

PERSPECTIVAS EN MEDICINA

ESTADO ACTUAL DE LOS CONOCIMIENTOS DEL EFECTO DE LA DESNUTRICION SOBRE EL MATERIAL GENETICO *

SALVADOR ARMENDARES, † ¶ FABIO SALAMANCA § y
SILVESTRE FRENK ‡ §

Entre los recién nacidos con peso bajo se pueden distinguir dos grupos: uno formado por los niños cuyo peso está de acuerdo con el tiempo de gestación y el otro en el que el peso es inferior al que correspondería al tiempo de gestación. Se sabe que los dos grupos responden en forma diferente cuando se exponen a irregularidades metabólicas durante el período postnatal inmediato y algunos autores sugieren que el pronóstico a largo plazo para el crecimiento y desarrollo es diferente en los dos grupos.¹ Poco se conoce sobre la causa del acortamiento de la gestación pero hay un gran número de factores asociados con peso bajo al nacimiento discordante con el tiempo de gestación. En efecto, las infecciones virales de la madre, en particular la rubéola, y las anomalías cromosómicas como las

* Este trabajo fue financiado parcialmente por la Fundación Ford.

† Académico numerario.

¶ Sección de Genética, Departamento de Investigación Científica, Instituto Mexicano del Seguro Social.

§ Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

trisomías de los autosomas y los síndromes por "deleción", interfieren con el crecimiento intrauterino dando como resultado el nacimiento de niños con peso bajo en relación con el tiempo de gestación.^{2, 3} Los pacientes con síndromes que se acompañan de anomalías estructurales de los cromosomas, como el síndrome de Bloom, también exhiben bajo peso al nacimiento, a pesar de que el tiempo de gestación sea normal.⁴

En los cultivos de células con trisomía G, la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) está retardada con el aumento consecuente en el tiempo de la división celular.² Los virus, incluyendo el de la rubéola, inhiben la mitosis y aumentan el número de rompimientos cromosómicos en los cultivos de células embrionarias.⁵ Es factible que lo anterior también ocurra en el feto humano,⁶ lo que explicaría la persistencia del retraso en el crecimiento, debida a anomalías en la síntesis del ADN.

Hay pruebas también de que la replicación del ADN y la síntesis de proteínas se encuentran alteradas en animales de experimentación, cuando son sometidos a deficiencias nutricionales comparables a las de humanos con desnutrición grave.⁷⁻¹⁷ Ello sugiere que en tales circunstancias se pueden esperar fallas en el proceso de la división celular y que bajo condiciones claramente desfavorables, se presenten alteraciones estructurales de los cromosomas, ya sea espontáneamente o como respuesta exagerada a factores ambientales como radiación,^{18, 19} agentes químicos²⁰ o infección viral.²¹⁻²³

Due por todas las razones expuestas anteriormente que Armendares y col.²⁴ estudiaron la estructura de los cromosomas en niños con desnutrición proteico-

calórica avanzada. Los resultados de ese trabajo estimularon a otros autores, quienes repitieron los estudios tratando de comprobar los resultados²⁵⁻²⁷ e investigaron la posibilidad de que ciertos virus²⁸ o radiaciones ionizantes,²⁹ como fue sugerido por Armendares y col.,²⁴ actuando sobre un terreno más susceptible, fueran los responsables de la inestabilidad cromosómica observada, no la deficiencia nutricional por sí misma.

En esta revisión se analizarán los resultados de los diferentes estudios que sobre el efecto de la desnutrición sobre los cromosomas humanos se han efectuado hasta la fecha. Estos trabajos se pueden dividir en tres categorías: 1. En pacientes con desnutrición proteico-calórica avanzada. 2. En niños con desnutrición y que además estaban infectados por el virus de la varicela. 3. En desnutridos en quienes los cultivos de linfocitos fueron sometidos, *in vitro*, al efecto de la radiación.

Pacientes con desnutrición proteico-calórica avanzada

Armendares y col.²⁴ condujeron un estudio longitudinal de la estructura cromosómica en diez niños con desnutrición proteico-calórica avanzada, cuya edad varió de 1 a 60 meses. Los estudios citogenéticos se llevaron a cabo en cultivo de linfocitos de sangre periférica, de acuerdo con los procedimientos usuales, con la modalidad añadida de que la sangre de los desnutridos se mezcló con la de voluntarios adultos normales del sexo opuesto, con lo que se eliminaban muchas de las variables ambientales, como las relacionadas con el medio de cultivo, cambios de temperatura, presencia de mutágenos en la sangre o en el cultivo, tiempo de

ros.²⁰ En el estudio de Armendares y col.²⁴ todos los tipos de anomalía fueron significativamente más abundantes en los niños desnutridos que en los testigos, pero la frecuencia tan elevada de cromosomas dicéntricos fue particularmente importante (cuadro 1): en cinco de los sujetos se encontraron cromosomas dicéntricos y un total de 11 en 2 124 células. Todas las anomalías persistieron con frecuencia similar a través de la recuperación nutricional.

El análisis cromosómico en medula ósea se llevó a cabo por dos razones: 1. Porque las anomalías cromosómicas en los linfocitos de sangre periférica pueden ser reflejo del daño sufrido en el pasado, ya que la vida del linfocito suele ser hasta de 1 500 días.³¹ Por otra parte, la medula prolifera rápidamente y refleja más fielmente lo que está ocurriendo en el momento del estudio. 2. Porque se sabe que en la anemia megaloblástica existen cambios estructurales de los cromosomas.^{31, 32} En los frotis de medula ósea no se observó evidencia de anemia megaloblástica, pero el análisis cromosómico de 300 células reveló que había anomalía en 33 por ciento (12.3 por ciento *gaps*; 10 por ciento *isogaps*; 2.7 por ciento fracturas; 0.33 por ciento dicéntricos; 6 por ciento fragmentos acéntricos y 1.7 por ciento, otras anomalías).

Siete de los niños estudiados en el grupo original fueron nuevamente evaluados un año después. Cinco habían alcanzado un peso normal para su talla. En ellos se usaron dos procedimientos: uno en que la sangre se mezclaba con la de los testigos, como ya ha sido descrito y otro, sin mezclar la sangre. Las anomalías cromosómicas fueron significativamente más comunes en los niños previamente

desnutridos que en los testigos ($p < 0.0001$) y que en la población general.²⁰ Por otra parte, no se encontró diferencia entre los dos tipos de cultivo (sangre mezclada y sin mezclar), lo que sugiere que el procedimiento técnico no tiene influencia en la producción de las anomalías cromosómicas, contestando así una de las interrogantes que se habían formulado los autores al analizar los resultados en la parte inicial del trabajo.

Betancourt y col.,²⁰ siguiendo procedimientos técnicos idénticos a los de Armendares y col.,²⁴ estudiaron a 13 niños con desnutrición proteico-calórica avanzada y sus hallazgos se resumen en el cuadro 1. Trece niños presentaron mitosis con aberraciones en un porcentaje, que varió de un mínimo de 1.6 a un máximo de 12, con promedio de 5.54 por ciento. En cuatro de los 13 adultos testigo se encontraron aberraciones cromosómicas, cuya frecuencia varió entre un mínimo de 2.9 y un máximo de 7.1 por ciento, con promedio de 1.4 por ciento. Esta diferencia es altamente significativa ($p < 0.001$).

Aunque estos resultados parecen confirmar los previamente descritos,²⁴ vale la pena hacer resaltar que la frecuencia de alteraciones cromosómicas en niños desnutridos fue menor en el estudio de Betancourt y col. (máximo 14, mínimo 1.6 por ciento) que en el de Armendares y col. (máximo 23, mínimo 5.5 por ciento) y que en aquél no se encontraron cromosomas dicéntricos. La primera discrepancia es fácil de explicar, ya que se sabe que la frecuencia de aberraciones cromosómicas en grupos de individuos considerados sanos, es muy variable según diferentes autores y aun en un mismo laboratorio.²⁰

En otro estudio, llevado al cabo por Thorburn y col.,²⁵ en un grupo de once

niños con desnutrición proteico-calórica avanzada se encontró que en un total de 249 células, las únicas anomalías cromosómicas encontradas fueron *gaps* y fracturas, con una frecuencia de 12 por ciento, lo que de acuerdo con el comentario de los autores,²⁵ no es significativamente distinto de lo que encuentran normalmente en su laboratorio. Sin embargo, es de comentar que en esa investigación se introducen algunas variantes con respecto a los dos trabajos antes descritos. Así, los cultivos de linfocitos de sangre periférica fueron cosechados a las 48 horas; la sangre de los pacientes no fue mezclada con la de los testigos y la comparación de los resultados fue hecha con las cifras consideradas como normales para el laboratorio. Por otra parte, una frecuencia de 12 por ciento de *gaps* y fracturas en individuos considerados sanos, podría ser elevada para otros autores y otros laboratorios.²⁰

Recientemente Khouri y McLaren²⁷ estudiaron una muestra de 17 niños árabes con desnutrición proteico-calórica avanzada. Los cromosomas fueron analizados en linfocitos de sangre periférica (cultivo de 68 horas) y no mezclaron la sangre de los pacientes con la de los testigos. Como testigos utilizaron a diez niños normales. Se analizaron cien mitosis consecutivas y las anomalías cromosómicas fueron clasificadas de acuerdo con Buckton,³⁰ pero no se tomaron en cuenta los *gaps*. En el grupo testigo se encontró una frecuencia de aberraciones cromosómicas que osciló entre cero y 4 por ciento. En cambio en los niños con desnutrición proteico-calórica avanzada, la frecuencia de anomalías cromosómicas fue mucho más elevada y la diferencia de los promedios de los pacientes y los

testigos fue estadísticamente significativa ($p < .05$). Estos resultados son similares a los de Armendares y col.²⁴ y los autores hacen también hincapié en que no se puede excluir la posibilidad de que las anomalías cromosómicas estén relacionadas con el efecto de algunos agentes mutagénicos, en particular las infecciones virales, a las que son tan susceptibles los niños desnutridos.

Niños desnutridos y que además estaban infectados por el virus de la varicela

Tratando de averiguar si la mayor frecuencia de alteraciones cromosómicas descritas en niños con desnutrición proteico-calórica avanzada, podía atribuirse a mayor susceptibilidad de las células del organismo desnutrido al efecto de los virus, Betancourt y col.²⁸ estudiaron los cromosomas de un grupo de niños desnutridos con varicela. La sangre de diez niños con desnutrición avanzada y varicela y de diez niños eutróficos que también padecían varicela, fue cultivada mezclada con la sangre de adultos normales del sexo opuesto. Los cromosomas fueron analizados y en ocho de los 20 adultos testigo se encontraron aberraciones cromosómicas entre un mínimo de 1.4 por ciento y un máximo de 6.6 por ciento (promedio de 1.3 por ciento en 736 células). En los niños eutróficos con varicela había alteraciones cromosómicas en ocho de los diez estudiados. El porcentaje de aberraciones cromosómicas varió de 1.9 a 3.5 por ciento, con promedio de 2.1 por ciento en 504 células. Por último, 9 de 10 de los niños con desnutrición de tercer grado con varicela mostraron anomalías cromosómicas. El porcentaje

Cuadro 2 Efecto de la varicela sobre los cromosomas de niños desnutridos y eutróficos²⁵

	Número de células analizadas	Porcentaje de anomalías cromosómicas
Adultos testigos	736	1.3
Desnutridos con varicela	514	2.9
Eutróficos con varicela	504	2.1

mínimo fue de 1.8 y el máximo de 10.0 por ciento, con promedio de 2.9 por ciento en 514 células analizadas (cuadro 2). El análisis estadístico de estos resultados reveló que el promedio de las aberraciones cromosómicas observado en los adultos testigo es significativamente inferior al que prevalecía en ambos grupos de niños con varicela ($p < 0.05$), pero que no hay diferencia significativa entre los niños eutróficos y los desnutridos con varicela ($p > 0.05$). A la luz de estos hallazgos los autores concluyen que la presencia de desnutrición de tercer grado no influye significativamente en la frecuencia de las aberraciones cromosómicas que el virus de la varicela es capaz de producir.^{33, 34}

Desnutridos en quienes los cultivos de linfocitos fueron sometidos, in vitro, al efecto de la radiación

Con la misma idea de explorar la hipótesis de que la mayor frecuencia de aberraciones cromosómicas en desnutridos descrita por algunos autores,^{24, 26} pueda ser debida a una mayor susceptibilidad de los desnutridos a la acción de cierta noxa,

Betancourt y col.,²⁹ compararon la frecuencia de las aberraciones cromosómicas observadas en cultivos de linfocitos de sangre periférica de niños desnutridos y bien nutridos expuesta *in vitro* a la acción de radiaciones ionizantes. El cultivo se llevó a cabo mezclando la sangre de cada uno de ocho niños con desnutrición proteico-calórica avanzada, con la sangre de cada uno de ocho niños eutróficos del sexo opuesto y de edad semejante. Una vez mezcladas las sangres fueron radiadas a dosis de 50, 100, 150 y 200 rads, dejando una muestra sin radiar. En cada caso y por cada dosis de radiación se analizaron por lo menos 50 mitosis y las anomalías cromosómicas fueron clasificadas de acuerdo a Buckton y col.³⁰

En el cuadro 3 se resumen los hallazgos de este trabajo.²⁹ El análisis estadístico demostró que la diferencia entre los promedios de aberraciones cromosómicas de niños desnutridos y sanos no es significativa en ninguno de los grupos ($p > 0.05$), ni siquiera en el grupo que no recibió radiación *in vitro*. Es importante este hallazgo, ya que no concuerda con los resultados obtenidos previamente, en cuanto a la mayor frecuencia de anomalías cromosómicas en los niños con desnutrición proteico-calórica avanzada y los adultos sanos testigo.

En el momento actual parece pues existir cierta información en el sentido de que en el niño con desnutrición proteico-calórica avanzada es mayor la frecuencia de anomalías estructurales de los cromosomas cuando se comparan con adultos normales, pero también de que esta diferencia no es constante por lo que se refiere a la mayor frecuencia en sí o al tipo de anomalías; ni siquiera en un mismo laboratorio los resultados han sido

Cuadro 3 Promedio y variabilidad en la proporción de aberraciones cromosómicas presentes en linfocitos de sangre de niños eutróficos y niños con desnutrición calórico-proteica grave con diferentes dosis de radiación²⁹

Dosis de radiación (rads)	Niños eutróficos			Niños desnutridos		
	Promedio	Valores		Promedio	Valores	
		Máximo	Mínimo		Máximo	Mínimo
0	0.058	0.105	0.000	0.035	0.125	0.000
50	0.052	0.147	0.000	0.032	0.160	0.000
100	0.244	0.500	0.100	0.270	0.462	0.000
150	0.356	0.666	0.117	0.242	0.411	0.133
200	0.362	0.733	0.100	0.334	0.514	0.100

En ninguno de los grupos las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p > 0.05$)

siempre uniformes. Estas diferencias entre los distintos laboratorios y aun en un mismo laboratorio, podrían explicarse en parte porque el medio en que son colocadas las células es artificial y por lo tanto capaz de influir sobre aquéllas a través de ciertas condiciones propias del medio de cultivo, variaciones de la temperatura, presencia de mutágenos en la sangre o en el cultivo, factores externos introducidos a éste como contaminación con virus o cualquier otro agente. Se supone que buena parte de estas posibilidades se eliminan cuando se recurre a la innovación técnica de mezclar las sangres del paciente y del testigo en el mismo frasco de cultivo. Pero al no encontrar algunos autores²⁵ diferencias significativas en la proporción de aberraciones cromosómicas entre niños desnutridos y testigos bien nutridos y al obtenerse en un mismo laboratorio y por los mismos investigadores, resultados contradictorios en dos grupos de niños desnutridos,²⁹ ello debe hacer pensar en que es posible que la desnutrición avanzada no se acompañe siempre y necesariamente de mayor frecuencia de anomalías cromosómicas

y que como hacen notar Thorburn y col.²⁵ debe haber otro u otros factores diferentes de la desnutrición, que sean los responsables de las alteraciones observadas en algunos de los estudios.

Por otra parte, las investigaciones efectuadas por Betancourt y col.^{28, 29} parecen indicar que la desnutrición grave no aumenta la susceptibilidad de los linfocitos de estos sujetos al efecto del virus de la varicela o de las radiaciones ionizantes. Pero tampoco invalidan totalmente la hipótesis de que la desnutrición sea factor causal, porque se sabe que agentes que indudablemente producen aberraciones cromosómicas producen respuestas variables *in vivo* e *in vitro*.^{21, 33, 34}

De llegar a confirmarse que en los niños desnutridos hay una mayor frecuencia de anomalías estructurales de los cromosomas, habría que recordar que algunos agentes capaces de producir alteraciones de los cromosomas mencionados previamente, como radiaciones, virus y agentes químicos, son carcinógenos.³⁵ Además, que algunas entidades clínicas que presentan elevada frecuencia de alteraciones cromosómicas como el síndrome de Bloom,³⁶

la anemia de Fanconi^{37, 38} y el síndrome de ataxia-telangiectasia,³⁹ frecuentemente presentan complicaciones de tipo neoplásico. Aunque los datos actualmente disponibles en relación con anomalías cromosómicas y desnutrición avanzada son insuficientes y objeto de controversia, en forma meramente especulativa podría esperarse encontrar mayor frecuencia de leucemia y otros padecimientos malignos en pacientes con desnutrición grave y con alteraciones estructurales cromosómicas. Este es un nuevo enfoque del problema que valdría la pena investigar.

Por último y en relación a lo propuesto por Thorburn y col.,²⁵ en el sentido que pueden existir otros factores, diferentes a la desnutrición, responsables de las alteraciones cromosómicas observadas, es posible que deficiencias específicas de algunos factores nutricionales, algunos aminoácidos por ejemplo, pudieran explicar el diferente comportamiento de los cromosomas en los grupos de niños desnutridos estudiados. En efecto, hay evidencia en animales de experimentación de que la deficiencia de metionina produce anomalías cromosómicas, tanto en las células de la médula ósea⁴⁰ como en los espermatocitos.⁴¹ La metionina juega un importante papel en la síntesis de las proteínas^{42, 43} y probablemente en la de ciertos ácidos ribonucleicos.⁴⁴ Por el contrario, la síntesis de estos compuestos es inhibida por la etionina, que es antagonista de la metionina.^{45, 47} André y Aschkenasy⁴⁰ encontraron en las células de la médula ósea de ratas intoxicadas con etionina un mayor número de *gaps* y fracturas de los cromosomas que en las ratas testigo y resultados semejantes obtuvieron los mismos autores⁴¹ al estudiar la espermatogénesis en ratas intoxicadas

con etionina, en las que observaron un aumento de la frecuencia de univalentes, casi siempre de los cromosomas X y Y. Esta es la primera vez que se describen alteraciones citogenéticas (*gaps* y fracturas) después de la administración de un antagonista de un aminoácido.⁴⁰ Las alteraciones cromosómicas pudieran ser resultado de una perturbación en la síntesis de ADN,⁴⁰ entre cuyas causas los autores consideran las siguientes:⁴⁰ 1. Interferencia de la etionina para la síntesis de los nucleótidos normales o inhibición de la ADN-polimerasa; ya ha sido señalada la reducción en la síntesis de ADN después de la administración de etionina.⁴⁸ 2. Bloqueo en la síntesis de una proteína específica de los cromosomas; en efecto, se ha visto que los rompimientos cromosómicos provocados por los rayos X son acentuados por el cloranfenicol, que como la etionina, es un inhibidor de la síntesis proteica.⁴⁹ 3. Déficit de ATP; se sabe que el ATP es necesario para la reparación de las anomalías cromosómicas del tipo de los rompimientos.⁴⁹

Posteriormente, André y Aschkenasy⁵⁰ mostraron en otro experimento en ratas, que las alteraciones cromosómicas producidas por la etionina se evitan, tanto en las mitosis de la médula ósea como en la meiosis de los espermatocitos, cuando se administra metionina a los animales. Afirman los autores que cualquiera que sea la causa bioquímica del antagonismo etionina-metionina, la aparición de anomalías cromosómicas por la acción de la etionina y su prevención por la metionina representa aparentemente, una prueba citogenética de la intervención de este ácido aminado en la síntesis de ADN.

Es posible que también otros aminoácidos tengan efectos semejantes a la me-

tionina en la síntesis de ADN y que sean deficiencias específicas de algunos aminoácidos y otros elementos nutricionales, las responsables directas de las anomalías cromosómicas encontradas en ciertos desnutridos y no la desnutrición global por sí misma.

REFERENCIAS

1. Drillien, C.M.: *Prognosis of infants of very low birth-weight*. *Lancet* 1:697, 1971.
2. Kaback, M.M. y Bernstein, L.H.: *Biologic studies of trisomic cells growing in vitro*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 171:526, 1970.
3. Taylor, A.I.: *Patau's Edwards' and cri du chat syndromes: a tabulated summary of current findings*. *Dev. Med. Child. Neurol.* 9: 78, 1967.
4. German, J.: *Bloom's syndrome. I. Genetical and clinical observations in the first twenty-seven patients*. *Amer. J. Hum. Genet.* 21:196, 1969.
5. Plotkin, S.A.; Boué, A. y Boué, J.G.: *The in vitro growth of rubella virus in human embryo cells*. *Amer. J. Epidem.* 81:71, 1965.
6. Winick, M.: *Changes in nucleic acid and protein content of the human brain during growth*. *Pediatr. Res.* 2:352, 1968.
7. Cheek, D.B.; Graystone, J. y Read, M.S.: *Cellular growth, nutrition and development*. *Pediatrics* 45:315, 1970.
8. Villee, C.A.: *Biologic principles of growth*. En: *Biologic principles of growth in human development*. Falkner, F. (Ed.). Filadelfia, W.B. Saunders Co., 1967, p. 61.
9. Cheek, D.B.: *Body composition, cell growth, energy and intelligence*. En: *Human growth*. Cheek, D.B. (Ed.). Filadelfia, Lea and Febiger, 1968.
10. Winick, M. y Noble, A.: *Quantitative changes in DNA, RNA and protein during prenatal and postnatal growth in the rat*. *Develop. Biol.* 12:451, 1965.
11. Widdowson, E.M. y Whitehead, R.B.: *Plasma aminoacid ratios and urinary hydroxyproline excretions in rats deficient in protein and calories*. *Nature* 212:683, 1966.
12. Deo, M.; Sood, S. y Ramalingaswami, V.: *Experimental protein deficiency: pathological features in the rhesus monkey*. *Arch. Path.* 80:14, 1965.
13. Svoboda, D.; Grady, H. y Higginson, J.: *The effects of chronic protein deficiency in rats. II. Biochemical and ultrastructural changes*. *J. Lab. Invest.* 15:731, 1966.
14. Metcalf, J.: *Biochemical effects of protein calorie malnutrition in man*. *Ann. Rev. Med.* 18:377, 1967.
15. Gitlin, D.; Cravioto, J.; Frenk, S.; Montañó, E.L.; Ramos Galván, R.; Gómez, F. y Janeway, C.A.: *Albumin metabolism in children with protein malnutrition*. *J. Clin. Invest.* 37:682, 1958.
16. Waterlow, J.C.; Cravioto, J. y Stephen, J.M.: *Protein malnutrition in man*. *Adv. Prot. Chem.* 15:131, 1960.
17. Waterlow, J.C.: *Calorie deficiencies and protein deficiencies*. McCance, R.A. y Widdowson, E.M. (Eds.). Londres, J. & A. Churchill, 1968, p. 61.
18. Evans, H.J.; Court Brown, W.M. y McLean, A.S. (Ed.): *Human radiation cytogenetics*. Amsterdam, North-Holland Publ. Co., 1967.
19. Naciones Unidas. Vigésimo cuarta Sesión General, 1969.
20. Evans, H.J.: *Population cytogenetics and environmental factors*. En: *Human population cytogenetics*. Jacobs, P.A.; Price, W.H. y Law, P. (Eds.). Baltimore, The Williams and Wilkins Co., 1970, p. 192.
21. Nichols, W.W.; Levan, A.; Hall, B. y Osteberg, G.: *Measles associated chromosomes breakage. Preliminary communication*. *Hereditas* 48:368, 1962.
22. Stich, H.F. y Yohn, D.S.: *Mutagenic capacity of adenoviruses for mammalian cells*. *Nature* 216:1292, 1967.
23. Paton, G.R.; Jacobs, J.P. y Perkins, F.T.: *Chromosome changes in human diploid cells cultures infected with mycoplasma*. *Nature* 207:43, 1965.
24. Armendares, S.; Salamanca, F. y Frenk, S.: *Chromosome abnormalities in severe protein calorie malnutrition*. *Nature* 232:271, 1971.
25. Thorburn, M.J.; Hutchinson, S. y Alleyne, G.A.O.: *Chromosome abnormalities in malnourished children*. *Lancet* 1:591, 1972.
26. Betancourt, M.; De la Roca, J.M.; Sáenz, M.E.; Díaz, R. y Cravioto, J.: *Aberraciones cromosómicas en desnutrición proteico calórica avanzada*. *Bol. Méd. Hosp. infant. (Méx.)* 29:267, 1972.
27. Khouri, F.P. y McLaren, D.S.: *Cytogenetic studies in protein calorie malnutrition*. *Amer. J. Hum. Genet.* 25:465, 1973.
28. Betancourt, M.; De la Roca, J.M.; Sáenz, M.E.; Díaz, R. y Cravioto, J.: *Alteraciones cromosómicas en niños con varicela y desnutrición avanzada*. *Bol. Méd. Hosp. infant. (Méx.)* 29:517, 1972.
29. Betancourt, M.; De la Roca, J.M.; Cravioto, J. y Tovar, V.: (Por publicarse).
30. Buckton, K.E.; Jacobs, P.A.; Court Brown, W.M. y Doll, R.: *A study of the chromosome damage persisting after X-ray therapy for ankylosing spondylitis*. *Lancet* 2:676, 1962.
31. Kioussoglou, K.A.; Mitus, W.J. y Dameshek, W.: *Chromosome aberrations in pernicious anemia. Study of three cases before and after therapy*. *Blood* 25:662, 1965.
32. Matsaniotis, N.; Kioussoglou, K.A.; Maaunis, F. y Basti-Maouni, B.: *Chromosomal study*

- in megaloblastic anaemia of children. Acta Haematol. 39:29, 1968.
33. Aula, P.: *Chromosome breaks in leukocytes of chickenpox patients*. Hereditas 49:451, 1963.
 34. Hampar, B. y Ellison, S.A.: *Chromosomal aberrations induced by an animal virus*. Nature 192:145, 1961.
 35. Farber, E.: *Biochemistry of carcinogenesis*. Cancer Res. 28:1859, 1968.
 36. German, J.; Archivals, R. y Bloom, D.: *Chromosomal breakage in a rare and probably genetically determined syndrome of man*. Science 148:506, 1965.
 37. Bloom, G.E.; Warner, S.; Gerald, P.S. y Diamond, L.K.: *Chromosomal abnormalities in constitutional aplastic anemia*. New Engl. J. Med. 274:8, 1966.
 38. Schroeder, T.M.; Anschutz, F. y Knopp, A.: *Spontane Chromosomen Aberrationen bei familiärer Panmyelopathie*. Humangenetik 1: 194, 1964.
 39. Hecht, F.; Koler, R.D.; Riegas, D.A.; Dahnke, G.S.; Case, M.P.; Tisdale, V. y Miller, R.W.: *Leukaemia and lymphocytes in ataxia-telangiectasis*. Lancet 2:1193, 1966.
 40. André, F. y Aschkenasy, A.: *Alterations chromosomiques dans les cellules myeloides de la moelle osseuse chez le rat intoxiqué par l'éthionine*. C.R. Soc. Biol. (Paris) 165:523, 1971.
 41. André, F. y Aschkenasy, A.: *Anomalies de la méiose chez le rat mâle intoxiqué par l'éthionine*. C.R. Soc. Biol. (Paris) 165:1872, 1971.
 42. Clark, B.F.C. y Marcker, K.A.: *Coding response of N-formyl-methionyl-³S RNA to UUG*. Nature 207:1038, 1965.
 43. Brown, J.C. y Smith, A.E.: *Initiator codons in eukaryotes*. Nature 226:610, 1970.
 44. Dunn, D.B.: *Additional component in ribonucleic acid of rat liver fractions*. Biochim. Biophys. Acta 34:286, 1959.
 45. Simpson, M.V.; Farber, E. y Tarver H.: *Studies on ethionine. Inhibition of protein synthesis in intact animals*. J. Biol. Chem. 182: 81, 1950.
 46. Villa-Treviño, S.; Shull, K.H. y Farber, E.: *The inhibition of liver ribonucleic acid synthesis by ethionine*. J. Biol. Chem. 241:4670, 1966.
 47. Smuckler, E.A. y Koplitz, M.: *The effects of carbon tetrachloride and ethionine on RNA synthesis in vivo and in isolated rat liver nuclei*. Arch. Biochem. Biophys. 132:62, 1969.
 48. Kramsch, D.; Beck, V. y Oehlert, W.: *Einfluss der Athionin-Vergiftung und des Nahrungszuges auf die DNS-Neubildung in den Weichselgeweben und parenchymatösen Organen der Ratte*. Zeit. Path. Anat. 128: 416, 1963.
 49. Wolff, S.: *Problems of energy transfer in radiation-induced chromosome damage*. Radiat. Res. 2:122, 1960.
 50. André, F. y Aschkenasy, A.: *Protection par la methionine contre les anomalies cytogénétiques de leucocytes et de spermatoocytes induites par l'éthionine chez le rat*. J. Physiol. En prensa.