

LABORATORIO CLINICO

IMPORTANCIA CLINICA DE LA IDENTIFICACION DE LOS CROMOSOMAS HUMANOS *

MARIO GONZÁLEZ-RAMOS ‡

La citogenética clínica se apoya en los tres hechos fundamentales siguientes:

1o. En 1956, Tjio y Levan ¹ demuestran que la especie humana tiene 46 cromosomas, mismos que pueden agruparse en pares de mayor a menor, para formar el cariotipo humano que queda constituido por 44 autosomas y dos cromosomas sexuales; en el varón, estos últimos no son homólogos, lo que da características especiales a los cariotipos femenino y masculino. En efecto, el primero tendrá 16 cromosomas en el grupo III o C y 4 acrocéntricos pequeños en el grupo VII o G; el cariotipo masculino, en cambio tiene 15 cromosomas en el grupo C, por llevar sólo un cromosoma X, y 5 en el grupo G, por haberse agregado a éste, el cromosoma Y.

Los autores antes señalados, lograron su importante descubrimiento, aprovechando las siguientes ventajas técnicas: a) el cultivo de tejidos con el que es posible tener en

* Presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, celebrada el 10 de mayo de 1972.

‡ Académico numerario. Hospital Infantil de México.

un momento dado, un gran número de células en división; *b*) el uso de la colchicina, que al impedir la formación del huso acromático detiene las mitosis en metafase, permitiendo el acúmulo de éstas en un estadio en que los cromosomas se encuentran más separados; *c*) el empleo de soluciones hipotónicas, que distienden las células y hacen que los cromosomas se separen aún más, y *d*) la aplicación de fijadores de evaporación rápida que coadyuvan a la dispersión cromosómica y al mismo tiempo hacen que las mitosis se fijen en un solo plano, lo que facilita una buena observación microscópica y la toma de impresiones fotográficas.

Estos detalles técnicos, siguen siendo la base de todos los estudios citogenéticos que se practican en la actualidad.

20. En 1959, Lejeune y colaboradores,² siguiendo los lineamientos experimentales acabados de describir, demuestran que los niños afectados de "mongolismo", tienen un cromosoma supernumerario que tentativamente se agrega al par 21. Se ha descubierto así la primera trisomía humana. En el cariotipo de los afectados, un cromosoma se encuentra por triplicado.

30. En 1960, se descubre accidentalmente, que la fitohemaglutinina, extraída de *Phaseolus vulgaris*, contiene un elemento mitogenético que induce la división de los leucocitos de la sangre periférica. Moorhead y colaboradores,³ derivan de este hecho, un método sencillo y práctico para el cultivo de linfocitos.

Durante quince años, los estudios citogenéticos han permitido: *a*) conocer la etiopatogenia de cuadros clínicos tan importantes como el mongolismo, los síndromes de Turner y de Klinefelter, y la leucemia mieloide crónica; *b*) aclarar la razón de las variantes clínicas de la disge-

nesia gonadal, en hombres y mujeres; *c*) descubrir la existencia de un cariotipo masculino normal, en los afectados con el síndrome de feminización testicular o con disgenesia gonadal pura; *d*) hacer una mejor clasificación de los intersexos; *e*) reunir bajo el numerador común de una alteración cromosómica específica, signos y síntomas que caracterizan nuevas entidades nosológicas como la trisomía 18, la trisomía D₁, el varón XXXXY, el síndrome del *cri-du-chat* y otras monosomías parciales; *f*) explicar la causa de cuando menos 25 por ciento de los abortos espontáneos; *g*) descubrir la existencia de alteraciones cromosómicas que parecen ser el sustrato genético de la "conducta antisocial" de algunos individuos; *h*) poder explicar el porqué de la tendencia familiar en ciertos casos de mongolismo, del síndrome del *cri-du-chat*, y de otras cromosomopatías; *i*) poder dar su justo valor como "indicador genético", a la determinación de la cromatina sexual, que lógicamente forma parte de los estudios citogenéticos.

Estos hallazgos son impresionantes no tan sólo por su número, y por haberse alcanzado en el breve lapso que representan tres lustros, sino por el indudable valor clínico práctico que encierran. Representan sin embargo, sólo el principio de una era que ahora parece iniciar su mayoría de edad al poner en práctica nuevos recursos técnicos que permitirán la identificación de los cromosomas, con lo que sin duda se aclararán más problemas, de los que hasta ahora se han resuelto.

Aspectos técnicos

Recientemente, Caspersson^{4, 5} ha demostrado que cuando los cromosomas humanos se impregnan con hidrocioruro o con

mostaza de quinacrina y se observan por medio de la microscopia de fluorescencia, muestran características claramente distintivas para cada uno de los cromosomas sexuales y para los autosomas; estas características son constantes y hacen posible su identificación individual.

Hasta antes de este hallazgo los cariotipos se habían arreglado casi convencionalmente, usando dos parámetros: el tamaño de los cromosomas que permite clasificarlos en grandes, medianos y pequeños y la posición del centrómero de los mismos, que los divide en metacéntricos, submetacéntricos y acrocéntricos. Sin embargo, con este sistema, solamente se pueden clasificar con seguridad los cromosomas del grupo I, los del grupo V y el cromosoma Y. Por otra parte, los estudios autorradiográficos únicamente sirven para identificar a los miembros del grupo II, del grupo IV, y del grupo V. Son por lo tanto insuficientes.

De lo acabado de expresar se comprende que las implicaciones del hallazgo de Caspersson son enormes. Desde luego, se pudo precisar que el cromosoma supernumerario en los casos de mongolismo, es el que fluoresce con más frecuencia; oficialmente ha quedado ya clasificado como el número 21. En cambio el cromosoma Ph₁, que siempre se había considerado como un "21 deleciónado", resultó ser el número 22.

Del hecho de que el cromosoma Y muestre una vívida fluorescencia en la parte distal del brazo largo, Pearson y colaboradores⁶ derivaron una técnica para identificar este heterocromosoma, en los núcleos en interfase, a la manera de lo que clásicamente se ha hecho con la cromatina sexual, debida a la inactivación del cromosoma X. Este adelanto técnico, al

complementar los estudios citogenéticos, llena el hueco que dejaba la determinación del corpúsculo de Barr, haciendo posible detectar en grandes poblaciones a los individuos con alteraciones de número del cromosoma Y. Es obvia la importancia médica y social que esto encierra.

Parece ser que los estudios de Caspersson, fueron el gatillo que precipitó casi simultáneamente, la aparición de otras técnicas, que tentativamente en la última Conferencia para la Estandarización en Citogenética Humana, celebrada en París en septiembre de 1971, se clasificaron en los cuatro grupos siguientes: *Grupo "1" o "Q"*. Comprende los métodos de microscopia de fluorescencia en que se utilizan los derivados de la quinacrina.⁷ *Grupo "2" o "C"*. Incluye las técnicas de denaturación y renaturación *in situ* de los cromosomas, que se complementan al hacer la tinción con el colorante de Giemsa.⁸ *Grupo "3" o "G"*. Son métodos de coloración especial con Giemsa, que pueden proporcionar bandas semejantes a las que se obtienen con los métodos de fluorescencia.⁹⁻¹¹ *Grupo "4" o "R"*. Son técnicas, en cierta forma recíprocas de las del grupo anterior; en efecto con ellas, se tiñen en forma complementaria las regiones claras que aparecen cuando se utilizan las técnicas del grupo G. Además, por teñirse marcadamente las porciones distales de los cromosomas, resultan ideales cuando se investigan deleciones.¹²

Aplicaciones clínicas

Hasta ahora las limitaciones de los estudios citogenéticos habían estado condicionadas por la falta de una identificación precisa de los cromosomas. Para citar sólo un ejemplo, podemos señalar que en la monosomía parcial del cromosoma 21, tan

impropiamente llamada "antimongolismo", no ha sido posible hasta ahora determinar cuál es el cromosoma delecionado, que lógicamente se podría prestar a confusión, desde el punto de vista citológico, con el cromosoma Ph₁.

En las translocaciones, por otra parte tan frecuentes, entre los elementos del grupo D, la identificación de éstos resulta esencial para aclarar problemas en relación con la infertilidad humana.

Por otra parte, existen entidades patológicas en las que el agente causal parece ser una alteración cromosómica, como un niño que se está estudiando en la clínica de consejo genético del Hospital Infantil de México. El *propositus* presenta una translocación entre un cromosoma del grupo D y otro del grupo C; la identificación de estos dos cromosomas, sobre la que ahora estamos trabajando, muy probablemente nos conduzca al diagnóstico preciso de una entidad nosológica aún no descrita.

Aparte de estas consideraciones, en relación con la práctica diaria, la identificación de los cromosomas humanos permitirá:

1) Determinar la *individualidad cariotípica*, como expresión de la *individualidad genética*. El interés de esto se extenderá hasta el campo de la medicina legal, y quizá llegué a sustituir o a complementar el estudio de las huellas digitales.

2) Diagnosticar las variantes de alteraciones cromosómicas que condicionan un mismo síndrome. Recientemente se ha podido demostrar que el síndrome del *cri-du-chat* puede resultar tanto de una "deleción", como de una "inversión".

3) Precisar la diferente composición química de los segmentos de un cromosoma. Esto permitirá la elaboración de

mapas cromosómicos con las consiguientes ventajas clínico-prácticas.

4) Encontrar nuevos síndromes, en cuya etiopatogenia intervenga una alteración estructural como las que conducen a "efecto de posición".

5) Detectar pequeñas deleciones seguidas o no de translocación que desde el punto de vista práctico son mutaciones con capacidad patogénica.

6) Identificar, con las consiguientes ventajas diagnósticas, cromosomas anormales.

REFERENCIAS

1. Tjio, J. H., y Levan, A.: *The chromosome number of man*. Hereditas 42:1, 1956.
2. Lejeune, J.; Turpin, R., y Gautier, M.: *Le Mongolisme, premier exemple d'aberration autosomique humaine*. Ann. Genet. (Paris) 1:41, 1959.
3. Moorhead, P. S.; Nowell, R. C.; Mellman, W. J.; Battips, D. M., y Hungerford, D. A.: *Chromosome preparations of leucocytes cultured from peripheral blood*. Exp. Cell Res. 20:613, 1960.
4. Caspersson, T.; Zech, L., y Johansson, C.: *Analysis of human metaphase chromosome set by aid of DNA-binding fluorescent agents*. Exp. Cell Res. 62:490, 1970.
5. Caspersson, T.; Gahrton, G., y Lindsten, J.: *Identification of the Philadelphia chromosome as a number 22 by quinacrine mustard fluorescence analysis*. Exp. Cell Res. 63:238, 1970.
6. Pearson, P. L.; Bobrow, M., y Vosa, C. G.: *Technique for identifying Y chromosomes in human interphase nuclei*. Nature 226:78-80, 1970.
7. Caspersson, T.; Lomakka, G., y Zech, L.: *The 24 fluorescence patterns of the human metaphase chromosomes—distinguishing characters and variability*. Hereditas 67:89, 1971.
8. Arrighi, F. E., y Hsu, T. C.: *Localization of heterochromatin in human chromosomes*. Cytogenetics 10:81, 1971.
9. Drets, M. E., y Shaw, M. W.: *Specific banding patterns of human chromosomes*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 68:2073, 1971.
10. Summer, A. T.; Evans, H. J., y Buckland, R. A.: *New technique for distinguishing between human chromosomes*. Nature 232:31, 1971.
11. Schnedl, W.: *Banding pattern of human chromosomes*. Nature 233:93, 1971.
12. Dutrillaux, B., y Lejeune, J.: *Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype humain*. C. R. Acad. Sci. Paris 272:2638, 1971.