

1991 - B

Reg. No. 084536318

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS



“SITIOS FRÁGILES AUTOSÓMICOS FOLATO SENSITIVOS EN  
INDIVIDUOS CON DEFICIENCIA MENTAL X FRA NEGATIVOS”.

TESIS PROFESIONAL  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
LICENCIADO EN BIOLOGÍA  
P R E S E N T A  
MARIA DE LA LUZ AYALA MADRIGAL  
GUADALAJARA, JALISCO. 1992



# UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

## FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

Sección .....

Expediente .....

Número 772/91

SRITA. MARIA DE LA LUZ AYALA MADRICAL  
P R E S E N T E . -

Manifestamos a usted, que con esta fecha ha sido aprobado el tema de Tesis " SITIOS FRAGILES AUTOSOMICOS FOLIATOS SENSITIVOS EN INDIVIDUCOS CON DEFICIENCIA MENTAL X VIRA NEGATIVO" para obtener la Licenciatura en Biología.

Al mismo tiempo le informamos que ha sido aceptada como Directora de dicha Tesis a la M.C.P. Maria de Lourdes Ramirez Dueñas



FACULTAD DE  
CIENCIAS BIOLÓGICAS

A T E N T A M E N T E  
"PIENSA Y TRABAJA"  
AÑO "LIC. JOSE GUADALUPE LUNA HERNANDEZ"  
Guadalajara, Jal., 28 de Octubre de 1991.  
EL DIRECTOR

M. EN *[Firma]* LEAL BARAJE

EL SECRETARIO

*[Firma]*  
M. EN C. MARTIN PEREZ TENA MECA

c.c.p. a la M.C.P. Maria de Lourdes Ramirez Dueñas, Directora de Tesis.  
c.c.p. al Expediente del alumno.  
CBE M.I.M. gis.

Al contestar este oficio citese fecha y número

Guadalajara Jalisco, 13 de Febrero de 1992

Sr. M.en C. Carlos Reaz Zárate  
C. Director de la Facultad de Ciencias Biológicas  
Universidad de Guadalajara  
Presente

Por la presente me permito informar a Ud. que la pasante de la Licenciatura en Biología María de la Luz Ayala Madrigal, ha concluido todas las etapas en la realización de su tesis "Sitios frágiles autosómicos folato sensitivos en individuos con deficiencia mental X fra negativos". De la misma se presentan copias para su revisión por la H. Comisión de Tesis, y esperamos orden de impresión

A T E N T A M E N T E



Dra. María de Lourdes Ramírez Dueñas  
Profesora de Genética

SITIOS FRAGILES AUTOSOMICOS FOLATO SENSITIVOS EN  
INDIVIDUOS CON DEFICIENCIA MENTAL X FRA NEGATIVOS

TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LICENCIADO EN BIOLOGIA  
PRESENTA; MARIA DE LA LUZ AYALA MADRIGAL

BAJO LA DIRECCION DE: MARIA DE LOURDES RAMIREZ DUENAS

ESTA TESIS SE REALIZO EN EL LABORATORIO DE CITOGENETICA DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION DEL SISTEMA D.I.F. JALISCO, CON LA PARTICIPACION DEL LABORATORIO DE CITOGENETICA DE LA DIVISION DE GENETICA DE LA U.I.B.O. DEL IMSS.

## DEDICATORIAS

A MIS PADRES, EJEMPLO DE  
TRABAJO Y PERSEVERANCIA.  
POR SU AMOR Y APOYO EN  
MI FORMACION ACADEMICA

A LA DRA. LOURDES RAMIREZ  
POR SU AMISTAD Y ENTERA  
DEDICACION EN LA DIRECCION  
DE ESTE TRABAJO

A LA DRA. ORALIA BARAJAS B.  
POR SU COOPERACION, AL IGUAL  
QUE A LUPITA Y MEMO DEL LAB.  
DE CITOGNETICA DEL D.I.F. Y  
AL PERSONAL DEL LAB. DE  
CITOGNETICA DE LA U.I.B.O.  
A CARGO DEL DR. H. RIVERA

EN ESPECIAL A TI.

SINCERAMENTE GRACIAS.

## C O N T E N I D O

	PÁG.
I INTRODUCCION .....	5
II HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	9
III MATERIAL Y METODOS.....	10
IV RESULTADOS.....	11
V DISCUSION.....	21
VI CONCLUSIONES.....	26
VII BIBLIOGRAFIA.....	27
VIII ANEXO.....	31

## INTRODUCCION.

LOS SITIOS FRÁGILES (SF) HAN SIDO REPORTADOS DESDE 1965 (MCKUSICK 1990), Y POSIBLEMENTE SON VERDADEROS POLIMORFISMOS CROMOSÓMICOS. ELLOS SE CARACTERIZAN POR: 1) UNA CONSTRICCIÓN O HUECO SIN TENIR DE TAMAÑO VARIABLE, USUALMENTE DE AMBAS CROMÁTIDES, 2) UNA LOCALIZACIÓN EN EL MISMO PUNTO CROMOSÓMICO, 3) HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE Y 4) LA PRODUCCIÓN BAJO CONDICIONES IN VITRO, DE FRAGMENTOS ACÉNTRICOS, CROMOSOMAS DELECCIONADOS Y FIGURAS TRIRRADIALES (SUTHERLAND 1979).

LA CAPACIDAD PARA INDUCIR LA EXPRESIÓN DE LOS SF SE HA ESTUDIADO EN CULTIVOS DE LINFOCITOS, FIBROBLASTOS, MÉDULA ÓSEA Y FLUIDO AMNIÓTICO PRINCIPALMENTE, UTILIZANDO SISTEMAS DE CRECIMIENTO BAJOS EN ÁCIDO FÓLICO Y TIMIDINA, O ADICIONANDO AL MEDIO CIERTOS AGENTES QUÍMICOS COMO TRIMETOPRIN, METOTREXATE, FLUORODEOXIURIDINA, BROMODEOXIURIDINA (BRDÜ), 5-AZACITIDINA, DISTAMICINA-A Y AFIDICOLINA (SUTHERLAND 1979, 1985, GLOVER 1981, LEJEUNE 1982, GLOVER Y STEIN 1987, KÄHKÖNEN 1988, SMEETS ET AL. 1989, MCKUSICK 1990, KRAWCZUN ET AL. 1991) QUE INTERVIENEN EN EL METABOLISMO DEL ÁCIDO FÓLICO Y LA SÍNTESIS DE DNA.

DE LOS MÉTODOS ANTERIORES EL MÁS UTILIZADO ES EL CULTIVO DE LINFOCITOS EN MEDIO DEFICIENTE DE ÁCIDO FÓLICO. LA CANTIDAD NORMAL DE ÁCIDO FÓLICO PARA CULTIVAR ESTAS CÉLULAS ES DE 10 MG/L DE MEDIO (McCOY 5A), ESTA CONCENTRACIÓN DISMINUYE HASTA 1 MG/L (MEM, RPM1 1640, HAMS F10) Y 0.01 MG/L (TC 199) EN LOS MEDIOS UTILIZADOS PARA ESTUDIOS DE SF. TOMANDO EN CUENTA QUE LOS FOLATOS (MOLÉCULAS NATURALES DERIVADAS DEL ÁCIDO FÓLICO) INTERVIENEN EN NUMEROSAS REACCIONES DE TRANSFERENCIA DE MOLÉCULAS

MONOCARBONADAS EN EL METABOLISMO DE PURINAS, PIRIMIDINAS Y AMINOACIDOS (STANBURY ET AL. 1983), LAS CÉLULAS ASÍ CULTIVADAS DEBEN SER CAPACES DE VIVIR Y REPRODUCIRSE CON LAS PEQUEÑAS CANTIDADES DE FOLATOS EN EL SUERO QUE SE ADICIONA AL MEDIO Y DE LAS RESERVAS INTRACELULARES (SUTHERLAND 1985).

SON INCIERTOS LOS FACTORES GENÉTICOS Y NO GENÉTICOS (TABAQUISMO, ALIMENTACIÓN, MEDICAMENTOS Y OTROS POSIBLES) QUE INTERVIENEN EN LA EXPRESIÓN DE LOS SF. AUNQUE SE CONOCEN LAS CONDICIONES DE CULTIVO NECESARIAS PARA SU EXPRESIÓN, ÉSTA TIENE GRAN VARIABILIDAD. ASÍ, SE TIENE EVIDENCIA QUE LA FRECUENCIA DE ÉSTOS EN MÚLTIPLES CULTIVOS DE UN MISMO INDIVIDUO PUEDE VARIAR TANTO COMO ENTRE LAS MUESTRAS DE DIFERENTES INDIVIDUOS (CRAIGHOLMES ET AL. 1987, SMEETS ET AL. 1989, SMEETS Y ARETS 1990).

LA CLASIFICACIÓN DE LOS SF SE BASA PRINCIPALMENTE EN LA FRECUENCIA CON QUE SE PRESENTAN EN LA POBLACIÓN HUMANA. ASÍ, LOS 113 SF REPORTADOS POR EL COMITÉ SOBRE MARCADORES CITOGÉNÉTICOS (SUTHERLAND Y LEDBETTER 1989) SE ENCUENTRAN INCLUIDOS EN DOS GRUPOS: SF COMUNES O CONSTITUTIVOS (SFC), Y SF RAROS O HEREDABLES (SFR). ASÍ MISMO, SE SUBCLASIFICAN DE ACUERDO A LAS CONDICIONES DE CULTIVO BAJO LAS CUALES SE MANIFIESTAN. TODOS LOS SF SON INDUCIBLES. LA INDUCCIÓN PRODUCE SU EXPRESIÓN O ELEVA LA PROPORCIÓN DE CÉLULAS EN LAS CUALES SE OBSERVAN SI SE EXPRESAN ESPONTÁNEAMENTE. DE TAL MANERA, LOS SFC SE SUBDIVIDEN EN INDUCIBLES POR AFIDICOLINA, 5-AZACITIDINA, Y BRDÜ; MIENTRAS QUE LOS SFR SON FOLATOS SENSITIVOS, INDUCIBLES POR DISTAMICINA A Y BRDÜ (BERGER ET AL. 1985, HECHT 1986, SUTHERLAND Y LEDBETTER 1989).

LOS SFR SON POCO FRECUENTES EN LA POBLACIÓN EN GENERAL, Y SE SEGREGAN DE ACUERDO A UN MODELO MENDELIANO SIMPLE, SE

PRESENTAN GENERALMENTE SOLO EN UN HOMÓLOGO Y SON OBSERVADOS COMÚNMENTE EN RUPTURAS DE UNA O AMBAS CROMÁTIDES, DELECCIONES Y FIGURAS TRIRRADIALES. POR OTRO LADO, LOS SFC TIENEN ALTAS FRECUENCIAS EN LA POBLACIÓN, SE EXPRESAN ESPONTÁNEAMENTE EN UN BAJO PORCENTAJE (1P36, 1P31, 3P14, 6Q26 Y 16Q23 SON LOS MÁS FRECUENTES), SE OBSERVAN EN LESIONES DE CROMÁTIDES Y ALGUNAS VECES EN LOS DOS HOMÓLOGOS (SUTHERLAND 1979, MARLHENS ET AL. 1986, SMEETS ET AL. 1986, KÄHKÖNEN 1988, RAO ET AL. 1988) Y AUNQUE TAMBIÉN SON HEREDABLES ESTE TÉRMINO SOLO SE APLICA A LOS SFR. DENTRO DE AMBOS GRUPOS, SFR Y SFC, SE PUEDEN ENCONTRAR CONDICIONES SIMILARES DE INDUCCIÓN, E INCLUSO LA MISMA LOCALIZACIÓN; LAS DIFERENTES COMBINACIONES, FRECUENCIA/TIPO DE INDUCCIÓN/LOCALIZACIÓN, PERMITEN IDENTIFICAR UNOS DE OTROS.

DE LOS 26 SFR REPORTADOS A LA FECHA (SUTHERLAND Y LEDBETTER 1989), 18 SE ENCUENTRAN EN EL GRUPO DE FOLATO SENSITIVOS. CON EXCEPCIÓN DEL X0 27.3 (X FRÁGIL), NO SE HA ENCONTRADO UNA ASOCIACIÓN ESPECÍFICA DE LOS SF CON ANORMALIDADES CLÍNICAS O FENOTÍPICAS. EL X FRÁGIL SE CONSTITUYE COMO LA FORMA MÁS COMÚN DE DEFICIENCIA MENTAL (DM) DESPUES DEL S. DOWN (BROWN 1990) DEBIDO A ESTO, ES EL PRINCIPAL ANÁLISIS CITOGENÉTICO QUE SE REALIZA EN LOS INDIVIDUOS EN LOS QUE EXISTE LA SOSPECHA CLÍNICA.

SE HAN ENCONTRADO FRECUENCIAS MÁS ALTAS PARA OTROS SFR EN LOS INDIVIDUOS CON DM (EN LOS CUALES EL X FRÁGIL ES NEGATIVO) COMPARADOS CON POBLACIÓN GENERAL. NO SE HA ENCONTRADO EXPLICACIÓN PARA ESTE FENÓMENO Y NINGUNO DE LOS SFR REPORTADOS ES CONSTANTE EN TODOS LOS ESTUDIOS. SUTHERLAND (1982, 1985) HA

DEMOSTRADO UNA INCIDENCIA MAYOR DE SFR AUTOSÓMICOS FOLATO SENSITIVOS EN INDIVIDUOS CON DM QUE EN RECIÉN NACIDOS SELECCIONADOS AL AZAR ( DE 1/114 Y DE 1/692 RESPECTIVAMENTE). POR OTRO LADO KÄHKÖNEN ET AL. (1989) EN SU AMPLIA REVISIÓN, REFIERE QUE LA FRECUENCIA DE SFR AUTOSÓMICOS EN DM PUEDE SER HASTA TRES VECES MAYOR QUE EN LA POBLACIÓN EN GENERAL (1/51 Y 1/194 RESPECTIVAMENTE). SE HA SEÑALADO ENTRE LOS SFR, AL 10Q23 COMO EL MÁS FRECUENTE, LE SIGUEN EN ORDEN DECRECIENTE 2Q11, 9P21, 11Q13 Y 11Q23 (SUTHERLAND 1982, PETIT ET AL. 1986, TAKAHASHI ET AL. 1988, KÄHKÖNEN ET AL 1989). LAS DIFERENCIAS EN LAS FRECUENCIAS DE LOS DISTINTOS ESTUDIOS PUEDEN SER DEBIDAS A CONDICIONES ÉTNICAS Y METODOLÓGICAS DIFERENTES (SUTHERLAND 1985, TAKAHASHI ET AL. 1988, KÄHKÖNEN ET AL. 1989, MAVROU ET AL. 1991).

EN MÉXICO NO EXISTEN ESTUDIOS DE FRECUENCIAS DE SF EN POBLACIÓN GENERAL YA QUE SE REQUIERE DE INFRAESTRUCTURA ESPECIALIZADA Y DE PERSONAL ALTAMENTE CAPACITADO. LOS ESTUDIOS DE SF EN GUADALAJARA SE HAN CIRCUNSCRITO AL ESTUDIO DIAGNÓSTICO DEL RETARDO MENTAL LIGADO AL FRA(X)(Q27.3) (RAMÍREZ ET AL. 1988).

EL ESTUDIO DE SF AUTOSÓMICOS EN POBLACIÓN MEXICANA SE DEBE REALIZAR EN BASE A UN MUESTREO EN POBLACIÓN GENERAL QUE NOS PERMITA CONOCER FRECUENCIAS, GRADOS DE EXPRESIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE ELLOS. SERÍA DE GRAN UTILIDAD PARA DETERMINAR LA AMPLITUD DE LA MUESTRA EN POBLACIÓN ABIERTA, EL CONOCER LA FRECUENCIA DE SF AUTOSÓMICOS EN UNA POBLACIÓN CON DM (ESTO ES, SELECCIONADA).

## HIPOTESIS:

EN POBLACIÓN MEXICANA DEFICIENTE MENTAL X FRA NEGATIVA, LA FRECUENCIA DE SFR AUTOSÓMICOS FOLATO SENSITIVOS ES SIMILAR A LA REPORTADA EN OTROS PAÍSES.

## OBJETIVOS:

### General:

DETERMINAR LOS SF AUTOSÓMICOS RAROS Y COMUNES FOLATO SENSITIVOS PRESENTES EN INDIVIDUOS DM X FRA NEGATIVOS.

### Particulares:

1.-IDENTIFICAR CUALES SON LOS TIPOS DE SFC AUTOSÓMICOS MAS FRECUENTES EN LOS INDIVIDUOS DM X FRA NEGATIVOS.

2.-IDENTIFICAR LOS TIPOS DE SFR AUTOSÓMICOS MAS FRECUENTES EN INDIVIDUOS DM X FRA NEGATIVOS.

3.-ANALIZAR LAS FRECUENCIAS CON QUE SE PRESENTEN CADA UNO DE LOS SF ENCONTRADOS.

4.-REALIZAR UN ESTUDIO FAMILIAR DE AQUELLOS INDIVIDUOS EN LOS CUALES LAS CARACTERÍSTICAS DE SF (LOCALIZACIÓN PRINCIPALMENTE) DETERMINEN QUE SE TRATA DE UN SFR.

5.-COMPARAR LAS FRECUENCIAS DE LOS SF IDENTIFICADOS CON LOS DE LA LITERATURA.

## MATERIAL Y METODOS:

EL GRUPO DE ESTUDIO INCLUYÓ 25 INDIVIDUOS CON DM QUE FUERON ANALIZADOS EN LOS ÚLTIMOS DOS AÑOS PARA BÚSQUEDA DE FRA (X) (Q27.3) EN EL DIF JALISCO Y EN LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE OCCIDENTE (10 Y 15 RESPECTIVAMENTE) CON RESULTADO NEGATIVO Y QUE ESTUVIERON DISPONIBLES PARA RESIEMBRA EN MEDIO DEFICIENTE DE ÁCIDO FÓLICO.

SE OBTUVIERON PREPARACIONES CROMOSÓMICAS A PARTIR DE LINFOCITOS DE SANGRE PERIFÉRICA CULTIVADOS EN MEDIO TC 199 DE ACUERDO AL MÉTODO SUTHERLAND Y HECHT (1985). DESPUES DE 72 HORAS DE INCUBACIÓN A 37°C SE AGREGÓ COLCHICINA A UNA CONCENTRACIÓN DE 0.01  $\mu\text{g}/\text{ML}$  DE MEDIO DURANTE UNA HORA. POSTERIORMENTE, LAS CÉLULAS FUERON EXPUESTAS A UNA SOLUCIÓN HIPOTÓNICA DE KCL 0.075 M Y ENSEGUIDA A UNA SOLUCIÓN FIJADORA DE 1:3 DE ÁCIDO ACÉTICO Y METANOL.

LAS PREPARACIONES FUERON TEÑIDAS DE LA FORMA SIMPLE CON GIEMSA, PARA FACILITAR LA IDENTIFICACIÓN Y CUENTA DEL PORCENTAJE DE EXPRESIÓN DE LOS SF. SE ANALIZARON 100 METAFASES POR INDIVIDUO.

LAS LÁMINAS QUE PRESENTARON SF FUERON DESTENIDAS Y SOMETIDAS AL BANDEO GTG PARA COMPROBAR LA LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA DEL SF. ESTA IDENTIFICACIÓN FUE REALIZADA ACORDE AL SISTEMA INTERNACIONAL DE NOMENCLATURA CITOGÉNICA (ISCN, 1989).

## RESULTADOS:

EN BASE AL CRITERIO DE CONSIDERAR COMO POSITIVA LA PRESENCIA DE UN SF SI LA EXPRESIÓN DEL MISMO EN UN INDIVIDUO TUVO UNA FRECUENCIA DE CUANDO MENOS 4/100 CÉLULAS, 17 INDIVIDUOS (68%) DE LOS 25 ESTUDIADOS PRESENTARON COMO TOTAL 32 HALLAZGOS. LA DISTRIBUCIÓN FUE COMO SIGUE: 9 INDIVIDUOS CON 1 SF, 5 CON 2 SF Y LOS 3 RESTANTES MANIFESTARON 3, 4 Y 6 SF RESPECTIVAMENTE (TABLA 1). CATORCE SF DIFERENTES FUERON DETECTADOS EN ESTE ESTUDIO, 11 COMUNES, 2 RAROS Y 1 DE CLASE NO DETERMINADA. EL PROMEDIO DE LA FRECUENCIA DE EXPRESIÓN VARIÓ DE 4-9% (TABLAS 1 Y 2). CUANDO LA PRESENCIA DE LOS SF FUÉ ANALIZADA COMO POSITIVA CON FRECUENCIAS DE 2% O MÁS, EL NÚMERO DE HALLAZGOS FUÉ 79 EN 22 (88%) INDIVIDUOS, CON 35 SF DIFERENTES (ÉSTA ES INFORMACIÓN ADICIONAL QUE SE MUESTRA EN EL ANEXO).

DE LOS SFC, LOS MAS FRECUENTES FUERON 3P14, 1Q21, 1P21 Y 1Q12, POR OTRA PARTE, 2Q11.2 Y 8Q22 FUERON LOS ÚNICOS SFR DETECTADOS (FIGURAS 1 Y 2).

EN LA CONTRASTACIÓN INDIVIDUAL DE LOS SFR REPORTADOS, Y LOS ENCONTRADOS EN ESTE TRABAJO LOS RESULTADOS FUERON SIGNIFICATIVOS EN FRA (2) (Q11.2) CON EL ESTUDIO DE TAKAHASHI ET AL. (1988), Y EN FRA (8) (Q22) CON EL ANÁLISIS DE SUTHERLAND (1982, 1985) (TABLAS 3 Y 4).

LA FRECUENCIA GENERAL DE SFC EN ESTUDIOS POBLACIONALES NO PUDO SER COMPARADA DEBIDO A QUE NO SE REPORTA EN FORMA COMPLETA POR LOS AUTORES (UNICAMENTE MENCIONAN LOS SFC CON LAS FRECUENCIAS MAS ALTAS, TABLA 5).

TABLA 1

PORCENTAJE DE EXPRESION DE SITIOS FRAGILES CON 4% O MAS EN 17 INDIVIDUOS.

LOCUS CLASE	#																		T
		1	2	3	4	7	9	10	12	13	16	17	18	19	20	21	22	23	
1a21	C	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
1a21	C	4	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
1a13	?	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
1a12	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	4	-	2
1a21	C	6	-	-	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	2
1a21	C	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
2a13	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-	1
2a11,2	R	-	-	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	-	-	1
2a21	C	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
3a14	C	21	7	7	25	5	11	4	6	7	5	-	9	7	7	6	7	7	16
5a21	C	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
8a22	R	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
9a12	C	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
16a23	C	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
TOTAL=145F																			32

?=BF de clase no determinada. #=número de referencia de cada individuo  
 T=Número de individuos en los que se detectó el BF (hallazgos).

TARLA 2.

SITIOS FRAGILES AUTOSOMICOS CON FRECUENCIA DE 4% O MAS.					
LOCUS	CLASE	Nº DE VECES QUE SE ENCONTRO EL SF EN 17 INDIVIDUOS (HALLAZGOS)	FRECUENCIAS DEL SF EN 25 INDIVIDUOS	PROMEDIO DE LA FRECUENCIA DE EXPRESION EN 100 CELULAS	RANGO
1p31	COMUN	1	0.04	4	4
1p21	COMUN	2	0.08	5	4,5
1p13	?	1	0.04	4	4
1q12	COMUN	2	0.08	4	4,4
1q21	COMUN	2	0.08	6	5,6
1q31	COMUN	1	0.04	4	4
2p13	COMUN	1	0.04	6	6
2q11.2	RARO	1	0.04	7	7
2q31	COMUN	1	0.04	4	4
3p14	COMUN	16	0.64	9	4-25
5q31	COMUN	1	0.04	4	4
8q22	RARO	1	0.04	4	4
9p12	COMUN	1	0.04	4	4
15q23	COMUN	1	0.04	4	4
TOTAL=14SF		32	1.28		

0=SF de clase no determinada

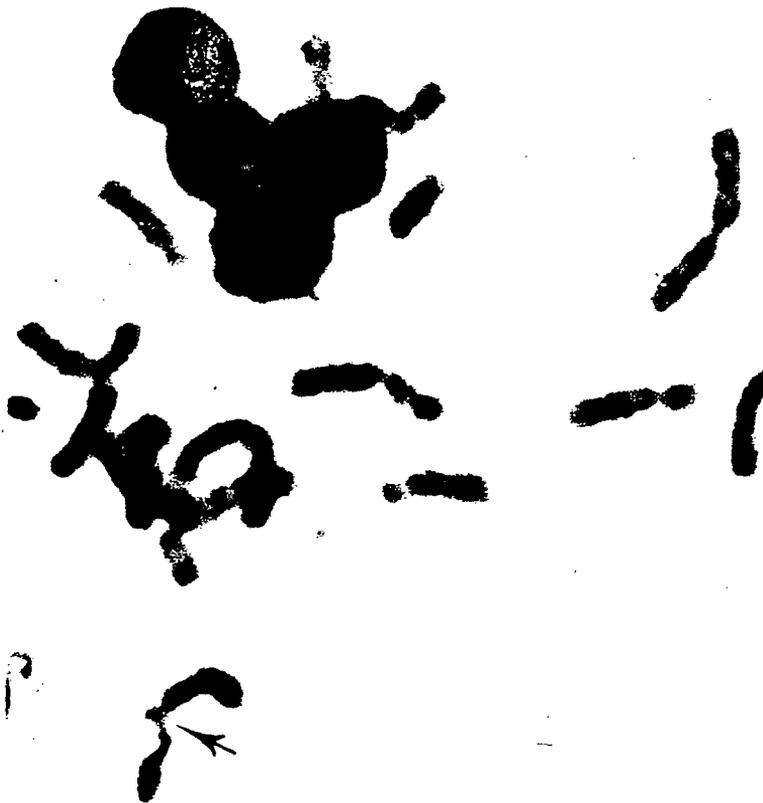


FIGURA 1.- OBSERVE FRACTURA DEL CROMOSOMA 2 EN LA BANDA 011.2 (FLECHA)

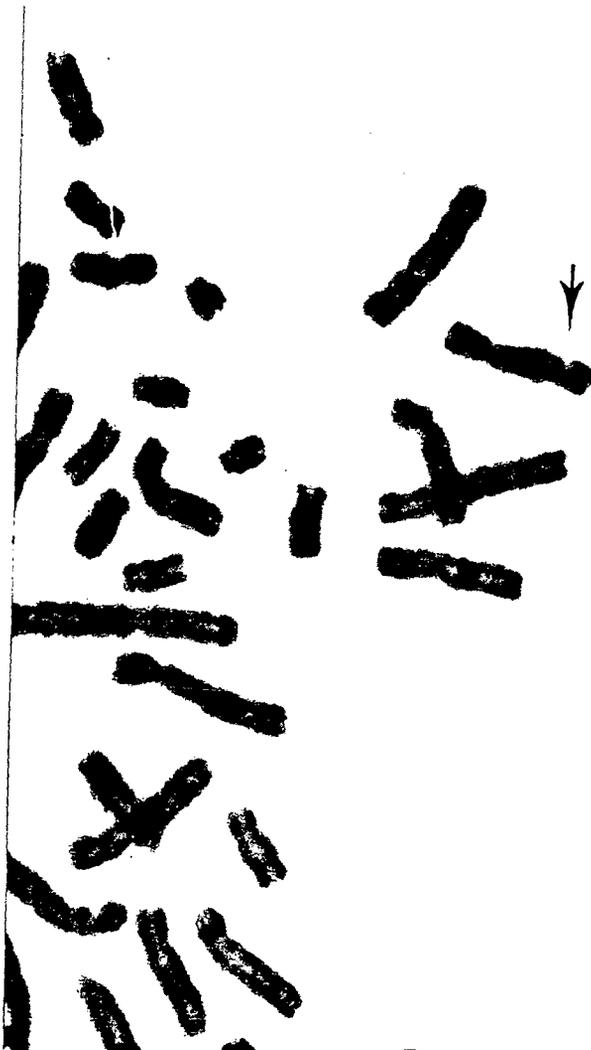


FIGURA 2.- OBSERVE FRACTURA EN CROMOSOMA 8 EN LA BANDA Q22 (FLECHA)

TABLA 3

FRECUENCIAS DE SITIOS FRAGILES RAROS EN ESTUDIOS POBLACIONALES									
GRUPO	N O R M A L E S				DEFICIENCIA MENTAL				TOTAL
	A	B	C	D	E	F	G	H	
n	1022	76	3458	200	1139	805	220	25	
LOCUS	* 5 (1/204)	* 2 (1/38)	* 5 (1/692)	* 13 (1/15)	* 10 (1/114)	* 37 (1/22)	* 6 (1/37)	* 2 (1/13)	
2q11	1(1.0)	-	-	6(30.0)	-	21(26.1)	2(9.0)	1(40.0)	31
7p11	-	-	-	-	1(0.9)	-	-	-	1
8q22	-	1(4.5)	1(0.3)	1(5.0)	-	1(1.3)	1(4.5)	1(40.0)	6
9q22	-	-	-	-	1(0.9)	1(1.3)	-	-	2
10q27	-	-	1(0.3)	6(30.0)	4(3.6)	14(17.2)	1(4.5)	-	26
11q13	2(2.0)	1(4.5)	1(0.3)	-	2(1.8)	-	-	-	6
11q23	1(1.0)	-	-	-	-	-	1(4.5)	-	2
12q13	-	-	2(0.6)	-	-	-	1(4.5)	-	3
17p12	1(1.0)	-	-	-	-	-	-	-	1
20p11	-	-	-	-	2(1.8)	-	-	-	2
TOTAL	5(5)	2(9.0)	5(1.5)	13(45)	10(9.0)	37(46.1)	7(31.5)	2(80)	80

GRUPOS: A, Takahashi et al 1982; B, Mavrou et al 1991; C, Sutherland 1982, 1985; D, Fryne y Petit 1987; E, Sutherland 1985; F, Petit et al 1986, Fryne y Petit 1987; G, Mavrou et al 1991; H, Presente estudio. Primer valor de la izquierda: No de individuos en que se detectó el SFR. ( )=frecuencia esperada de SFR/1000 individuos. \* = Frecuencia de SFR en la población estudiada. n=número de individuos estudiados en cada grupo.

TABLA 4

---

CONTRASTACION CON PROBABILIDAD EXACTA DE FISHER.

---

EN FRECUENCIAS TOTALES:	EN FRECUENCIA DE Fra (2) (q11):	EN FRECUENCIA DE Fra (8) (q22)
A vs H P=0.134 N.S.	A vs H P=0.048 P<0.05	B vs H P=0.496 N.S.
B vs H P=0.075 N.S.	D vs H P=0.777 N.S.	C vs H P=0.019 P<0.05
C vs H P=0.001 P<0.05	F vs H P=0.678 N.S.	D vs H P=0.223 N.S.
D vs H P=0.970 N.S.	G vs H P=1.001 N.S.	F vs H P=0.061 N.S.
E vs H P=0.022 P<0.05		G vs H P=0.205 N.S.
F vs H P=0.472 N.S.		
G vs H P=0.235 N.S.		

---

Los grupos de las contrastaciones corresponden a los de la tabla J.

TABLA 5

FRECUENCIAS DE SITIOS FRÁGILES COMUNES EN ESTUDIOS POBLACIONALES.

GRUPO	NORMALES		DEFICIENCIA MENTAL			
	A	B	C	D	E	F
SFC	† 85	† 76	† 405	† 351	† 220	† 25
LOCUS	‡ 45	‡ 5	‡ 2	‡ 46	‡ 5	‡ 12
1p36	6(7.1)	1(1.3)	-	30(8.6)	2(0.9)	-
1p20	0	1(1.3)	-	20(5.7)	2(0.9)	-
1p21	6(7.1)	-	-	9(2.6)	-	2(8.0)
1q12	-	-	-	-	-	3(12.0)
1q21	-	-	-	-	-	2(8.0)
2q33	9(10.6)	0	-	21(6.0)	2(0.9)	-
3p14	67(78.8)	19(25.0)	90(20.0)	250(71.3)	58(26.4)	14(54.0)
4q21	44(51.8)	4(5.3)	43(11.0)	245(70.0)	25(11.4)	-
16q23	37(43.5)	4(5.3)	-	216(61.6)	13(6.0)	-

†Primer valor de la izquierda: No de individuos en que se detectó el SFC.

‡)=Frecuencia porcentual en la población estudiada.

1=Población de estudio.

‡=No de SFC detectados en la población de estudio.

GRUPO: A: Kähkönen 1988; B: Mavrou et al 1991; C: Pettit et al 1986;

D: Kähkönen 1988; E: Mavrou et al 1991; F: Presente estudio.

TABLA 6

CONTRASTACION DE Fra (1) (p21) CON PROBABILIDAD EXACTA DE FISHER	CONTRASTACION DE Fra (3) (p14) CON $\chi^2$ Y CORRECCION DE YATES
A vs F P=1.47 N.S.	A vs F X=0.33 N.S.
B vs F P=0.20 N.S.	B vs F X=3.70 N.S.
	C vs F X=2.00 N.S.
	D vs F X=0.46 N.S.
	E vs F X=4.60 P<0.05

Los grupos de las contrastaciones corresponden a los de la tabla 5

DE LOS SFC DE MAS FRECUENCIA EN ESTE ESTUDIO SOLO 1P21 Y 3P14 COINCIDIERON CON LOS REPORTES DE LA LITERATURA Y PUDIERON SER COMPARADOS ESTADÍSTICAMENTE, ENCONTRANDOSE QUE LAS DIFERENCIAS NO FUERON SIGNIFICATIVAS EN FRA (1)(P21) Y POR OTRA PARTE, EN FRA (3)(P14) FUE SIGNIFICATIVO UNICAMENTE CON LA POBLACIÓN DM ESTUDIADA POR MAVROU ET AL. (1991) (TABLA 6).

EL SF MAS COMÚN ES 3P14 (SMEETS ET AL 1986). EN ESTE ESTUDIO SU PRESENCIA SE OBSERVÓ EN 23 DE LOS 25 INDIVIDUOS ANALIZADOS, EN 17 DE ESOS 23 ( 70%) LA FRECUENCIA DE EXPRESIÓN FUE DE 4-25% .

EN LO CONCERNIENTE A LOS ESTUDIOS FAMILIARES PROPUESTOS PARA AQUELLOS CASOS EN QUE SE DETECTARA UN SFR, INMEDIATAMENTE QUE SE DETECTARON, SE HIZO CONTACTO CON LOS PADRES DE LOS PORTADORES, QUIENES DESPUES DE SER INFORMADOS DE LAS CARACTERÍSTICAS E IMPLICACIONES DEL ESTUDIO, REHUSARON SOMETERSE ELLOS Y SUS DEMÁS HIJOS AL ANÁLISIS CITOGENÉTICO.

## DISCUSION.

LOS SF TIENEN UNA MARCADA RELEVANCIA EN LA EVOLUCIÓN CROMOSÓMICA DEBIDO A QUE SE HAN ENCONTRADO EN LOCALIZACIÓN SIMILAR CON PUNTOS DE RUPTURA IMPLICADOS EN ESTE PROCESO EN LOS PRIMATES. ESTO ES, LAS REGIONES Y BANDAS RELACIONADAS CON REARREGLOS CROMOSÓMICOS (INVERSIONES Y TRANSLOCACIONES PRINCIPALMENTE) QUE SEÑALAN LAS DIFERENCIAS A ESTE NIVEL ENTRE ESAS ESPECIES, COINCIDEN CON DETERMINADOS SFC Y SFR. EN EL ANÁLISIS DE MIRÓ ET AL. (1987), 30 SF CORRESPONDIERON A SITIOS RELACIONADOS CON LA EVOLUCIÓN CROMOSÓMICA EN 7 ESPECIES DE CATARRINOS Y 2 DE PLATIRRINOS, ENTRE ESOS SITIOS SE ENCUENTRAN 2013, 8022, 8024, 9032 Y 10023 DESIGNADOS COMO SFR (SUTHERLAND Y LEDBETTER 1989). ASÍMISMO LOS ESTUDIOS DE HOMOLOGÍAS CROMOSÓMICAS REALIZADOS EN HOMO SAPIENS (HOMBRE), PAN TROGLODYTES (CHIMPANCÉ), GORILLA GORILLA (GORILA) Y PONGO PYGMAEUS (ORANGUTÁN) REPORTAN, ENTRE LOS REARREGLOS MÁS IMPORTANTES, LA FUSIÓN TELOMÉRICA DE LOS CROMOSOMAS 2P Y 2Q (PROPIOS DE LOS MONOS) PARA FORMAR UN SOLO CROMOSOMA 2, EXPLICANDO ASÍ, LA REDUCCIÓN DE 24 PARES DE CROMOSOMAS A 23 QUE POSEE EL HOMBRE (DUTRILLAUX 1975, YUNIS Y PRAKASH 1982, IJDO ET AL. 1991).

2011.2 Y 8022 ENCONTRADOS EN EL PRESENTE ESTUDIO TIENEN EVIDENTE RELACIÓN CON PUNTOS DE IMPORTANCIA EVOLUTIVA. EL PRIMERO DE ELLOS TIENE UNA LOCALIZACIÓN MUY CERCANA A LA BANDA 2013 CORRESPONDIENTE AL PUNTO DE FUSIÓN DE LOS CROMOSOMAS QUE DIERON ORIGEN AL CROMOSOMA 2 HUMANO. EL SEGUNDO SE ENCUENTRA IMPLICADO EN UNA INVERSIÓN QUE MANIFIESTA LA DIFERENCIA CON RESPECTO AL CROMOSOMA 8 DEL GORILA (MIRÓ ET AL 1987).

EN EL PRESENTE ESTUDIO, LA FRECUENCIA GENERAL DE SFR RESULTÓ MAYOR QUE LA REPORTADA PREVIAMENTE, AUNQUE EN LAS PRUEBAS ESTADÍSTICAS TAL DIFERENCIA SOLO SE MANIFESTÓ COMO SIGNIFICATIVA CUANDO SE COMPARÓ CON LOS ESTUDIOS DE SUTHERLAND (1982, 1985) TANTO EN POBLACIÓN NORMAL COMO DM, CABE MENCIONAR QUE LOS INDIVIDUOS NORMALES QUE ANALIZÓ SUTHERLAND FUERON RECIÉN NACIDOS Y QUE LA FRECUENCIA DE SFR TAN BAJA EN ELLOS (1/692), PUDO HABER SIDO INFLUIDA POR LA SUPLEMENTACIÓN DE FOLATOS DURANTE EL EMBARAZO DE LAS MADRES. POR LO TANTO LA DIFERENCIA DE FRECUENCIAS ES MÁS RELEVANTE CON RESPECTO A LA POBLACIÓN DM, AUNQUE ESTAS DIFERENCIAS PUDIERAN SER DEBIDAS A CUESTIONES METODOLÓGICAS (SOBRE TODO MÉTODOS DE INDUCCIÓN).

LOS SF DETERMINADOS EN ESTE ESTUDIO POR SU LOCALIZACIÓN NO COINCIDEN CON LOS QUE REPORTA LA LITERATURA COMO MÁS FRECUENTES. DE LOS 5 SFR QUE MÁS SE MENCIONAN: 2Q11, 9P21, 11Q13, 11Q23 Y 10Q23, SOLO EL PRIMERO DE ELLOS FUÉ OBSERVADO. CON RESPECTO A LOS SFC DE 1P36, 1P31, 3P14, 6Q26 Y 16Q23 SE DETECTÓ ÚNICAMENTE EL MÁS FRECUENTE DE TODOS: 3P14.

SE OBSERVÓ UNA DISMINUCIÓN GENERAL EN LOS PORCENTAJES DE EXPRESIÓN DE LOS SF POR INDIVIDUO EN ESTE ESTUDIO, COMPARADAS CON OTROS (EN IGUALDAD DE CONDICIONES DE INDUCCIÓN). ESTO SE PUEDE EXPLICAR EN BASE A: 1) DIFERENTE MANEJO DE LOS CULTIVOS QUE PUDIERA INFLUIR EN LA PRESERVACIÓN DE SF EN EL MOMENTO DE LA COSECHA Y 2) CRITERIOS MÁS ESTRICOTOS PARA CONSIDERAR UN SF COMO POSITIVO EN EL PRESENTE ESTUDIO. ADEMÁS, LA MAYOR FRECUENCIA GENERAL DE SFR EN EL PRESENTE ANÁLISIS PUDIERA ESTAR INFLUENCIADA POR DIFERENCIAS EN LA ALIMENTACIÓN DE ESTA POBLACIÓN RESPECTO A

LAS OTRAS. EN LA TEORÍA, LA SUPLEMENTACIÓN DE FOLATOS NATURALES EN LA DIETA ES MÁS ACCESIBLE EN PAISES CÁLIDOS RICOS EN LEGUMBRES Y VERDURAS QUE EN PAISES EUROPEOS. SIN EMBARGO, LA TECNOLOGÍA DE LA ALIMENTACIÓN PUEDE SUPERAR CON CRECES ESAS DESVENTAJAS EN PAISES DESARROLLADOS Y SER EN REALIDAD LA POBLACIÓN MEXICANA DEFICIENTE EN FOLATOS.

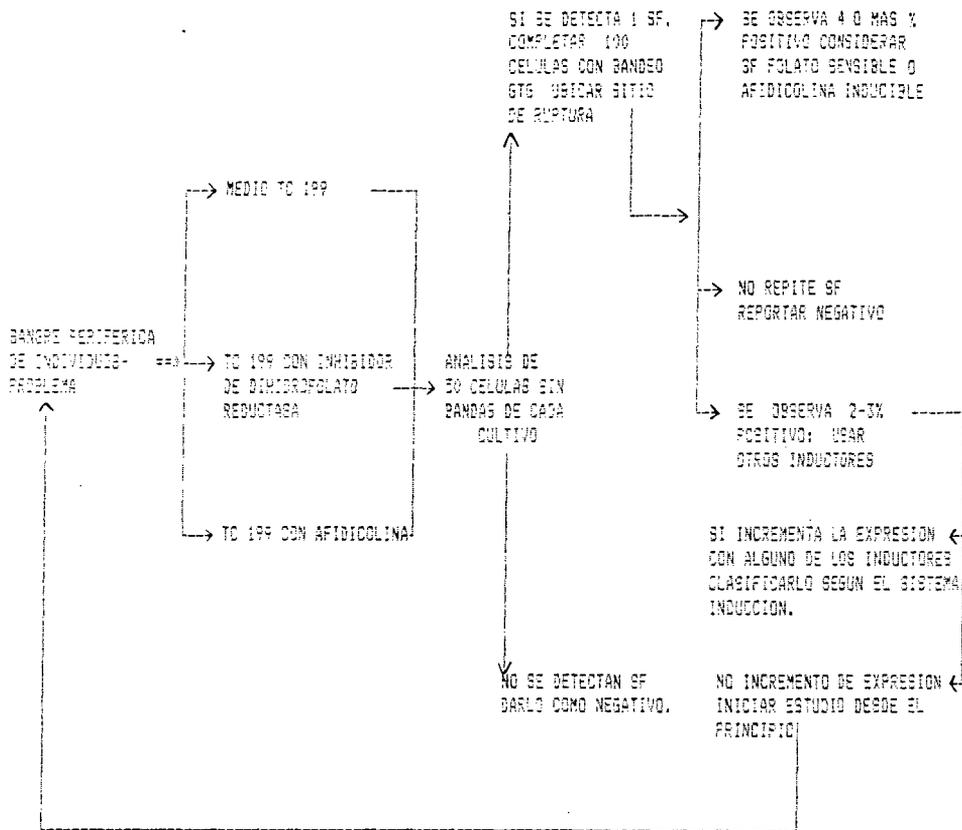
EL 1P13 CONSIDERADO COMO SF EN ESTE ESTUDIO (DE ACUERDO AL CRITERIO UTILIZADO) NO SE HA REPORTADO A LA FECHA EN LA LITERATURA. SU ESTUDIO FAMILIAR Y CARACTERIZACIÓN ESTÁ SUPEDITADO A LA REALIZACIÓN DE UN ANÁLISIS MAYOR EN LA POBLACIÓN GENERAL PARA CONOCER SU FRECUENCIA. ÉSTE PUEDE SER UN SF CARACTERÍSTICO DE POBLACIÓN MEXICANA.

EN LOS DOS CASOS DETECTADOS CON SFR (2Q11.2 Y 8Q22) NO FUE POSIBLE REALIZAR EL ESTUDIO FAMILIAR POR LA NEGATIVA DE LOS PADRES. HAY QUE MENCIONAR QUE SUTHERLAND (1985), MAVROU ET AL. (1991) Y KÄHKÖNEN ET AL. (1989) HAN ENCONTRADO QUE EN LA GRAN MAYORÍA DE LOS CASOS (0 EN TODOS) EL PORTADOR FUE LA MADRE. EN LOS ANÁLISIS DE SEGREGACIÓN DE SFR AUTOSÓMICOS SENSIBLES A FOLATO, SHERMAN Y SUTHERLAND (1986) DEMUESTRAN QUE LA EXPRESIÓN TIENDE A DEPENDER DEL SEXO DEL PADRE PORTADOR. AQUELLOS SF QUE SE MOSTRARON TOTALMENTE PENETRANTES PROCEDÍAN DE LA MADRE, MIENTRAS QUE LA PENETRANCIA FUÉ SOLO DEL 50% CUANDO EL PORTADOR FUÉ EL PADRE.

LO QUE REALMENTE DISTINGUE A UN VERDADERO SF ES LA CONSTANCIA EN LA PRESENTACIÓN DE LA LESIÓN EN EL SITIO (LOCUS). ASÍ, TODOS LOS CRITERIOS ESTÁN BASADOS EN LA FRECUENCIA DE LA LESIÓN POR CÉLULA DE CULTIVO, EXPRESADA EN PORCENTAJE. LOS CRITERIOS DE IDENTIFICACIÓN DE LOS SF PRESENTAN GRAN VARIABILIDAD

DE LABORATORIO A LABORATORIO, Y ÉSTA ES NOTABLE CONSIDERANDO LOS SISTEMAS DE INDUCCIÓN (MONO, BI Y TRICULTIVOS) Y EL PORCENTAJE DE EXPRESIÓN MÍNIMO, YA QUE ALGUNOS AUTORES LO TOMAN DESDE EL 2%. EN EL PRESENTE ESTUDIO SOLO SE UTILIZÓ UN SISTEMA DE INDUCCIÓN, POR LO QUE EL CRITERIO DE INCLUSIÓN PARA PORCENTAJE DE EXPRESIÓN RESULTA SER MÁS RÍGIDO QUE EL DE OTROS AUTORES. ASÍ TENEMOS QUE SE ENCONTRARON OTRAS LESIONES CROMATÍDICAS QUE REPETÍAN EN EL MISMO LUGAR EN 2-3% EN ALGUNOS INDIVIDUOS Y QUE ESTRICTAMENTE NO SE INCLUYERON (ANEXO). ÉSTOS SE ENCUENTRAN ACTUALMENTE SUJETOS A OTROS ESTUDIOS DE INDUCCIÓN.

DE ACUERDO A LOS CRITERIOS DE IDENTIFICACIÓN DE SF POR PARTE DE ALGUNOS AUTORES (CRAIG-HOLMES ET AL. 1987, GLOVER ET AL. 1984, JORDAN ET AL. 1990, RAO ET AL. 1988) QUE HAN HECHO SEÑALAMIENTOS POR SEPARADO Y EN BASE A LA EXPERIENCIA DE ESTE TRABAJO, SE PROPONE EL SIGUIENTE FLUJOGRAMA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE SF EN GENERAL Y EN CUALQUIER TIPO DE POBLACIÓN:



## CONCLUSIONES.

1.- SE VALIDA LA HIPÓTESIS: LOS SITIOS FRÁGILES RAROS SON IGUAL DE FRECUENTES EN LA POBLACIÓN DEFICIENTE MENTAL MEXICANA QUE LA REPORTADA EN OTROS PAISES.

2.- DE LOS SITIOS FRÁGILES COMUNES DETERMINADOS, EL MÁS FRECUENTE RESULTÓ SER 3P14, SEGUIDO POR 1P21.

3.- LAS FRECUENCIAS EN LA POBLACIÓN DE LOS SITIOS FRÁGILES RAROS Y SITIOS FRÁGILES COMUNES ENCONTRADAS NO SON DIFERENTES A LAS PREVIAMENTE REPORTADAS.

ALGUNOS SITIOS FRÁGILES COMUNES REPORTADOS PREVIAMENTE NO FUERON DETECTADOS, SIN EMBARGO, PARA CONFIRMAR SU AUSENCIA EN LA POBLACIÓN MEXICANA SE REQUIERE UN ESTUDIO MÁS AMPLIO EN LA POBLACIÓN.

4.- NO SE REALIZARON ESTUDIOS FAMILIARES EN LOS DOS CASOS DE SITIOS FRÁGILES RAROS DEBIDO A FACTORES EXTRÍNSECOS A LA INVESTIGACIÓN.

5.- SE PROPONE QUE EN SISTEMAS DE INDUCCIÓN SENCILLOS (MONOCULTIVO), EL CRITERIO DE POSITIVIDAD SEA EL 2% DE EXPRESIÓN PARA SITIOS FRÁGILES COMUNES Y SITIOS FRÁGILES RAROS.

6.- ES POSIBLE QUE EXISTAN SITIOS FRÁGILES ESPECÍFICOS DE LA POBLACIÓN MEXICANA.

## BIBLIOGRAFIA

- BERGER R, BLOOMFIELD CD, SUTHERLAND GR (1985) REPORT OF THE COMMITTEE ON CHROMOSOME REARRANGEMENTS IN NEOPLASIA AND ON FRAGILE SITES (8TH INTERNATIONAL WORKSHOP ON HUMAN GENE MAPPING) CYTOGENET CELL GENET 40: 490-535.
- BROWN TW (1990) THE FRAGILE X: PROGRESS TOWARD SOLVING THE PUZZLE. AM J HUM GENET 47: 175-180.
- CRAIG-HOLMES AP, STRONG LC, GOODACRE A, PATHAK S (1987) VARIATION IN THE EXPRESSION OF APHIDICOLIN-INDUCED FRAGILE SITES IN HUMAN LYMPHOCYTES CULTURES. HUM GENET 76: 134-137.
- DUTRILLAUX B (1975) SUR LA NATURE ET L'ORIGINE DES CHROMOSOMES HUMAINS. MONOGRAPHIES DES ANALES DE GÉNÉTIQUE. L'EXPANSION CIENTIFIQUE PARIS.
- FRYNS JP, PETIT P (1987) POPULATION CYTOGENETICS OF AUTOSOMAL FRAGILE SITES. CLIN GENET 31:61-63.
- GLOVER TW (1981) FUDR INDUCTION OF THE X CHROMOSOME FRAGILE SITE: EVIDENCE FOR THE MECHANISM OF FOLIC ACID AND THIMIDINE INHIBITION. AM J HUM GENET 33:234-242.
- GLOVER TW, BERGER C, COYLE J, ECHO B (1984) DNA POLYMERASE- $\alpha$  INHIBITION BY APHIDICOLIN INDUCES GAPS AND BREAKS AT COMMON FRAGILE SITES IN HUMAN CHROMOSOMES. HUM GENET 67:136-142.
- GLOVER T.W. AND C.K. STEIN (1988) CHROMOSOME BREAKAGE AND RECOMBINATION AT FRAGILE SITES. AM J HUM GENET ; 43: 265-273.
- HECHT F (1986) RARE, POLYMORPHIC, AND COMMON FRAGILE SITES: A

CLASSIFICATION. HUM GENET 74: 207-208.

INTERNATIONAL SYSTEM FOR CYTOGENETIC NOMENCLATURE. HIGH RESOLUTION BANDING (1989) REPORT OF THE STANDING COMMITTEE ON HUMAN CYTOGENETIC NOMENCLATURE.

IJDO JW, BALDINI A, WARD DC, REEDERS ST, WELLS RA (1991) ORIGIN OF HUMAN CHROMOSOME 2: AN ANCESTRAL TELOMERE-TELOMERE FUSION. PROC NATL ACAD SCI USA. 88: 9051-9055.

JORDAN DK, BURNS TL, DIVELBISS JE, WOOLSON RF, PATIL SR (1990) VARIABILITY IN EXPRESSION OF COMMON FRAGILE SITES: IN SEARCH OF A NEW CRITERION. HUM GENET 85:462-466.

KÄHKÖNEN M (1988) POPULATION CYTOGENETICS OF FOLATE-SENSITIVE FRAGILE SITES. I COMMON FRAGILE SITES. HUM GENET 80:344-348.

KÄHKÖNEN M, TENGSTRÖM C, ALITALO T, MATILAINEN R, KASKI M, ARAIKSINEN E (1989) POPULATION CYTOGENETICS OF FOLATE-SENSITIVE FRAGILE SITES. II AUTOSOMAL RARE FRAGILE SITES. HUM GENET 82:3-8.

KRAWCZUN MS, JENKINS EC, DUNCAN CJ, STARK-HOUCK SL, KUNAPORN S, SCHWARTZ-RICHSTEIN C, GU H, BROWN TW (1991) DISTRIBUCION OF AUTOSOMAL FRAGILE SITES IN SPECIMENES CUTURED FROM PRENATAL FRAGILE X DIAGNOSIS. AM J HUM GENET 38:456-463.

MARLHENS F, AL-ACHKAR W, AURIAS A, COUTURIER J, DUTRILLAUX AM, GERBAULT-SEREAU M, HOFFSCHIR F, LAMOLIATTE E, LEFRANÇOIS D, LOMBARD M, MULERIS M, PRIEUR M, PROD'HOMME M, SABATIER L, VIEGAS-PÉQUIGNOT E, VOLOBOUEV V, DUTRILLAUX B (1986) THE RATE OF

- CHROMOSOME BREAKAGE IS AGE DEPENDENT IN LYMPHOCYTES OF ADULT CONTROLS. HUM GENET 73: 290-297.
- MAVROU A, SYRROU M, TSENGHI C, METAXOTOU C (1991) AUTOSOMAL FOLATE SENSITIVE FRAGILE SITES IN NORMAL AND MENTALLY RETARDED INDIVIDUALS IN GREECE. AM J MED GENET 58: 437-439.
- MCKUSICK VA (1990) MENDELIAN INHERITANCE IN MAN 9<sup>TH</sup> EDITION P 341, CATALOG NUMBER 136610. THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY PRESS, BALTIMORE.
- MIRÓ R, CLEMENTE IC, FUSTER C, EGOZCUE J (1987) FRAGILE SITES, CHROMOSOME EVOLUTION, AND HUMAN NEOPLASIA. HUM GENET 345-349.
- PETIT P, FRYNS JP, VAN DEN BERGHE H, HECHT F (1986) POPULATIOES CYTOGENETIS OF AUTOSOMAL FRAGILE SITES. CLIN GENET 29: 96-100.
- RAMÍREZ ML; CHÁVEZ-DAGOSTINO RM; GONZÁLEZ-GARCÍA JR; BARAJAS-BARAJAS LO (1988) RETARDO MENTAL LIGADO AL CROMOSOMA X Y FRA XQ27. ANÁLISIS CLÍNICO-CITOGÉNÉTICO DE UNA POBLACIÓN SELECCIONADA. XIII CONG.NAL. GENET.HUM. AGUASCALIENTES, AGS. MEXICO, P 56.
- RAO PN, HEEREMA NA, PALMER CG (1988) FRAGILE SITES INDUCED BY FUDR, CAFFEINE, AND APHIDICOLIN. THEIR FREQUENCY, DISTRIBUTION AND ANALYSIS. HUM GENET 78: 21-26.
- SMEETS D, VERHAGEN A, HUSTINX T (1989) FAMILIAL AND INDIVIDUAL VARIATION IN CHROMOSOME FRAGILITY. MUT RES 212:223-229.
- SMEETS DFCM, SCHERES JMJC, HUSTINX TWJ (1986) THE MOST COMMON FRAGILE SITE IN MAN IS 3P14. HUM GENET 72:215-220.

- SMEETS D AND ARETS A (1990) GENETIC DETERMINATION OF FRAGILE SITE EXPRESSION. AM J HUM GENET 47: 196-201.
- SMEETS D, VERHAGEN A, HUSTINX T (1989) FAMILIAL AND INDIVIDUAL VARIATION IN CHROMOSOME FRAGILITY. MUT RES 212:223-229.
- SHERMAN SL, SUTHERLAND GR (1986) SEGREGATION ANALYSIS OF RARE AUTOSOMAL FRAGILE SITES. HUM GENET 77:123-128.
- STANBURY JB, WYNGAARDEN JB, FREDRICKSON DS, GOLDSTEIN JL, BROWN MS (1983) THE METABOLIC BASIS OF INHERITED DISEASES. FIFTH EDITION. MC GRAW HILL 2032 PP.
- SUTHERLAND GR (1979) HERITABLE FRAGILE SITES ON HUMANS . AM J HUM GENET 31: 125-135.
- SUTHERLAND GR (1982) HERITABLE FRAGILE SITES ON HUMAN CHROMOSOMES. VIII PRELIMINARY POPULATION CYTOGENETIC DATA ON THE FOLIC ACID-SENSITIVE FRAGILE SITES AM J HUM GENET 34:452-458.
- SUTHERLAND GR (1985) HERITABLE FRAGILE SITES ON HUMAN CHROMOSOMES XII. POPULATION CYTOGENETICS. ANN HUM GENET 49: 153-161.
- SUTHERLAND G R AND HECHT F (1985) FRAGILE SITES ON HUMAN CHROMOSOMES OXFORD UNIVERSITY PRESS. NEW YORK.
- SUTHERLAND GR AND LEDBETTER (1989) REPORT OF THE COMMITTEE ON CYTOGENETIC MARKERS. CYTOGENET CELL GENET 51: 452-458.
- TAKAHASHI E, HORI T, MURATA M (1988) POPULATION CYTOGENETICS OF RARE FRAGILE SITES IN JAPAN. HUM GENET 78: 121-126.
- YUNIS JJ, PRAKASH O (1982) THE ORIGIN OF MAN: A CHROMOSOMAL PICTORIAL LEGACY. SCIENCE 215:1525-1530.

## ANEXO

## SITIOS FRÁGILES AUTOSOMIOS CON FRECUENCIAS DE 2% O MÁS EN 22 INDIVIDUOS.

LOCUS	CLASE	#	1	2	3	4	5	7	8	9	10	11	12	13	15	16	17	18	17	20	21	22	23	24	T
1p36	C	2	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
1p31	C	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
1p21	C	4	2	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	4
1p13	?	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
1p12	?	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	1
1q42	C	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	4	-	-	3
1q21	C	6	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	5	2	-	-	-	-	-	-	-	5
1q31	C	4	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
2p16	C	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
2p13	C	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-	-	2
2p11	R*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	1
2q11	R	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	-	3
2q21	C	-	3	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
2q31	C	3	4	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
2q32	C	2	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
3p14	C	21	7	7	25	3	5	2	11	4	-	6	7	2	5	-	9	7	7	6	7	7	-	-	19
3q27	C	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
4q27	C	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
4q31	C	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
5q31	C	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
5q31	C	2	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
6q13	C	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
6q21	C	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
6q22	?	3	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
6q24	?	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
8q22	R	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
9q12	C	3	4	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4
9q22	C	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
9q72	R	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
14q23	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
14q24	C	-	-	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
14q31	?	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
15q22	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	1
16q22	C	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
16q23	C	-	4	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3

TOTAL= 36 SF

79

#= Número de identificación del individuo

?= SF de clase no determinada

R\*= SF determinado como raro solo en un estudio (Mavrou et al 1991)

T= Número de individuos en los que se detectó el SF (hallazgos).