

1987

REG. No. 80131089

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

FACULTAD DE CIENCIAS



REARREGLOS CROMOSOMICOS ESTRUCTURALES
DE CELULA UNICA EN PAREJAS CON ABORTO
HABITUAL Y/O PERDIDA FETAL.

MA. ENRIQUETA GUTIERREZ RAMOS

DEDICATORIAS

DEDICATORIAS

A MIS PADRES:

Les ofrezco y dedico especialmente esta pequeña creación, que refleja el cariño y agradecimiento que les tengo por haberme dado la oportunidad de estudiar y concluir mi carrera.

A MIS HERMANOS:

Que con su compañía hicieron agradables los momentos difíciles.

A MIS MAESTROS:

Cuya capacidad, honradez profesional y amistad me han servido de guía en mi formación profesional.

A TODAS AQUELLAS PERSONAS

que me ayudaron en una forma
u otra a la realización de -
la presente Tesis, mi profunda
gratitud.

A LA UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA:

Que me dio la oportunidad de llegar
a mi meta deseada; y en especial a
la FACULTAD DE CIENCIAS.

Con respeto y admiración al
DR. GUILLERMO PEREZ GARCIA:

Por su cooperación y apoyo -
para la realización de esta
Tesis.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS:

Porque en todos esos momentos que
estuvimos juntos llenaron mi vida
de alegría y cariño.

AL PERSONAL DE LA UNIDAD DE -
INVESTIGACION BIOMEDICA IMSS:

Gracias por su ayuda, dedica-
ción y amistad que me brinda-
ron durante mi estancia en di
cho lugar.

T I T U L O .

Rearreglos cromosómicos estructurales de célula única en parejas con aborto habitual y/o pérdida fetal.

A U T O R .

Pasante de la Carrera de Biología.

Ma. Enriqueta Gutiérrez Ramos.

D I R E C T O R D E T E S I S .

Dr. Guillermo Pérez García.

INDICE

I N D I C E

INTRODUCCION.	1
OBJETIVO.	3
HIPOTESIS.	3
MATERIAL Y METODO.	4
RESULTADOS.	8
DISCUSION.	19
CONCLUSION.	23
BIBLIOGRAFIA.	24

INTRODUCCION

I N T R O D U C C I O N

Un enfoque nuevo a los problemas de Biología de la reproducción se halla disponible con el advenimiento de - las técnicas de cultivo de tejido que hicieron posible el análisis citogenético de gran número de tejidos.

Alrededor del 15% de todos los embarazos reconocibles acaban en aborto y se demostró que cuando más temprana sea el aborto, más probable se originará debido a - - transtornos cromosómicos, de tal manera que aproximadamente un tercio de todos los abortos son aneuploides (1-3) . También se ha demostrado que las aberraciones cromosómicas son comunes en sujetos con historia de pérdida fetal, aborto espontáneo y/o muerte perinatal (4).

En un estudio reciente (5), de 2136 parejas estudiadas con aborto espontáneo, se encontró que el 4.31%, - un miembro de la pareja era portadora de una aberración - cromosómica, que incluyó translocaciones e inversiones - principalmente.

En estudios citogenéticos de individuos normales , ocasionalmente se observan aberraciones cromosómicas numéricas o estructurales sólo en una célula, y a esto se le ha denominado Rearreglos Cromosómicos de Célula Única - -

(RCCU) (6).

Se encontró que los RCCU fueron significativamente más frecuentes en las parejas con aborto espontáneo múltiple (7) y/o que tenían hijos con cariotipo anormal (8).

Lo anterior motivó el estudio de RCCU en las parejas de aborto habitual y/o pérdida fetal en nuestra población (Hospital de Gineco-Obstetricia CMO, IMSS, Guadalajara, Jal. México) mexicana.

OBJETIVO E HIPOTESIS

O B J E T I V O .

Determinar la incidencia de rearrreglos cromosómicos estructurales de célula única en parejas con aborto habitual y/o pérdida fetal.

H I P O T E S I S .

Las parejas con aborto habitual y/o pérdida fetal_ tienen una mayor incidencia ($p < .05$) de rearrreglos cromosómicos estructurales de célula única comparado con la población control (sin aborto y/o pérdida fetal).

MATERIAL Y METODO

M A T E R I A L Y M E T O D O .

Este estudio se llevó a cabo en la Unidad de Investigación Biomédica de Occidente del Instituto Mexicano - del Seguro Social, (UIBO - IMSS), en el lapso comprendido de febrero de 1986 a mayo de 1987.

R E C U R S O S H U M A N O S .

Se estudiaron citogenéticamente un total de 254 individuos de los cuales se hicieron dos grupos:

1.- Grupo problema, comprendió 128 individuos (64 parejas) con historia de aborto habitual (dos o más abortos espontáneos) y/o pérdida fetal, enviados de la consulta del Hospital de Gineco-Obstetricia del Centro Médico - de Occidente (HGO CMO IMSS) (Tabla 1).

2.- Grupo control, estuvo integrado por 126 individuos que consultaron por diversas razones diferentes de - aborto habitual y/o pérdida fetal; se excluyeron los pa- cientes con cáncer o que estuvieron en tratamiento con - quimioterapia o radiación.

Se investigaron un total de 123 mujeres: 64 perte- necieron al grupo problema, 59 correspondieron al grupo -

control; 131 varones de los cuales 64 se incluyeron en el grupo problema y 67 en el grupo control.

En ambos grupos se investigó:

- 1.- Edad.
- 2.- Sexo.
- 3.- Historia gestacional.
 - A.- Número de gestaciones.
 - B.- Número de abortos.
 - C.- Productos vivos con malformaciones.
 - D.- Número de pérdidas fetales.
- 4.- Antecedentes de importancia en la familia.
- 5.- Motivo de consulta.

TABLA 1. GRUPO PROBLEMA.

MOTIVO DE CONSULTA.	NUMERO DE PAREJAS.	NUMERO DE INDIVIDUOS.
ABORTO HABITUAL.	52	104
PERDIDA FETAL.	12	24
TOTAL.	64	128*

* Femenino, edad promedio (\bar{X}) de 27.2 años, rango 21-40 años.

Masculino, edad promedio (\bar{X}) de 28.6 años, rango 22-42 años.

T E C N I C A D E C A R I O T I P O .

A todas las personas (ambos grupos) se les realizó cariotipo.

El análisis cromosómico fue realizado por las técnicas de cultivo convencionales (9), y se realizó técnica de bandeo GTG-tripsina, que brevemente consiste en lo siguiente: 8 gotas de sangre total fue incubada a 37°C con 7 gotas de fitohemaglutinina, 2 gotas de antibiótico (estreptomocina/penicilina) y 8 mls. de medio de cultivo -- (Mc Coy's 5A) por 72 horas. Posteriormente se adicionó colchicina (0.1 mg/ml); una hora después, se llevó a cabo un tratamiento con una solución hipotónica de KCL (0.075 mol/l), por 15 minutos a 37°C; las células enseguida fueron fijadas 4 veces en una solución de Carnoy (metanol - 3; ácido acético 1 parte). Todas las laminillas fueron teñidas y bandeadas con la técnica de bandas GTG-tripsina.

Se analizaron 25 metafases por individuo, cuando se detectó en alguna metafase una anomalía cromosómica, se analizaron 25 metafases adicionales con el fin de descartar un mosaico.

RESULTADOS

R E S U L T A D O S .

Grupo problema. Se estudiaron citogenéticamente - un total de 128 individuos (64 parejas), con edad promedio de 27.2 años, un rango menor de 21 años y un rango mayor de 40 años para el sexo femenino. Para el sexo masculino la edad promedio fue de 28.6 años, con un rango menor de 22 años y un rango mayor de 42 años.

Grupo control. Simultáneamente se estudiaron un total de 126 individuos; 67 del sexo masculino con edad promedio de 27 años, un rango menor de 20 años y un rango mayor de 42 años. 59 del sexo femenino con edad promedio de 25.4, con un rango menor de 20 años y un rango mayor de 35 años.

Los resultados citogenéticos fueron:

1.- CARIOTIPO CON RCCU. En el grupo problema encontramos un total de 13 casos que corresponden al 10.15%. La edad promedio fue de 28.7 años: 10 pertenecen al sexo femenino y 3 al sexo masculino. De los 13 RCCU: 12 son translocaciones y 1 deleción. De las translocaciones, 9 involucran los cromosomas 7 y 14, el resto otros cromosomas; la deleción afecta el cromosoma 9 (Tablas 2-4).

En el grupo control se encontró 2 RCCU, que corres

ponde al 1.58%, 1 del sexo femenino y 1 del sexo masculino con edad promedio de 27.5 años. Estas incluyen dos - deleciones que afectan a los cromosomas 1 y 6 (Tablas 2, 5 y 6).

La contrastación de todos los RCCU entre los dos - grupos, se encontró que sí existe una diferencia estadísticamente significativa con una $p < 0.005$ (Tabla 7).

2.- CARIOTIPO ANORMAL. En el grupo problema encontramos un total de 7 casos, que corresponden al 5.46%. - La edad promedio fue de 29 años: 3 pertenecen al sexo masculino y 4 al sexo femenino. Encontramos 4 mosaicos que involucran cromosomas sexuales: 3 translocaciones constitucionales que afectan los cromosomas 2,9,11,18,20 (Tablas 2, 3 y 8).

En el grupo control encontramos 4 casos, que corresponden al 3.17%. La edad promedio fue de 23 años; 2 del sexo masculino y 2 del sexo femenino. En tres están involucrados los cromosomas sexuales y una inversión del cromosoma 5 (Tablas 2, 6 y 9).

La contrastación de ambos grupos demostró que no existía una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 10).

TABLA 2. PORCENTAJE DE RESULTADO DE CARIOTIPO.

GRUPO PROBLEMA		GRUPO CONTROL
CARIOTIPO	NUMERO (%)	NUMERO (%)
RCCU	13 (10.15)	2 (1.58)
ANORMAL.	7 (5.46)	4 (3.17)
NORMAL.	108 (84.37)	120 (95.23)
TOTAL.	128*(99.98)	126 (99.98)

* 64 Parejas

TABLA 3. RESULTADOS DE CARIOTIPO E HISTORIA GESTACIONAL. GRUPO PROBLEMA.

CARIOTIPO	No.DE PARE- JAS	C A S O S .		EDAD AÑOS X (D.E.)	HISTORIA G E S T A C I O N A L					ANTECEDEN- TES FAMI- LIARES DE ABORTO.
		S E X O .			G (%)	A (%)	P.F.(%)	M.V.(%)	H.S.(%)	
		M(%)	F(%)							
RCCU	13 (100)	3 (23.07)	10 (76.92)	28.7 (\pm 7.2)	52 (100)	44 (84.61)	4 (7.69)	4 (7.69)	0 (0)	3
ANORMAL.	7 (100)	3 (42.85)	4 (57.14)	29 (\pm 4.6)	28 (100)	17 (60.71)	5 (17.85)	2 (7.14)	4 (14.28)	0
SUBTOTAL.	20 (100)	6 (30.0)	14 (70.0)	28.8 (\pm 5.3)	80 (100)	61 (76.25)	9 (11.25)	6 (7.5)	4 (5.0)	3
NORMAL.	44 (100)	44 (50.0)	44 (50.0)	27.4 (\pm 5.1)	150 (100)	109 (72.66)	23 (15.33)	7 (4.66)	11 (7.33)	3
TOTAL.	64 (100)	-	-	27.9 (\pm 4.3)	230 (100)	170 (73.91)	32 (13.91)	13 (5.65)	15 (6.52)	6

G = NUMERO DE GESTACIONES
A = NUMERO DE ABORTOS.
P.F.= NUMERO DE PERDIDAS FETALES.
M.V.= PRODUCTOS VIVOS MALFORMADOS.
H.S.= HIJOS SANOS.
D.E.= DESVIACION ESTANDAR.

TABLA 4. RESULTADO DE CARIOTIPO. RCCU. GRUPO PROBLEMA.

No.	SEXO		EDAD AÑOS.	HISTORIA GESTACIONAL					ANTECEDENTES FAMILIARES DE ABORTO. +/-	CARIOTIPO
	M.	F.		G	A	P.F.	M.V.	H.S.		
1		X	24	3	1	1	1	-	-	46,XX t(7;14)
2		X	23	3	2	-	1	-	+	46,XX t(7;14)
3		X	24	2	2	-	-	-	-	46,XX t(7;14)(p ¹³ q ¹¹)
4		X	31	3	3	-	-	-	-	46,XX t(7;14)(p ¹³ q ¹¹)
5	X		40	4	4	-	-	-	-	46,XX t(14;14)(q ¹¹ q ¹¹)
6		X	39	4	4	-	-	-	-	46,XX t(7p;7p)
7		X	40	7	5	2	-	-	-	46,XX t(7p;7p)
8	X		25	2	-	1	1	-	-	46,XY t(7p;7p)
9		X	22	4	3	-	1	-	-	46,XX t(6;7)(q ²² q ³⁶)
10		X	28	3	3	-	-	-	+	46,XX t(5;11)(q ¹³ q ²⁴)
11		X	21	4	4	-	-	-	-	46,XX t(10;11)(q ^{ter} q ²²)
12		X	34	8	8	-	-	-	-	46,XX Del 9(q ¹²)
13	X		23	5	5	-	-	-	+	46,XY t(9p;20p)
TOTAL 13	3	10	$\bar{x}_1 = 28.7$ (± 7.2)	52	44	4	4	-	3	-

G = NUMERO DE GESTACIONES.

A = NUMERO DE ABORTOS.

P.F. = NUMERO DE PERDIDAS FETALES.

M.V. = PRODUCIOS MALFORMADOS VIVOS.

H.S. = HIJOS SANOS.

TABLA 5. RESULTADO DE CARIOTIPO. RCCU. GRUPO CONTROL

No.	SEXO		EDAD AÑOS	HISTORIA GESTACIONAL					ANTECEDENTES FAMILIARES DE ABORTO. +/-	CARIOTIPO.
	M	F		G	A	P.F.	M.V.	H.S.		
1	X		26	1	-	-	-	1	-	46,XY Del(1)q ²¹
2		X	29	-	-	-	-	-	-	46,XX Del(6q)
TOTAL. 2	1	1	X=27.5 (+ 2.1)	1	0	0	0	1	0	-

G = NUMERO DE GESTACIONES.
 A = NUMERO DE ABORTOS.
 P.F. = NUMERO DE PERDIDAS FETALES.
 M.V. = PRODUCTOS MALFORMADOS VIVOS.
 H.S. = HIJOS SANOS.

TABLA.6. RESULTADOS DEL CARIOTIPO. GRUPO CONTROL.

CARIOTIPO	CASOS			EDAD AÑOS. \bar{X} (D.E.)
	No.	S E X O		
		M(%)	F(%)	
RCCU	2 (100)	1 (50.0)	1 (50.0)	27.5 (\pm 2.1)
ANORMAL.	4 (100)	2 (50.0)	2 (50.0)	23 (\pm 2.9)
SUBTOTAL.	6 (100)	3 (50.0)	3 (50.0)	25.3 (\pm 3.3)
NORMAL.	120 (100)	64 (53.33)	56 (46.66)	26.5 (\pm 3.7)
TOTAL.	126 (100)	67 (53.17)	59 (46.82)	26.2 (\pm 4.5)

D.E. = DESVIACION ESTANDAR.

TABLA 7. CONTRASTACION GRUPO PROBLEMA-GRUPO CONTROL. RCCU.

RCCU	GRUPO PROBLEMA	GRUPO CONTROL	VALOR DE χ^2 Y P
TODOS LOS RCCU.	13/128	2/126	$\chi^2 = 8.39$ $P < 0.005$
Sin las t(7;14) y t(14;14).	8/123	2/126	$\chi^2 = 3.65$ N.S.
Con las t(7;14) y t(14;14)	5/120	0/126	$\chi^2 = 5.02$ $P = 0.025$
TOTAL.	13/128	2/126	$\chi^2 = 8.39$ $P < 0.005$

N.S. = NO SIGNIFICATIVO.

TABLA 8. RESULTADO DE CARIOTIPO. ANORMAL. GRUPO PROBLEMA.

No.	SEXO		EDAD AÑOS	HISORIA GESTACIONAL					ANTECEDENTES FAMILIARES - DE ABORTO +/-	CARIOTIPO
	M	F		G	A	P.F.	M.V.	H.S.		
1		X	31	3	3	-	-	-	-	47,XXX/46,XX (8%/92%)
2		X	21	3	3	-	-	-	-	46,XX/45X (98%/2%)
3		X	27	3	2	1	-	-	-	46,XX/47XXX(92%/8%)
4	X		29	4	3	-	-	1	-	46,XY/47,XY(96%/4%)
5		X	27	7	-	4	1	2	-	46,XX t(11;18)(q ²³ p ¹¹)
6	X		34	5	3	-	1	1	-	46,XY t(2,20)(p;q)
7	X		34	3	3	-	-	-	-	46,XY t(9;11)(p ²² q ²²)
TOTAL 7	3	4	$\bar{X} = 29$ (± 4.6)	28	17	5	2	4	0	-

G = NUMERO DE GESIACIONES.
A = NUMERO DE ABORTOS.
P.F. = NUMERO DE PERDIDAS FETALES.
M.V. = PRODUCTOS VIVOS MALFORMADOS.
H.S. = HIJOS SANOS

TABLA 9. RESULTADO DE CARIOTIPO. ANORMAL. GRUPO CONTROL.

No.	SEXO		EDAD AÑOS.	HISTORIA GESTACIONAL					ANTECEDENTES FAMILIARES DE ABORTO. +/-	CARIOTIPO
	M	F		G	A	P.V.	M.V.	H.S.		
1		X	27	1	-	-	1	-	-	46,XX INV(5)(P ¹¹ ,q ¹³)
2		X	22	-	-	-	-	-	-	46,XX/45,X(92%/8%)
3	X		20	-	-	-	-	-	-	47,XXY
4	X		24	-	-	-	-	-	-	47,XYY
TOTAL 4	2	2	$\bar{X} = 23$ (± 2.9)	1	0	0	1	0	0	-

G = NUMERO DE GESTACIONES

A = NUMERO DE ABORTOS.

P.F. = NUMERO DE PERDIDAS FETALES.

M.V. = PRODUCTOS VIVOS MALFORMADOS.

H.S. = HIJOS SANOS

TABLA 10. CONTRASTACION GRUPO PROBLEMA - GRUPO CONTROL. ANORMAL.

CARIOTIPO ANORMAL.	GRUPO PROBLEMA.	GRUPO CONTROL.	VALOR DE χ^2 Y P
TODOS LOS CARIO TIPOS NORMALES.	7/128	4/126	$\chi^2 = 1.5$ N.S.

N.S. = NO SIGNIFICATIVO

DISCUSSION

D I S C U S I O N .

Los RCCU han sido previamente reportados que ocurren (2%) en cultivo de linfocitos de personas con cariotipo normal (6). Sin embargo en una investigación realizada por Iskra, 1985 (8), reportó que los RCUU son tres veces más frecuentes en parejas que tienen aborto espontáneo, o un hijo con cariotipo anormal, que en las parejas que tenían hijos con cariotipo normal. Así también otros autores (7), reportaron en individuos con historia de aborto espontáneo una mayor incidencia de RCCU - en comparación con individuos referidos por otras razones diferentes de aborto. Los RCCU encontrados son principalmente translocaciones de los cromosomas 7 y 14 en donde se han involucrado los sitios de ruptura $7p^{13-15}$, $7q^{33-36}$ y $14q^{11-12}$ (6).

En nuestro estudio encontramos 13 personas con RCCU (3 masculinos y 10 femeninos), de los cuales 9 (2 masculinos, 7 femeninos) involucran los cromosomas 7 y 14 y en 4 (1 masculino, 3 femeninos) otros cromosomas. De los RCCU que afectan los cromosomas 7 y 14, cuatro son $t(7;14)$; - una $t(14;14)$; tres $t(7p;7p)$ y una $t(6;7)$. De las $t(7;14)$ sólo en dos se identificó el sitio de ruptura, que en ambos fue ($p^{13};q^{11}$), la $t(14;14)$ el sitio de ruptura es --

(q¹¹;q¹¹). En las t(7p;7p) no se identificó sitios de --
ruptura. En la t(6;7) los sitios de ruptura fueron - --
(q²²;q³⁶).

Los resultados observados en nuestro estudio con--
cuerdan con los datos de la literatura (7,8), en que las
parejas con historia de aborto y/o pérdida fetal los RCCU
son más frecuentes, encontrando una diferencia estadística
mente significativa ($p < 0.005$). Así también los cromoso
mas más frecuentes involucrados son los 7 y/o 14.

Los genes involucrados en los sitios de ruptura de
los cromosomas 7 y 14 están relacionados con los recepto
res para antígenos de las células T, ya que las subunida
des alfa, beta y gama han sido mapeados en 14 q^{11.2}; -
7 q³⁵; 7 p¹⁵ respectivamente (10-13). El significado de
esta relación aún no es clara, pero se postula que esté -
relacionado con rearreglos durante el desarrollo somáti
co de la unidad de receptores de células T o a una alta -
actividad transcripcional de estos sitios específicos, -
que podrían haber ocurrido durante la estimulación con -
fitihemaglutinina y maduración de linfocitos (7).

Otras hipótesis sugieren que la mayor incidencia -
de RCCU en el grupo con aborto pudiera ser un reflejo de
una mayor inestabilidad de los cromosomas o la presencia_

de mosaicismo (7), aún cuando esto no ha sido demostrado, ya que en algunos individuos con RCCU se han analizado - hasta 250 metafases, sin encontrar otro RCCU semejante. - Encontramos además, que los RCCU son más frecuentes en el sexo femenino (76.92%) que en el sexo masculino (23.07%); no existen en nuestro conocimiento reportes de esta diferencia, y nosotros no encontramos explicación ante este hallazgo.

La frecuencia de las aberraciones cromosómicas en parejas con historia de aborto es muy variable; y se reporta que pueden ocurrir en 4.78% (4), 4.31% (5) y 17.85% (14); estas diferencias dependen principalmente del tamaño de la muestra así como de los criterios de selección, utilizados.

En nuestro estudio encontramos 7 aberraciones cromosómicas en el grupo problema que corresponden al 5.46 % (Tabla 8) y 4 en el grupo control que corresponde al 3.17% (Tabla 9). El análisis estadístico entre ambos grupos no mostró diferencia significativa (Tabla 10); esto puede ser debido a que el grupo control no es el apropiado en esta comparación, ya que el grupo control está formado por pacientes de la Consulta de Genética (UIBO-IMSS) que acuden para asesoramiento genético o antecedentes de un familiar con malformaciones, pero sin antecedentes de

aborto(s) y/o pérdida(s) fetal(es). Aún cuando el grupo control no es el apropiado para el análisis de las aberraciones cromosómicas, sí es el apropiado para compararlo en el análisis de los RCCU que es el motivo de la Tesis.

El haber encontrado 5.46% de aberraciones cromosómicas en el grupo problema, comparativamente mayor que el reportado por Usztovics (4) y Bourrovillov (5) y menor -- que el de Schwartz (14), es debido más probablemente a los criterios de selección y al tamaño de la muestra.

Se reporta que las aberraciones de los cromosomas sexuales, supernumerarios, no son factores importantes en la etiología de aborto espontáneo; sin embargo, los mosaicos 45,X/46,XX sí se conoce que pueden ser causa de pérdidas fetales (5).

En nuestro estudio encontramos 4 mosaicos y 3 -- translocaciones. De los mosaicos, tres tienen cromosomas sexuales supernumerarios (47,XX/46,XX; 47,XXX/46,XX; -- 47,XYY/46,XY) y una monosomía de X (46,XX/45,X), ver tabla 8. Las translocaciones encontradas fueron; t(11;18); t(2;20) y t(9;11), que están relacionadas con abortos espontáneos, pérdidas fetales y/o productos malformados, debido a los desbalances cromosómicos que pudieran originar!

C O N C L U S I O N

C O N C L U S I O N

Nuestro estudio demuestra que los RCCU son más - - frecuentes en el grupo de parejas con aborto habitual y/o pérdida fetal que en el grupo control. Además los RCCU - son más frecuentes en el sexo femenino. Este estudio, -- apoya lo encontrado por otros autores (7,8); sin embargo, no señalan la diferencia de sexos encontrada por noso- -- tros.

Se postula que los RCCU pudieran ser un reflejo de inestabilidad cromosómica o mosaicismo, y estar relacionado con los abortos y/o pérdidas fetales, pero esta rela-- ción aún no tiene los fundamentos necesarios para establecerla y se necesita por lo menos, estudios que demuestran el por qué de la presencia de los RCCU ya sean debidos a inestabilidad cromosómica, mosaicismo u otro motivo, y - además el análisis cromosómico de los productos abortados o pérdidas fetales.

B I B L I O G R A F I A

B I B L I O G R A F I A

1. Benson C, Ralph G.: Diagnóstico y Tratamientos Gineco-obstétricos. Edición 5a. (Octava reimpresión). Editorial El Manual Moderno, 1983.
2. Bowman E, Rand A.: Bases Bioquímicas y Patológicas. - Edición 8a. (Novena reimpresión). Editorial Interamericana, 1984.
3. Thompson JC, Thompson MW.: Genética Médica. Edición - 7a. Salvat Editores, 1982.
4. Osztovcics MK, Toth SP, Wesswly AJ.: Cytogenetic investigations in 418 couples with recurrent fetal wastage. Ann Genet. 25:232-236, 1982.
5. Bourrovillov G, Colombies P, Dastugue N.: Chromosome - studies in 2136 couples with spontaneous abortions. - Hum Genet. 74:339 -401, 1986.
6. Petersson H, Mitelman F.: Nonrandom de novo chromosome aberrations in human lymphocytes and amniotic cells. - Hereditas. 102:33-38, 1985.
7. Higgins MD, Palmer CG.: Single cell translocations in couple with multiple spontaneous abortions. Hum Gent. 75:24-26.1987.

8. Iskra P.: Somatic chromosome rearrangements detected - in human lymphocytes. Clin Genet. 28:438-439, 1985.
9. Grouchy J de, Turleau C.: Atlas des Maladies Chromosomiques. Edición 2a. Expansion Scientifique Francaise , 1982.
10. Mc Kusick MD.: Medendelian Inheritance in Man. Catalogs of Autosomal Dominante, Autosomal Reccessive and X-Linked Phenotypes, 7th edition. The Johns Hopkins University Press, 1986.
11. Born W, Yague J, Palmer E, Kappler J, Marrack P.: - - Rearrangement of T-cell receptor beta-chain genes during T-cell development. Proc. Nat. Acad. Sci. 82:2925-2929, 1985.
12. Tunnacliffe A, Kefford R, Milstein C, Forster A, Rabbitts TH.: Sequence and evolution of the human T-cell antigen receptor beta-chain genes. Proc. Nat. Acad. -- Sci. 82:5068-5072, 1985.
13. Toyonaga B, Yoshikai Y, Vadasz V, Chin B, Mak TW.: Organization and sequences of the diversity, joining, -- and constant region genes of the human T-cell receptor beta chain. Proc. Nat. Acad. Sci. 82:8624-8628, 1985.

14. Schwartz S, Palmer CG.: Chromosomal findings in 164 - couples with repeated spontaneous abortions with - - special consideration to prior reproductive history . Hum Genet. 63:28-34, 1983.



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
FACULTAD DE CIENCIAS

Expediente.....

Número... 1365/87.....

SRITA. MA. ENRIQUETA GUTIRREZ RAMOS
P R E S E N T E . -

Manifiesto a usted que con esta fecha ha sido -
aprobado el tema de tesis "REARREGLOS CROMOSOMICOS ESTRUCTU
RALES DE CELULA UNICA EN PAREJAS CON ABORTO HABITUAL Y/O --
PERDIDA FETAL" para obtener la Licenciatura en Biología.

Al mismo tiempo informo a usted que ha sido ---
aceptado como Director de dicha tesis el Dr. Guillermo Pé
rez García.

A T E N T A M E N T E
"PIENSA Y TRABAJA"
Guadalajara, Jal., Noviembre 11 de 1987

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

Al contestar este oficio citese fecha y número

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA.
FACULTAD DE CIENCIAS.

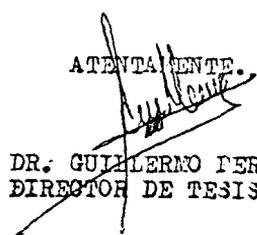
DR. CARLOS ASTENGO OSUNA.
DIRECTOR DE LA FACULTAD DE CIENCIAS.
PRESENTE.

El C. Dr. Guillermo Pérez García, Maestro de la Facultad de Ciencias y Director de Tesis cuyo Tema es: Rearreglos Cromosómicos estructurales de célula única en parejas con - abierto habitual y/o pérdida fetal, HACE CONSTAR:

Que la C. Ma. Enriqueta Gutiérrez Ramos, pasante de la Carrera de Biología, elaboró dicha Tesis, la cual dejó a su consideración.

A Solicitud de parte de la interesada y para los fines que a la misma convengan, se le extiende la presente.

ATENTAMENTE.


DR. GUILLERMO PEREZ G.
DIRECTOR DE TESIS.