido se comparó y estableció nivel de significancia para la frecuencia de aborto entre los grupos SDB y CB antes y después del afectado de SD (tabla IX), no pudiéndose establecer significancia después del SD debido al reducido número de abortos. Es importante hacer notar que la frecuencia de aborto está significativamente elevada antes del nacimiento del hijo con SD, sugiriendo que eventos no disyuncionales presentes previamente en la familia influyen en el incremento de aborto.

~~Esta discrepancia en la frecuencia de abortos no puede~~

vo de una manera más ó menos regular conforme aumentaba el número de hijos en las familias de SDB y CB (fig. 10).

En este trabajo se consideró a la ND postcigótica como un evento proporcionalmente menor como origen de abortos del primer trimestre, además el hecho de que solo se incluyeran en el grupo SDB pacientes con SD debidos a trisomía 21 regular, hace presuponer que la mayoría se trataron de eventos no disyuncionales meióticos, por lo que el abordaje se centrará a ND precigótica. Considerando que las diferencias de las frecuencias de aborto observadas son reflejo de eventos no debidos al azar que distinguen las poblaciones estudiadas, entonces están participando uno o más factores determinantes en el establecimiento de dicha distinción. Se sabe que después de presentarse un caso de SD el riesgo de recurrencia para trisomía 21 aumenta en un 1% (32), por lo que pudieran ser factores intrínsecos a la población o al sujeto. Por otro lado, el 50 a 60% de los abortos espontáneos son debido a algún tipo de aberración cromosómica (fig. 3), en donde las más frecuentes son trisomías (26%), de las cuales 95% terminan en aborto (75% de las trisomías 21 terminan en aborto) (9,28,29,33), por lo que suponemos que el aumento de la frecuencia de abortos es reflejo de aumento en los eventos no disyuncionales debidos muy probablemente a factores genéticos que predispongan a ND de cualquier par cromosómico.

Todo organismo que lleva a cabo meiosis mantiene a ésta bajo un complejo control genético, básicamente en los procesos implicados en la recombinación y segregación cromosómica; al respecto, mutantes meióticas (mutaciones que alteran -----

el comportamiento del cromosoma meiótico, en donde una posible consecuencia es la ND) de segregación mendeliana han sido reportadas en hongos, Drosophila y plantas superiores --- (34). Ambos procesos pueden dar lugar a una reducción de la fertilidad y en este sentido, el aborto es un tipo de reducción de la fertilidad. Se ha sugerido en Neurospora, Drosophila (34) y en mamíferos (4) que una disminución en la frecuencia de quiasmas se asocia a un aumento en los eventos no disyuncionales, por lo que es probable que la manifestación final y la más fácilmente observable de una mutante meiótica sea, en un número considerable de casos, la ND.

En el humano, la existencia de genes para ND se ha tratado de demostrar de diferentes maneras, evidencias de apoyo serían: la presencia informada de secuencias anónimas de DNA (haplotipos) en el cromosoma 21, que sufrió ND, que pudieran corresponder a información predisponente a ND, (29). Los casos de predisposición a ND familiar postcigótica (22,35), incluyendo un caso con trisomía 21 regular en mosaico materna y monosomía mosaico en dos de sus hijas (36), que sugieren transmisión autosómica dominante y un caso (23), que sugiere herencia autosómica recesiva; además el caso de una madre -- donde ocurrió ND precigótica que dió lugar a SD familiar ap ya herencia autosómica recesiva (37).

La posible existencia de genes para ND en humano implicaría, como una posibilidad, su presencia en uno o ambos padres del SD por lo que necesariamente sería un gen para ND meiótica. Las divergencias en el modo de herencia de los posibles genes para ND reportados y las mutantes meióticas des

critas en otras especies, hacen suponer que dicho evento podría implicar mas de un mecanismo genético, aunque bien tampoco se pudo descartar herencia poligénica. Los resultados en este trabajo sugieren fuertemente al igual que otros (22, 23,24,29,34-37), que existen factores genéticos predisponentes a ND en la población estudiada. Otros datos que apoyan fuertemente lo anterior son: 1) la edad materna promedio en SDA y en SDB ligeramente menor a la reportada sugiriendo que algunos eventos no disyuncionales en esta población son independientes de la edad materna y 2) la frecuencia de abortos mayor en el grupo SDB antes del nacimiento del caso índice. Sin embargo no es posible establecer si el factor (o factores) genético propuesto en este trabajo es de carácter dominante o recesivo. Alfi (24) en su estudio también poblacional lo propuso autosómico recesivo, de cualquier manera su expresión quedaría restringida a la población específica que él estudió, explicándose que el genotipo recesivo propuesto por él fuera frecuente y circunscrito a dicha población.

Tomando en consideración la definición de variables adecuadas y un tamaño de muestra adecuado, el analizar frecuencias de aborto en otros tipos de aneuploidías podría ser útil a partir de un procedimiento de evaluación similar a este trabajo para la detección de posibles factores genéticos. Otra consideración es que de esta manera se pueden analizar diversas variables, evitando además otros tipos de análisis no aplicables al humano (cruzas, exposición a factores predisponentes a ND, etc.). No obstante su eficacia para detectar y delinear mutantes meióticas es limitada dado que no ne

cesariamente todas llevan a ND. A pesar de todo es indudable que analizar la frecuencia de abortos (depurando solo los derivados de aneuploidía) puede ser un instrumento de tamizaje de población para seleccionar sujetos de alto riesgo de ND.

C O N C L U S I O N E S

- 1.- La frecuencia de abortos en familias con un afectado de SD es significativamente mayor que en grupo control.
- 2.- Dicha diferencia fue debida, muy probablemente a la precencia de factores genéticos determinantes de ND.
- 3.- El modelo de estudio elaborado podría servir de base, utilizando la frecuencia de abortos, para el análisis de otras aneuploidías y su posible relación con factores -genéticos determinantes de ND, por lo tanto contribuir al delineamiento de poblaciones con mayor riesgo de presentar ND.

RESUMEN

Las evidencias que apoyan la existencia de factores genéticos para no disyunción (ND) en humano son: 1).- Mosaicimos familiares para ND postcigótica, 2).- Aneuploidías familiares para ND precigótica, 3).- Estudios poblacionales como el de Alfi (1980), en donde estudiando la frecuencia de consanguinidad en SD propuso la existencia de genes autosómicos recesivos para ND y 4 estudios de DNA recombinante en el cromosoma 21 que evidencian la presencia de haplotipos posiblemente relacionados con ND. Se han descrito además, mutantes-meióticas relacionadas con ND en hongos Drosophila y plantas superiores. Tomando en cuenta la magnitud de las aneuploidías en abortos del primer trimestre, fue estudiada la frecuencia de abortos en dos grupos de familias con un caso de síndrome de Down (SD). El primer grupo (SDA), se constituyó de 75 familias y el segundo (SDB), de 48 de las 75 anteriores dado que en ellas la trisomía 21 fue confirmada por cariotipo. -- Ambos grupos se compararon con su correspondiente grupo control, el primero (CA), de 75 familias tomadas al azar y sin casos de aneuploidía, al igual que al segundo (CB) de 48 familias pareadas con respecto al número de hijos y edad de los padres. Se obtuvo una mayor frecuencia de abortos tanto para el grupo SDA (p 0.025) como para el grupo SDB (p 0.005). Los resultados son compatibles con la existencia de genes para ND precigótica (meiótica), y plantean además la posibilidad de establecer en base a este trabajo un procedimiento para evaluar ND y factores genéticos determinantes en la población potencialmente aplicable a otros tipos de aneuploidías.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Whitehouse, H.L.K.: Towards an Understanding of the Mechanism of Heredity. St. Martin's Press, New York, 1973, pag. 76-79.
2. Hamerton, J.L.: Human Cytogenetics. Academic Press, New York, 1971, pag. 197.
3. Smith, G.F. and Warren, S.T.: The biology of Down syndrome. Annals New York Academy of Sciences, 450:1-9, 1985.
4. Henderson, S.A. and Edwards, R.G.: Chiasma frequency and maternal age in mammals. Nature, 218:22-29, 1968.
5. Uchida, I.A. and Curtis, E.J.: A possible association -- between maternal radiation and mongolism. Lancet, 2:848-850, 1961.
6. Harlap, S., Shiono, P.H., Pellegrin, F., Golbus, M., --- Bachman, R., et al.: Chromosome abnormalities in oral -- contraceptive breakthrough pregnancies. Lancet, 1:1342-43, 1979.
7. Rothman, K.J.: Spermicide use and Down's syndrome. Am. J. Pub. Health, 72:399-401, 1982.
8. Boué, J.G. and Boué, A.: Increased frequency of chromosomal anomalies in abortions after induced ovulation. Lancet, 1:679-80, 1973.
9. Hassold, T.J. and Jacobs, P.A.: Trisomy in man. Ann. Rev. Genet., 18:69-97, 1984.
10. Kline, J., Levin, B., Shrout, P., Stein, Z., Susser, M. and Warburton, D.: Maternal smoking and trisomy among -- spontaneously aborted conceptions. Am. J. Hum. Genet., -35:421-31, 1983.
11. Kaufman, M.H., citado en: Hassold, T.J. and Jacobs, P.A.: Trisomy in man. Ann. Rev. Genet. 18:69-97, 1984.
12. Fialkow, P.J., Thuline, H.C., Hecht, F. and Bryant, J.: Familial predisposition to thyroid disease in Down's Syndrome: Controlled immunoclinical studies. Am. J. Hum. Ge

- net., 23:67-86,1971.
13. Fineman, R.M., Kidd, K.K., et al.: Increased frequency of heterozygotes for alpha-1-antitrypsin variants in individual with either sex chromosome mosaicism or trisomy 21. *Nature*, 260:320-21,1976.
 14. Hassold, T., Chen, N., et al.: A cytogenetics study of -1000 spontaneous abortions. *Ann. Hum. Genet.*, 44:151-78, 1980.
 15. Mottironi, V.D., Hook, E.B., et al.: Decreased HLA heterogeneity in parents of children with Down syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 35:1289-96,1983.
 16. Jacobs, P.A. and Mayer, M.: The origin of human trisomy: A study of heteromorphisms and satellite associations. - *Ann. Hum. Genet.*, 45:357-65,1981.
 17. Robinson, J.A. and Newton, M.: A fluorescence polymorphism associated with Down's Syndrome?. *J. Med. Genet.*, 14:40-50,1977.
 18. Jakson-Cook, et al.: Nucleolar organizer region variants as risk factor for down syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 37: 1049-1061,1985.
 19. Ford, J.H., Callen, D.F., Roberts, C. and Jahnke, A.B.: Interactions between C-bands of chromosome 1 and 9 in - recurrent reproductive loss. *Hum. Genet.*, 63:35-62,1983.
 20. Gowen, J.H., citado en: Alfi, O.S., Chang, R. and Azen, S. P.: Evidence for genetic control of nondisjunction in -- man. *Ann. J. Hum. Genet.*, 32:477-83,1980.
 21. Beadle, G.W., citado en: Alfi, O. S., Chang, R. and Azen S.P.: Evidence for genetic control of nondisjunction in man. *Ann. J. Hum. Genet.*, 32:477-83,1980.
 22. Zellweger, H. and Abbo, G.: Familial mosaicism attributable to a new gene. *Lancet*, 27:455-57,1965.
 23. Hsu, L.Y.F., Hirschhorn, K. et al.: Familial chromosomal mosaicism, genetic aspects. *Ann. Hum. Genet., Lond.*, 33:343-49,1970.

24. Alfi, O.S., Chang, R. and Azen, S.P.: Evidence for genetic control of nondisjunction in man. *Ann. J. Hum. Genet.* 32:477-83,1980.
25. Yokoyama, S., Reich, T. and Morgan, K.: Inbreeding and the genetic control of nondisjunction. *Hum. Genet.* 70:--256-58,1985.
26. Devoto, M., Prosperi, L., Bricarelli, F.D., et al.: Frequency of consanguineous marriages among parents of Down patients. *Hum. Genet.*, 70:256-58,1985.
27. Kajii, T., Ferrier, A., et al.: Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. *Hum. Genet.*, 55: 87-98,1980.
28. Coco, R., Migliorini, A.M. y Negrotti, T.: Citogenética y aborto habitual. *Arch. Arg. Ped.* 79(2):197-202,1980.
29. Antonarakis, S.E., Kittur, S.D., Metaxotou, C., et al.: Linkage map of chromosome 21q and the association of a DNA haplotype with a propensity to nondisjunction and --trisomy 21. *Ann. NY, Acad. of Sci.*, 450:95-107,1985.
30. Jackson, J.F., North III, G.R. and Thomas, J.G.: Clinical diagnosis of Down's Syndrome. *Clin. Genet.* 9:483-87, 1976.
31. Grouchy, J. de and Turleau, C.: *Clinical Atlas of Human-Chromosomes.* Wiley Medical Publication, New York, 1984, pag. 338.
32. German, J.: Cytogenetic aspects of human disease. In Petersdorf, P.G. (Eds), *Harrison's of Internal Medicine*, - Mc Graw-Hill, New York, 1983, pag. 336-337.
33. Thompson, J.S. and Thompson, M.W.: *Genetics in Medicine.* W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1986, pag. 126-127.
34. Baker, B.S. et al.: The genetic control of meiosis. *Ann. Rev. Genet.*, 10:53-134,1976.
35. Abbo, G., Zellweger, H. and Cuany, R.: Satellite Association (SA) in familial mosaicism. *Helv. Paed. Acta.* 21(4): 293-299,1966.

36. Corona, A. y cols.: Monosomía 21 mosaico, estudio clínico-citogenético de un caso esporádico postpuber. X Congreso - Nacional de Genética Humana, (AMGH), Oaxaca, Oax. 1985, -- pág. 74.
37. Rolón, A., y cols.: Posible predisposición autosómica re-- cesiva a la no disyunción en dos hermanos afectados por -- trisomía 21 regular. X Congreso Nacional de Genética Huma-- na, (AMGH), Oaxaca, Oax. 1985, pág. 67.



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
Facultad de Ciencias

Sr. Alfredo Corona Rivera
P r e s e n t e . -

Manifiesto a usted que con esta fecha ha sido aprobado el tema de tesis "DETECCION DE FACTORES PREDISPONENTES A LA NO DISYUNCION EN UNA POBLACION HUMANA" para obtener la Licenciatura en Biología con Orientación Biomédica.

Al mismo tiempo informo a usted que ha sido aceptada como Directora de Tesis la Dra. Ma. de Lourdes Ramírez Dueñas.



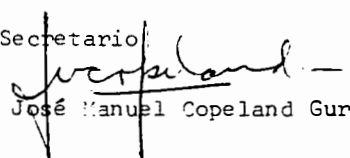
A T E N T A M E N T E
"PIENSA Y TRABAJA"
Guadalajara Jal., Mayo 9 de 1987

El Director

FACULTAD DE CIENCIAS

Dr. Carlos Asténgos Osuna

El Secretario


Dr. José Manuel Copeland Gurdíel.

c.c.p. la Dra.Ma.de Lourdes Ramírez Dueñas, Directora de tesis.-Pte.
c.c.p. El expediente del alumno.

Guadalajara, Jal. Diciembre 05 de 1987.

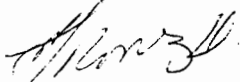
C. DR. CARLOS ASTENGO OSUNA.
DIRECTOR DE LA FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
P R E S E N T E

Señor Director:

Por la presente informo a usted que he revisado la tesis titulada "EVALUACION DE ABORTOS COMO INDICADOR DE NO DISYUNCION EN SINDROME DOWN", presentada por el pasante de Licenciatura en Biología, señor ALFREDO CORONA RIVERA, la cual apruebo para que se imprima y se someta a examen, debido a -- que la considero apta para ello.

No teniendo otro asunto de tratar, me despido -
de usted,

A t e n t a m e n t e



DRA. MA. DE LOURDES RAMIREZ DUEÑAS.
Director de tesis.



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
FACULTAD DE CIENCIAS

Expediente

Número 1518/87

SR. ALFREDO CORONA RIVERA
 P R E S E N T E . -

Por este conducto me permito informar a usted que se -
 acepta el cambio de tema de tesis titulado "DETECCION DE FACTORES-
 PREDISPONENTES A LA NO DISYUNCION EN UNA POBLACION HUMANA", por el
 nuevo tema titulado "EVALUACION DE ABORTOS COMO INDICADOR DE NO --
 DISYUNCION EN SINDROME DOWN".

Danto trámite al mencionado tema de tesis con fecha 3-
 de Diciembre del presente año, estando de acuerdo su directora de
 Tesis Dra. Ma. de Lourdes Ramírez Dueñas.

A T E N T A M E N T E
 "PIENSA Y TRABAJA"
 Guadalajara, Jal., Diciembre 7 de 1987

El Director

Dr. Carlos Astengo Osuna

FACULTAD DE CIENCIAS

El Secretario

Dr. José Manuel Copeland Gurdíel.

'mjsd.

Al contestar este oficio cítese fecha y número