

1986-2

REG. N^o. 79678082

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

FACULTAD DE CIENCIAS



INTERCAMBIO DE CROMATIDAS HERMANAS EN
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADOS
CON SALES DE ORO

TERESA ARCELIA GARCIA COBIAN

INTERCAMBIO DE CROMATIDAS HERMANAS EN PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDE TRATADOS CON SALES DE ORO.

TERESA ARCELIA GARCIA COBIAN

DIRECTOR DE TESIS
DR. GUILLERMO PEREZ GARCIA

ESTA TESIS SE REALIZO EN LA SECCION DE CITOGENETICA EN
LA DIVISION DE GENETICA DE LA UNIDAD DE INVESTIGACION -
BIOMEDICA DE OCCIDENTE BAJO LA ASESORIA DEL DR. HORACIO
RIVERA.

A MIS PADRES Y TIA MARIA

Con infinito agradecimiento a quienes con su dedicación y - esfuerzo han sido mi mejor -- ejemplo y apoyo en la realización y culminación de una de las más grandes metas de mi - vida, la que constituye la herencia más valiosa que pudiera recibir.

A MIS HERMANOS

Por la confianza y apoyo que me han hecho sentir durante- toda mi carrera.

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS

Por compartir una amistad, un cariño y un apoyo para mí in-valuables.

Agradezco de manera muy especial al Dr. Horacio Rivera por los conocimientos, la paciencia y la ayuda desinteresada que me brindó.

Al Dr. J. Ma. Cantú jefe de la división de Genética UIBO, IMSS, por la oportunidad que me dió para -- realizar este trabajo.

A todas las personas de la división de Genética en especial a Melba, - Rosy y a Memo Pérez mi director en este trabajo.

Al personal de la CAGUG de la Facultad de Medicina.

C O N T E N I D O

	Pág.
I INTRODUCCION	1
II OBJETIVO	5
III HIPOTESIS	5
IV MATERIALES Y METODOS	6
V RESULTADOS	11
VI DISCUSION	16
VII CONCLUSION	19
VIII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS . .	20
IX CARTA DE ACEPTACION DEL TEMA .	23
X CARTA Vo.Bo. DEL DIRECTOR DE - TESIS	24

INTERCAMBIO DE CROMATIDAS HERMANAS EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE TRATADOS CON SALES DE ORO.

INTRODUCCION

La ciencia de la citogenética estudia la estructura y - propiedades de los cromosomas, incluyendo el comportamiento de los mismos en la división celular (mitosis y meiosis), du rante el crecimiento, el desarrollo, la reproducción, así co mo su influencia en el fenotipo.

Aunque las descripciones básicas de los cromosomas da-- tan del siglo pasado, no fue sino en 1952 que el estudio de los cromosomas se vió grandemente facilitado por la introduc ción del choque hipotónico (1,2). Posteriormente, el desarro llo de cultivos celulares y en particular el cultivo de linfocitos han sido fundamentales en la evolución de la citoge nética humana. Más recientemente, las técnicas de tinción di ferencial tales como el Intercambio de Cromátidas Hermanas - (ICH) y la técnica de bandas, han permitido mayores avances.

En el cromosoma metafásico se observan 2 cromátidas que se denominan cromátidas hermanas. En 1957 Taylor y colabora dores descubrieron el ICH, fenómeno que durante mucho tiempo se consideró secundario a la timidina tritiada utilizada en dicho estudio. En 1974 Latt, introdujo una tinción diferen-- cial basada en la adición de Bromodesoxiuridina (BrdU) y co loración de Hoescht 33258-Giemsa y observó que la frecuencia

de ICH aumentaba si las células eran expuestas a un agente mutágeno-carcinógeno, la mitomicina C (1-3). La función biológica de los ICH así como su origen se desconocen, pero se ha relacionado con agentes que causan daño al ADN tales como radiaciones (3-5), agentes químicos (6,7), alcohol (8), drogas (9,10), tabaquismo (11), la exposición a algunos metales como el plomo (12), níquel (7) y no metales, como el Selenio (13) entre otros. Así mismo, algunas enfermedades genéticas con marcada susceptibilidad a desarrollar cáncer se caracterizan citogenéticamente por presentar inestabilidad cromosómica y de éstas el síndrome Bloom (14-16), por un incremento importante de los ICH (figura 1). Por consiguiente, el análisis de ICH se ha convertido en una poderosa herramienta para detectar daño cromosómico en personas expuestas a un mutágeno conocido o sospechado (17).

El valor normal de ICH en linfocitos es de $\bar{X} = 8.49$ por célula (valor normal establecido en la división de Genética de la Unidad de Investigación Biomédica de Occidente (UIBO), IMSS, Guadalajara, Jalisco, México).

La artritis reumatoide (AR), es una enfermedad crónica-sistémica de etiología desconocida, manifestada primariamente por inflamación de las articulaciones, usualmente de distribución simétrica. Incluye manifestaciones sistémicas, hematológicas, pulmonares, neurológicas y anormalidades cardiovasculares (18). Es quizás uno de los padecimientos más antiguos y de los más generalizados ya que tiene una distribu---

ción mundial (18,19).

Los medicamentos antireumáticos más comunes son: cloroquininas y derivados, D-penicilamina y sales de oro (cridoterapia), ésta última se utiliza desde hace más de 50 años sin conocerse en la actualidad su mecanismo de acción (18,19).

Las sales de oro usualmente unidas a azufre, aplicadas por vía intramuscular se unen principalmente a las proteínas del plasma y pueden deteriorar la proliferación de linfocitos inducida por mitógenos (19).

Recientemente Goh y Jacox en 1982 (20) demostraron un aumento significativo de daño cromosómico en 21 pacientes -- con AR activa (5 recibían tratamiento con Au 198; 14 Au no radioactivo y 2 ácido acetyl salicílico) evidenciado por rompimientos cromosómicos.

En la literatura no existen reportes de daño cromosómico en pacientes con AR activa tratados con sales de oro evidenciados mediante el estudio citogenético de ICH, lo cual motivó la realización del presente trabajo.

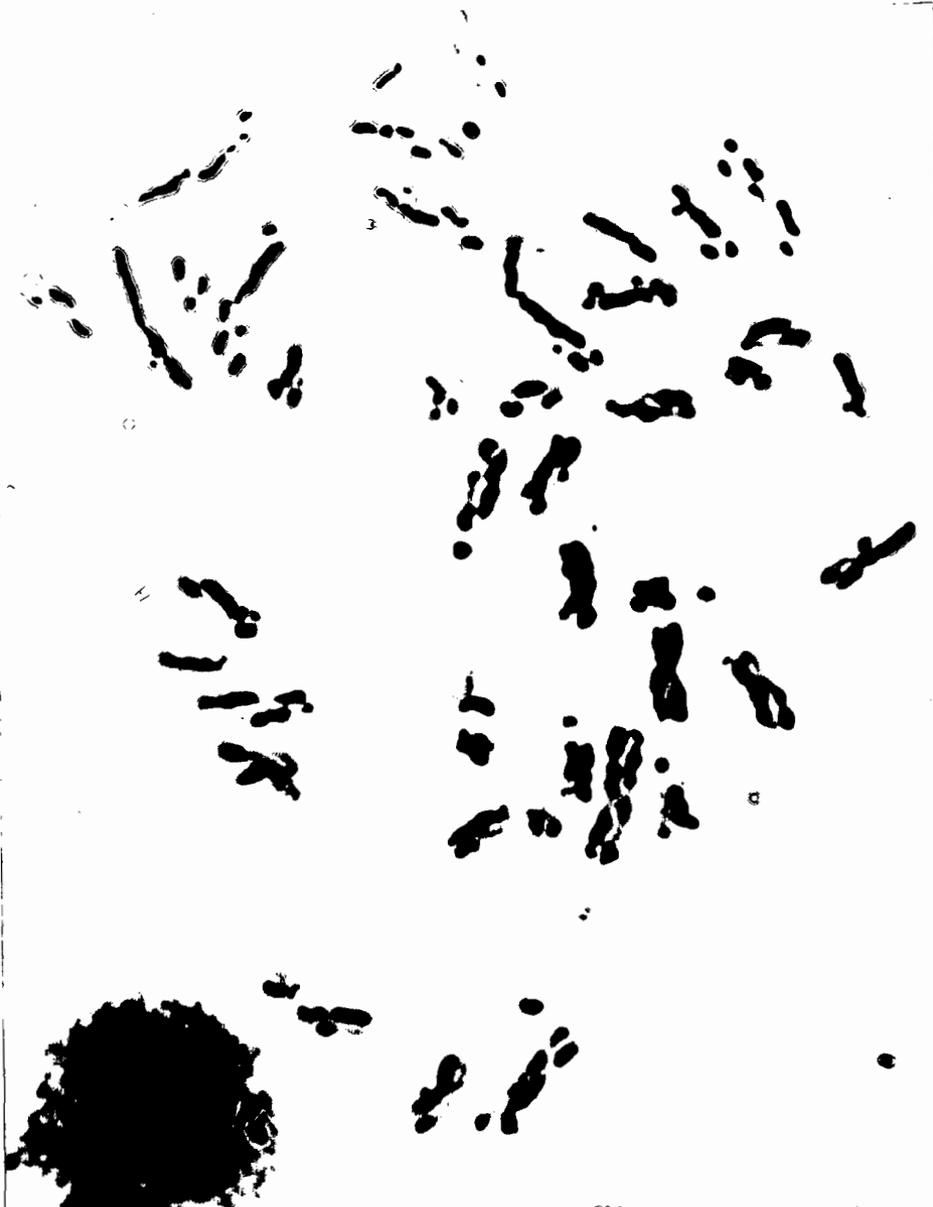


Fig. 2. Incremento del número de Intercambio de Cromátidas Hermanas en un paciente con el síndrome Bloom.

OBJETIVO

El presente trabajo pretende conocer si las sales de -- oro inducen daño cromosómico evidenciado por un incremento - en el número ICH en pacientes AR activa tratados con sales - de oro por periodos prolongados.

Detectar algún otro tipo de aberración cromosómica.

HIPOTESIS

En linfocitos del grupo de pacientes tratados con sales de oro aumenta el número de ICH.

MATERIALES Y METODOS

El universo de estudio fueron 18 pacientes con AR activa del servicio de Reumatología del Centro Médico de Occidente, - IMSS, Guadalajara, Jal., México, que acudieron a consulta en el lapso comprendido entre febrero a noviembre de 1986. Los - pacientes fueron divididos en dos grupos, el grupo A integrado por 7 pacientes (1 masc.; 6 fem.), con una edad promedio - de 51.8 años, los cuales nunca fueron tratados con sales de - oro, aunque si recibieron otros medicamentos (ver tabla 1). - El grupo B se integró por 11 pacientes (3 masculinos y 8 feme - ninos), con una edad promedio de 32 años y que al momento de la toma de muestra se encontraban en tratamiento con sales de oro (Aurotiomalato sódico ó Aurotioglucosa) a concentraciones acumuladas mayores de 300 mg, además de otros medicamentos (- tabla 2).

En ambos grupos mediante la historia clínica se excluyeron los pacientes fumadores, alcohólicos, drogadictos, que es - tuvieran expuestos a radiaciones o presentaran antecedentes - de una enfermedad viral evidenciada clínicamente por anamne-- sis, cuando menos durante los últimos tres meses previos al - estudio.

De cada paciente se cultivaron linfocitos de sangre peri - férica estimulados con fitohemaglutinina durante 72 horas pos - teriormente se incubaron con colchicina (a una concentraci-- ón de 0.1 ugr./ml) durante una hora, enseguida se trataron con - solución hipotónica de KCl a 0.075M. Después se fijaron con -

metanolácido acético (3:1) para la obtención de cromosomas metafásicos (21). En preparaciones teñidas con bandas GTG (22), se determinó la frecuencia de aberraciones cromosómicas de acuerdo al sistema internacional (ISCN) 1987 (2).

A cultivos paralelos de todos los pacientes se les agregó BrdU (a una concentración de 6 ugr./ml.) al inicio de la incubación; las mitosis así obtenidas se tiñeron con Hoescht 33258-Giemsa para determinar la frecuencia de ICH (21,23). Para analizar tanto el número de ICH como para detectar aberraciones cromosómicas se analizaron 12 mitosis completas por individuo utilizando microscopía de luz y objetivo 100x.

Para el análisis estadístico del número de ICH se utilizó la prueba t-Student, con nivel de significancia de p 0.05.

Definición de las variables analizadas:

- 1.- ICH: Su análisis se llevó a cabo en cromosomas metafásicos de segundo ciclo de replicación en el cual es posible observar la presencia de bandas claras y oscuras en las cromátidas que presentaron ICH. Se contó el número de bandas oscuras observables en una cromátida de cada uno de los cromosomas en metafase, obteniéndose el valor de ICH por metafase (figura 2) (23).
- 2.- Aberración cromosómica: Es una alteración en la organización estructural del cromosoma por ejemplo: deleción, --translocación, inversión, rompimientos, etc. (24) y se analizaron en base al sistema internacional ISCN,1978(2).

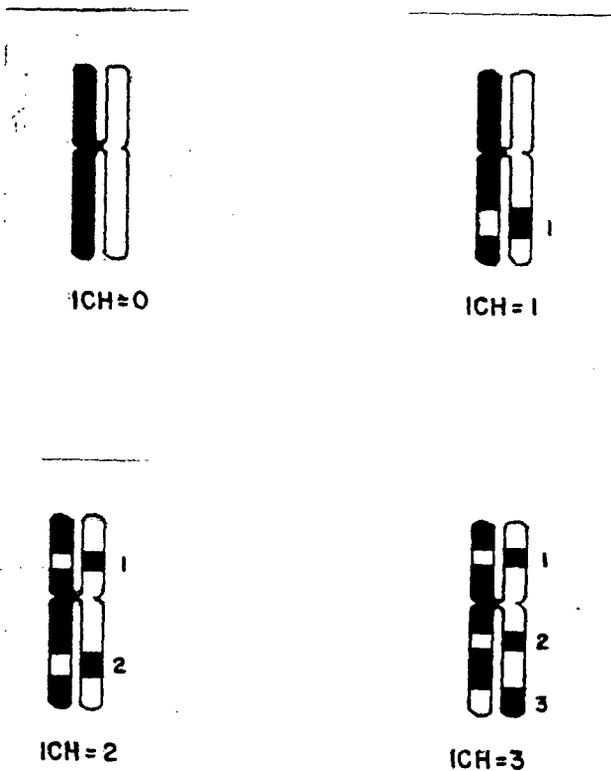


FIGURA 2. Criterio utilizado para el conteo de ICH

TABLA 1. PACIENTES NO TRATADOS CON SALES DE ORO (GRUPO A)

PACIENTE	EDAD(años)	SEXO	TRATAMIENTO
1	23	F	Sin tratamiento
2	27	F	Naproxen, sulfonamida Oxido de zinc.
3	32	F	Naproxen, indometacina, cimetidina.
4	66	M	Sin tratamiento
5	70	F	Sin tratamiento
6	72	F	Naproxen
7	73	F	Indometacina, propanolol

TABLA 2. PACIENTES TRATADOS CON SALES DE ORO (GRUPO B)

PACIENTES	EDAD	SEXO	Mg.*	OTRO TRATAMIENTO
1	25	M	2200	Naproxen, ácido acetil salicílico.
2	25	M	2600	Prednisolona, ácido acetil salicílico.
3	25	F	4000	naproxen, indometacina
4	27	M	2500	naproxen
5	28	F	2175	naproxen, metinamina.
6	28	F	6500	diazepam, naproxen, acetaminofén
7	30	F	5000	naproxen, indometacina
8	31	F	5300	naproxen
9	32	F	385	naproxen, triyodotironina
10	50	F	4600	naproxen
11	51	F	4650	diazepam, ácido acetil - salicílico

(Mg.)*: Concentración de sales de oro acumuladas en miligramos

RESULTADOS

Se observó que la \bar{X} de ICH obtenidos en ambos grupos --- (ver tablas 3 y 4), la del grupo A (sin sales de oro) fué menor, aún comparada con el grupo control.

El análisis estadístico mostró que entre el grupo A y el control, existía una diferencia estadísticamente significativa con un $p < 0.05$. Al comparar el grupo A con el grupo B no hubo diferencia significativa.

Secundariamente (ya que no es tema de tesis) se realizó el análisis citogenético con bandas GTG y se observaron rompimientos cromatídicos en ambos grupos, principalmente cerca -- del centrómero (tablas 5 y 6). En la Unidad de Investigación-Biomédica donde se realizó el presente trabajo, no se cuenta con \bar{X} de rompimientos en la población normal por lo que nos - atrevimos a compararlos con las \bar{X} reportadas por Aymé y cols. (25). Al contrastar los grupos, no hubo diferencia significativa entre los tres (tabla 7).

TABLA 3. VALORES DE ICH ENCONTRADOS EN EL GRUPO A

PACIENTE	NUMERO DE ICH POR METAFASE												\bar{X} DE ICH POR PACIENTE (D.S.)	
1	6	7	6	6	6	5	5	5	5	6	8	7	6.00	(\pm 0.95)
2	8	9	5	7	8	6	8	10	8	7	5	8	7.41	(\pm 0.50)
3	9	6	11	5	6	13	6	12	10	10	4	14	8.83	(\pm 3.35)
4	8	9	5	7	8	6	8	10	8	7	5	8	7.41	(\pm 1.50)
5	7	7	5	7	6	6	6	6	5	5	5	5	5.83	(\pm 0.95)
6	5	6	5	5	6	6	10	8	5	8	5	8	6.41	(\pm 1.60)
7	13	12	9	10	7	8	9	10	10	6	7	8	9.03	(\pm 3.90)
TOTAL \bar{X} =												7.20	(\pm 1.29)	

(D.S.): Desviación estándar.

TABLA 4. VALORES DE ICH ENCONTRADOS EN EL GRUPO B

PACIENTE	NUMERO DE ICH POR METAFASE												\bar{X} DE ICH POR PACIENTE (D.S.)	
1	9	10	8	10	9	8	6	7	6	8	9	10	8.33	(\pm 1.43)
2	8	10	7	8	6	6	7	11	11	10	7	4	7.91	(\pm 2.19)
3	8	10	9	8	8	8	7	9	6	10	9	8	8.33	(\pm 1.15)
4	9	9	7	6	7	12	6	8	6	9	5	6	7.50	(\pm 1.97)
5	11	9	8	10	7	9	8	13	9	8	10	8	8.82	(\pm 2.6)
6	10	9	8	10	6	6	6	10	9	12	10	10	8.83	(\pm 1.94)
7	8	7	9	7	8	13	5	7	4	10	5	9	9.66	(\pm 1.64)
8	8	10	9	8	7	8	7	7	8	7	6	8	7.75	(\pm 1.05)
9	12	9	6	8	7	5	6	8	4	5	5	6	6.75	(\pm 2.20)
10	9	6	11	5	6	13	6	12	10	10	4	14	8.83	(\pm 3.35)
11	9	8	10	8	8	8	9	10	8	6	7	7	8.16	(\pm 1.19)
												TOTAL \bar{X} =	8.26	(\pm 0.78)

(D.S.): Desviación estándar.

TABLA 5. PROMEDIOS DE ROMPIMIENTOS EN EL GRUPO A.

PACIENTE	\bar{X} DE ROMPIMIENTOS (D.S.)/PACIENTE
1	0
2	0
3	0
4	0
5	0
6	0.25 (\pm 0.452)
7	0.16 (\pm 0.389)
TOTAL \bar{X} =	
	0.585 (\pm 0.1045)

(D.S.): Desviación estándar.

TABLA 6. PROMEDIO DE ROMPIMIENTOS EN EL GRUPO B

PACIENTE	\bar{X} DE ROMPIMIENTOS (D.S.) /PACIENTE
1	0
2	0
3	0.25 (\pm 0.452)
4	0
5	0.166 (\pm 0.389)
6	0
7	0
8	0
9	0.25 (\pm 0.452)
10	0.25 (\pm 0.452)
11	0.25 (\pm 0.452)
TOTAL \bar{X} +	
	0.1061 (\pm 0.1241)

(D.S.): Desviación estándar.

TABLA 7. CONTRASTACION ENTRE INTERCAMBIO DE CROMATIDAS HERMANAS Y ABERRACION CROMOSOMICA.

	\bar{X} EN EL GRUPO A	\bar{X} EN EL GRUPO B	\bar{X} UIBO	SIGNIFICANCIA
ICH	7.20 (\pm 1.29)**	8.26 (\pm 0.76)**		N.S.
	7.20 (\pm 1.29)**		8.49	S.S.
		8.26 (\pm 0.76)**	8.49	N.S.
ABERRACIONES CROMOSOMICAS	0.047 (\pm 0.083)**	0.084 (\pm 0.099)**		N.S.
	0.047 (\pm 0.083)**		0.05*	N.S.
		0.084 (\pm 0.099)**	0.05	N.S.

(N.S.): No significativo; (S.S.): Si significativo (p 0.05); (*): Valor reportado en la literatura Aymé y cols. (25); (**): Desviación estándar.

DISCUSION

Gohn y Jacox (21) realizaron estudios cromosómicos en - pacientes con AR activa en los cuales encontraron una mayor- incidencia de rompimientos cromosómicos comparado con el gru- po control, sin embargo, no analizaron si existía daño cromó- sómico a través de ICH y en nuestro conocimiento no existe - ningún otro reporte en la literatura, sobre este aspecto. A- demás ya que los metales producen daño al ADN (12,7), en --- nuestro estudio, el objetivo principal fué el conocer si las sales de oro inducen daño cromosómico evidenciado por un in- cremento en ICH.

En nuestro estudio la frecuencia de ICH encontradas en- el grupo A ($\bar{X}=7.20\pm 1.29$) fué ligeramente menor a la del gru- po B ($\bar{X}=8.26\pm 0.78$) pero no fué estadísticamente diferente. - Cuando comparamos el grupo B con el de la UIBO ($\bar{X} = 8.49$) no se encontró una diferencia estadísticamente significativa, - sin embargo, al comparar el promedio del grupo A con el esta- blecido en la UIBO sí resultó una diferencia estadísticamen- te significativa, siendo menor en el grupo A. Estos datos su- gieren que en los pacientes con AR tratados con o sin sales de oro, cuando menos el daño cromosómico que pudiera exis- tir no fue evidenciado a través del ICH, aun cuando todavia- resta discutir (no en esta tesis) si el daño cromosómico en- contrado por Goh y Jacox (20) es debido a los factores que - inducen la AR, como manifestación de AR o a los medicamentos utilizados en el tratamiento de ésta enfermedad. Por otra --

parte la diferencia de ICH entre el grupo A (sin sales de oro) y el valor normal de la UIBO pudo haber sido más probablemente debido a que el número de pacientes con AR activa sin sales de oro era pequeña. En el tiempo en el que se realizó el estudio, nos fué difícil incrementar el número de casos en este grupo debido a las características que se requerían para catalogarlos en el mismo, ya que no deberían de tener exposición previa a radiaciones X, no alcoholicos, no fumadores, etc..

Es necesario también tener en consideración que al realizar el estudio no se llevó a cabo al mismo tiempo el análisis de ICH en un grupo de personas normales debido al costo de materiales y reactivos que esto implicaba, por lo que se consideró necesario utilizar el valor normal establecido en este laboratorio que fué también donde se realizó esta tesis y consideramos que no afectó nuestros resultados.

Un objetivo secundario fué el de analizar las aberraciones cromosómicas en los grupos con AR. En el trabajo de Gohy y Jacox (20) encontramos una incidencia mayor de aberraciones cromosómicas en el grupo con AR que en su grupo control (sin AR) siendo más alta cuando éstos estaban en tratamiento con oro no radioactivo, que con oro radioactivo ó con aspirina. En nuestro estudio no encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Como nosotros no contamos en nuestro laboratorio con un valor normal de aberraciones cromosómicas en población sana, nos atrevimos a --

compararlo con los datos reportados de individuos normales - por Aymé (25), bajo las condiciones mencionadas no encontramos una diferencia significativa entre los grupos con AR y - el valor normal de Aymé.

La diferencia de datos encontrados en nuestro grupo, -- comparados con los de Jacox (20) creemos que sea debido más- probablemente a que el número de pacientes de nuestra pobla- ción era pequeño, pero más importante sería establecer un va- lor normal de aberraciones cromosómicas de la población nor- mal en nuestro laboratorio, por lo que estos resultados no - son representativos (de las aberraciones cromosómicas).

CONCLUSION

Aun cuando uno de los métodos utilizados para determinar daño cromosómico, es el análisis de ICH, no pudimos demostrar en nuestras poblaciones de estudio, daño cromosómico, pero sí se ha evidenciado por otros autores (20) en pacientes con AR, aunque analizando solo aberraciones cromosómicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Srivastava, P.K.: Basic Genetics for Health Professionals
PSG Publishing Co. Inc. Massachusetts, 1979.
- 2.- Stockholm Conference (1978): An International System For
Human Cytogenetic Nomenclature. Birth Defects: Original
Article Series, Vol. 14, No. 8; 1978.
- 3.- Wolff, S.: Sister chromatid exchange. Ann. Rev. Genet. --
11: 183-201,1977.
- 4.- Tice, R. and Hollaender, A.: Sister Chromatid Exchanges -
25 years of experimental Research. Part. A. The Nature of
SCEs. Plenum Press., New York and London, pp 1-29,1981.
- 5.- Morgan, W. and Wolff, S.: Effects of 5-Bromodeoxiuridine
substitution on SCEs in human lymphocytes. Human Genet.-
73:81-85,1986.
- 6.- Morimoto, K., Sato-Mizumo, M. and Koizumi, A.: Adaptation
like response to the chemicals induction of SCE in human
lymphocytes. Hum. Genet. 73: 81-85,1986.
- 7.- Waksvick, H., et al : Chromosome aberrations and sister -
chromatid exchanges in persons ocupationally exposed to -
mutagens/carcinogens. Seeberg, E. (ed). In: Chromosome --
Damage and Repair. Plenum Publishipg Co., pp. 563-566, --
1981.
- 8.- Hedner, K., Wadstein, J. and Mittelman, F.: Increased sis
ter chromatid exchange in chronic alcoholic users. Heredi
tas, 101: 265-266,1984.
- 9.- Gilmour, D. et al.: Chromosomal aberrations in users of -
psychoactive drugs. Arch. Gen. Psychiat., 24:268-272,1971.

- 10.- Morishima, A., Milstein, M. et al: Effects of marihuana - smoking, cannabinoids and olivetol on replication of human lymphocytes: formation of micronulei. In: Braude, M. and Szara, S. (eds).: The Pharmacology of Marihuana, Raven Press, New York, pp. 711-722,1976.
- 11.- Tucker, J. and Tong, M.: Induction of sister chromatid ex changes by coal dust and tobacco snuff extracts in human peripheral lymphocytes. *Environmental Mutagenesis*, 7: 313-324,1985.
- 12.- Garza, R., Leal, C. y Molina, G.: Análisis Cromosómico en personas profesionalmente expuestas a contaminación con plomo. *Arch. Invest. Med.* 8:11-20,1977.
- 13.- Norppa, H., Westermark, K. and Knuutila, S.: Chromosomal effects of sodium selenite in vivo. *Hereditas*, 93:101-105 1980.
- 14.- Bartram, R., Koske-Westphal, T. and Passarge, E.: Chromatid exchanges in ataxia telangiectasia, Bloom syndrome, - Werner syndrome and xeroderma pigmentosum. *Ann. Hum. Genet.* 40:79-86,1976.
- 15.- Woll, S., Rodin, B. and Cleaver, E.: Sister chromatid exchanges induced by mutagenic carcinogens in normal and xeroderma pigmentosum cells. *Nature* 265: 347-349,1977.
- 16.- Wolff, S. et al.: Sister chromatid exchange in xeroderma-pigmentosum cells that are defective in DNA excision or - post-replication repair. *Genetics* 81: 349-355,1975.
- 17.- Parry, P. and Evans, H.: Cytological detection of mutagen carcinogen exposure by sister chromatid exchange. *Nature*, 258, 1975.
- 18.- Gilliland, B. and Mannik, M.: Rheumatoid arthritis. In: - Peterdof, R. et al (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 10th, Mc. Graw Hill Book, Co., New York, pp. 1974-1984, 1983.

- 19.- Goodman, L. y Guilman, A. (eds): Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 7a. ed. Panamericana, México, 1986.
- 20.- Goh, K.O. and Jacox, R.: Chromosomas in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 41(6):644 only, 1982.
- 21.- Moorhead, P.S. et al: Chromosome preparations of leucocytes cultures from human peripheral blood. Exp. Cell. Res. 20:612-616,1960.
- 22.- Grouchy, J. and Turleau, C.: Atlas des Maladies Chromosomiques. Expansion Scientifique Francaise. Paris, 1982.
- 23.- Latt, S.A.: Localization of sister chromatid exchange human chromosomes, Science. 185:74-76,1974.
- 24.- De Robertis, EDP, De Robertis, EDF.: Biología Celular y Molecular. 10a. Ed. El Ateneo, México, 1983.
- 25.- Aymé, S. et al.: Nonrandom distribution of chromosome breaks in cultured lymphocytes of normal subjects. Hum. Genet. 31: 161-175,1976.



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
Facultad de Ciencias

Expediente

Número 1012/86

Srita. Teresa Arcelia García Cobián
P r e s e n t e . -

Manifiesto a usted que con esta fecha ha sido aprobado el -
tema de Tesis "Intercambio de cromátides hermanas en pacientes con ar-
tritis reumatoide tratados con sales de oro" para obtener la Licenciatu-
ra en Biología con Orientación Biomédica.

Al mismo tiempo informo a usted que ha sido aceptado como -
Director de dicha Tesis al Dr. Guillermo Pérez García.

A T E N T A M E N T E
"PIENSA Y TRABAJA"
Guadalajara, Jal., Octubre 27 de 1986.

El Director.

Dr. Carlos Astengo Osuna



FACULTAD DE CIENCIAS

El Secretario

José Manuel Copeland Gurdíel
Dr. José Manuel Copeland Gurdíel.

c.c.p. El Dr. Guillermo Pérez García, Director de Tesis.-Pte.
c.c.p. El expediente de la alumna.

'mjsd

BOULEVARD A TLAQUEPAQUE Y CORREGIDORA, S. E.,
GUADALAJARA, JAL.

TELEFONOS 17-58-29 Y 17-09-71

Al contestar este oficio sírvase citar fecha y número

Guadalajara, Jal. a 7 de marzo de 1988

C. DR. CARLOS ASTENGO OZUNA
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 " INTERCAMBIO DE CROMATIDAS HERMANAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADOS CON SALES DE ORO", presentada por la pasante en Biología, señorita TERESA ARCE--LIA GARCIA COBIAN, la cual apruebo para que se imprima y se someta a exámen, 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


DR. GUILLERMO PEREZ GARCIA
Director de tesis.