



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO DE ALTERACIONES CROMOSOMICAS
PRODUCIDAS POR DEFICIENCIA DE
AMINOACIDOS

*ENTRACIONAM
REG. 93
DEL año 72*

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A
GUADALUPE HERNANDEZ DE LA ROSA

MEXICO, D. F.

1976

QUIMICA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Tesis
CLASE _____
ABSCHA 1976
FRENTE _____
FRENTE Atc

227



QUIM O.

A mi Padre:

Héctor Hernández del Rfo
Con profundo cariño y respeto.

A mi Madre (Q.E.P.D.)

Dora de la Rosa de Hernández
A quien agradeceré eternamente
el sacrificio que realizó para
lograr este anhelo, su ejemplo
en la vida será el camino a se
guir.

A mis Hermanos:

Héctor
Gabriel
Antonio
Carolina
Fernando

Con gran cariño fraternal.

A mi Esposo:

Arturo López

Con todo cariño, por su tenacidad
y empeño para lograr este trabajo.

Al Dr. Miguel Betancourt Rule y

Dr. Salvador Martín Sosa,

Con afecto y agradecimiento, por sus
altas calidades humanas, consejos rec-
tos, capacidades reconocidas siempre
bondadosos, amigos y por sus atina-
das direcciones en esta tesis.

FRESIDENTE PROF ANGELA SOTELO LOPEZ
VOCAL " SALVADOR MARTIN SOSA
SECRETARIO " RUBEN BERRA GARCIA Y COSS
1er. SUPLENTE " MAGDALENA OLIVA GONZALEZ
2o. SUPLENTE " JOSEFINA PIEDRAS ROSS

Laboratorio de Biología del Crecimiento
Departamento de Investigación Científica
Hospital del niño I. M. A. N.

Sustentado por : Guadalupe Hernández de la Rosa
Asesorado por el C. Prof.: Salvador Martin Sosa
Supervisor técnico: C. Miguel Betancourt Rula

ABERRACIONES CROMOSOMICAS PRODUCIDAS POR
DEFICIENCIA DE AMINOACIDOS.

I.-INTRODUCCION.

- 1.-Aspectos generales de los cromosomas.
- 2.-Clasificación de los cromosomas humanos.
- 3.-Alteraciones en número y estructura de los cromosomas .
- 4.-Aberraciones cromosómicas producidas por - agentes físicos, químicos y biológicos.
- 5.-Desnutrición.Consideraciones generales.
- 6.-Importancia de las aberraciones cromosómic- cas.

II.-OBJETIVO.

III.-METODOLOGIA.

IV.-RESULTADOS.

V.-DISCUSION.

VI.-CONCLUSIONES.

VII.-BIBLIOGRAFIA.

I.-INTRODUCCION.

1.-ASPECTOS GENERALES DE LOS CROMOSOMAS.

Hasta 1955 se aceptaba en general que el número diploide de cromosomas en la especie humana era de 48. Pero al principio del año mencionado, Tjio y Levan (1) publicaron mediciones repetidas de 46 cromosomas en cultivos de tejidos de pulmón humano fetal. Con este descubrimiento - el estudio de los cromosomas humanos se extendió rápidamente creándose la citogenética. Actualmente es bien conocida la morfología de los cromosomas en la especie humana y en numerosas especies vegetales y animales. La investigación de los cromosomas humanos se extendió rápidamente - debido a los estudios desarrollados por Arakaki y Sparks (2) en los cuales usaron cultivos de linfocitos de sangre periférica estimulados con fitohemoaglutinina, junto con el método de cosecha establecido por Moorhead y col. (3) para la obtención de los cromosomas en la metafase; éste consiste en dar un choque hipotónico a las células y fijarlas con una mezcla de alcohol metílico y ácido acético.

Las células somáticas se dividen para formar dos células hijas, cada una de las cuales recibe el mismo número de cromosomas y el mismo conjunto de material genético que tenía la célula inicial. Evidentemente esto requiere duplicación de cada cromosoma en la célula inicial antes de la división, la cual tiene lugar durante la interfase de modo que al empezar la mitosis cada cromosoma --

esta formado de dos cromátides que se encuentran divididas por una constricción denominada centrómero. Algunos cromosomas pueden tener ciertos adelgazamientos en las cromátides no tan pronunciadas como el correspondiente al centrómero, denominadas constricciones secundarias. En la mitosis se consideran cuatro fases: profase, metafase, anafase y telofase.

La composición molecular de los cromosomas en células eucarióticas está dada por el ácido desoxirribonucleico - (ADN) y proteínas del tipo de las histonas y protaminas. La molécula del ADN se compone de nucleótidos polimerizados, cada uno de ellos formado por ácido fosfórico, la -- pentosa (desoxirribosa) y una base nitrogenada. Existen cuatro de estas bases: dos purinas (la adenina y la guanina), y dos pirimidinas (timina y la citosina). Estas bases orgánicas combinadas cada una con una molécula de desoxirribosa y una de ácido fosfórico forman las unidades estructurales del ADN llamadas nucleótidos formados con -- las bases mencionadas reciben los nombres de ácido adenínico, guanínico, timidínico y citidínico (4).

El otro tipo de ácido nucleico de la célula, el ácido ribonucleico, está formado por los mismos componentes, con dos diferencias: 1º En el ARN encontramos ribosoma en lugar de desoxirribosa y 2º tiene uracilo (una pirimidina) en lugar de timina. Por lo tanto los cuatro nucleótidos-- del ARN(los ribonucleótidos) son los ácidos adenínico, -- guanínico uridínico y citidínico.

La hidrólisis del ADN o del ARN libera los nucleótidos; una nueva hidrólisis separa el ácido fosfórico de estos compuestos, y permite obtener sustancias formadas por la base y la pentosa, llamadas nucleósidos, que también reciben nombres correspondientes a la base que los constituye : adenosina, guanosina, timidina, uridina y citidina (5).

2.-CLASIFICACION DE LOS CROMOSOMAS HUMANOS.

La clasificación de los cromosomas se basa en la posición del centrómero. Desde este punto de vista se dividen en las siguientes clases:

a) Metacéntricos, cuyo centrómero se encuentra en la parte media del eje mayor, dividiendo el cromosoma en dos brazos de igual longitud.

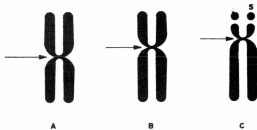
b) Submetacéntricos, en los que el centrómero se encuentra más cerca de un extremo, teniendo estos cromosomas un brazo más largo que otro.

c) Acrocéntricos, cuyo centrómero se encuentra muy cerca del extremo, teniendo uno de sus brazos tan pequeño que no es visible al microscopio óptico. Estos cromosomas presentan en sus brazos cortos una constricción secundaria que permite ver al extremo de los brazos dos prominencias esféricas, las cuales son denominadas satélites (Figura 1).

El rápido desarrollo de la citogenética condujo en un principio a la formulación de muchas nomenclaturas contradictorias y complicadas para los cromosomas en metafase, hasta que en 1950 se celebró una reunión en Denver, donde se propuso un Sistema Patrón Internacional de clasificación de

F I G U R A 1

ESQUEMA DE LA CLASIFICACION DE LOS CROMOSOMAS SEGUN LA POSICION DEL CENTROMERO



A: METACENTRICO B: SUBMETACENTRICO C: ACROCENTRICO

LAS FLECHAS MUESTRAN LA POSICION DE LOS CENTROMEROS

S: SATELITES.

los cromosomas que fué denominado cariotipo (Figura 2). -

Este sistema fué modificado mas tarde en la conferencia de Londres Inglaterra en 1963(5). La base de estas revisiones es que los 22 pares de cromosomas autosómicos -- deben disponerse en orden de tamaño decreciente, con una nueva distribución secundaria en los 7 grupos (A a G)-- que sugiere la morfología natural de los cromosomas (Figura 3).

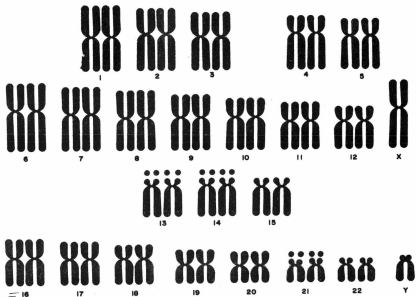
En 1971 se realizó en París, Francia, otra reunión internacional para una nueva estandarización de la clasificación de los cromosomas humanos (7), sobre la base de las nuevas técnicas de identificación para cromosomas como la de Arrighi (8), en la cual los cromosomas son observados con regiones de cromatina intensamente teñidas, denominadas bandas C. Otras técnicas de obtención de bandas son aquellas en las que las preparaciones son sometidas a la acción de enzimas proteolíticas, posteriormente teñidas con giemsa para producir a lo largo del cromosoma zonas - claras y oscuras, denominadas bandas G, y las bandas Q - producidas por la acción de sustancias fluorescentes como la mostaza de quinacrina o el naranja de acridina.

3.-ALTERACIONES EN NUMERO Y ESTRUCTURA DE LOS CROMOSOMAS.

Cuando ocurre un cambio en el número o en la estructura de los cromosomas, puede traer consigo modificaciones en las células y por consiguiente en el individuo, que van desde la normalidad aparente hasta el grado máximo -- que es la letalidad.

F I G U R A 2

ESQUEMA DE LOS CROMOSOMAS HUMANOS
SEGUN CLASIFICACION DE DENVER (1960)

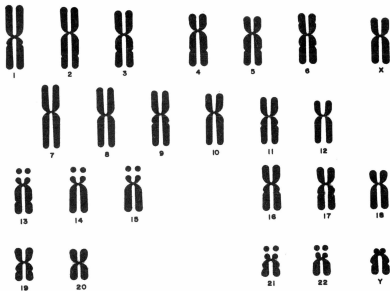


En cuanto al número cromosómico normal, se puede encontrar alterado ya sea por pérdida o por ganancia de cromosomas (aneuploidismo). Puede tener lugar en la meiosis, en la mitosis o en ambas. Hay falta de disyunción cuando un par de cromosomas homólogos no se separa en la anafase. En consecuencia, una de las células hijas (o uno de los gametos) recibe los dos cromosomas unidos, en tanto que la otra no recibe ninguno.

Este tipo de anomalías influye en el desarrollo normal de los individuos y produce los llamados síndromes genéticos, los que pueden presentar malformaciones bioquímicas y fisiológicas, así como retardo mental. Estas alteraciones pueden presentarse tanto en los autosomas como en los cromosomas sexuales. Entre los síndromes debidos a alteraciones de los autosomas se encuentran los siguientes: Síndrome de Down: hace un poco más de un siglo (1866) Down separó este trastorno de otras variantes clínicas de idiocia, y lo llamó mongolismo por el parecido de los enfermos con orientales. En 1959, Lejeune y sus colaboradores (9) aplicaron técnicas de cultivo de tejidos a 9 enfermos y demostraron que la variedad común del síndrome de Down se acompañaba de un cromosoma adicional en el grupo 21 -- (trisomía), denominada también trisomía G. Trisomía E: Patau y colaboradores (10) descubrieron, en 1960, la presencia de un cromosoma autosómico extra en el grupo D. Otro síndrome debido a un cromosoma autosómico extra es el descrito por Edwards y colaboradores (11) también en 1960, que --

F I G U R A 3

ESQUEMA DE LOS CROMOSOMAS HUMANOS
SEGUN LA CLASIFICACION DE LONDRES (1963)



nes pensaron que el cromosoma adicional era el número 17, pero más tarde se aclaró que se trataba del número 18. Los tres ejemplos anteriores tienen en común las siguientes características: la presencia de retardo mental profundo, malformaciones congénitas diversas y errores congénitos del metabolismo (4).

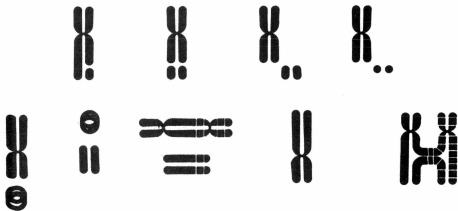
Entre las alteraciones numéricas de los cromosomas sexuales, se pueden mencionar: el síndrome de Klinefelter en individuos del sexo masculino, los que presentan un número modal de cromosomas de 47, con una composición de $47/XXY$ (12). Estos individuos presentan los órganos sexuales atrofiados y son estériles. En su desarrollo mental pueden ser personas con ligero retardo o ser normales. En los individuos del sexo femenino se ha encontrado la falta de un cromosoma X, teniendo estas personas sólo 45 cromosomas con su fórmula cromosómica $45/XO$ (13). Estas mujeres presentan alteraciones en los órganos sexuales y ligero retardo mental.

Además de estas alteraciones numéricas, se pueden presentar aberraciones estructurales que modifican la morfología de los cromosomas y que pueden afectar a uno o más cromosomas (Figura 4). Estos cambios estructurales sólo se pueden reconocer cuando afectan a un segmento importante de un cromosoma (14), y se pueden detectar al microscopio óptico. Entre ellos se encuentran los siguientes:

a) Lesión simple.- Se presenta cuando un brazo del cromosoma es lesionado, pero el fragmento no se separa ni -

F I G U R A 4

ESQUEMA DE ABERRACIONES CROMOSOMICAS ESTRUCTURALES.



se pierde la secuencia del cromosoma.

b) Lesión doble.- Se presenta la lesión en los dos brazos del cromosoma, de la misma manera que la anterior.

c) Fragmento acéntrico.- Se encuentra cuando hay la pérdida terminal de un brazo cromosómico, además de un cromosoma incompleto.

d) Pérdida intersticial.- Los fragmentos acéntricos se observan como pequeños corpúsculos esféricos, y un cromosoma está incompleto.

e) Anillo céntrico.- Se encuentran lesiones en ambos brazos cromosómicos; los extremos dañados se unen, quedando un anillo con un centrómero y produciéndose además un fragmento acéntrico.

f) Anillo acéntrico.- Se encuentra el rompimiento doble de un brazo cromosómico; los extremos de ese fragmento se unen formando un anillo y quedando, además, con un cromosoma incompleto.

g) Cromosoma dicéntrico.- Se produce por la unión de dos cromosomas que han perdido un fragmento y el brazo lesionado en sus extremos se une al correspondiente del otro cromosoma, quedando una sola estructura con dos centrómeros.

h) Inversión pericéntrica.- Se produce por rompimientos en ambos lados del centrómero, girando el cromosoma 180° y uniéndose de esta manera los fragmentos a los extremos de los brazos, los cuales adquieren una nueva forma.

1) Tri-radios o tetra-radios.- Se producen cuando se han lesionado tres o más cromosomas, los cuales se unen entre sí.

4.-ABERRACIONES CROMOSOMICAS PRODUCIDAS POR AGENTES FISICOS, QUIMICOS Y BIOLÓGICOS.

Los principales agentes físicos productores de aberraciones cromosómicas son las radiaciones. En 1957 Glass (15) reportó los efectos devastadores de las radiaciones sobre las células. Fliedner y colaboradores observaron las alteraciones cromosómicas en personas sometidas accidentalmente a radiación con mezcla de rayos gamma y neutrones. En otros estudios han encontrado cambios en los cromosomas de células en cultivo sometidas a la acción de rayos X, y demostrado que a mayor dosis de radiación, mayor cantidad de aberraciones cromosómicas (16, 17).

Entre los agentes químicos productores de alteraciones cromosómicas se han encontrado algunos antibióticos, como la estreptonigrina, la mitomicina C y la actinomicina D (18,19). También se ha demostrado que el ciclamato de sodio (aditivo de alimentos) es capaz de producir roturas cromosómicas tanto in vivo como in vitro. En 1970 (20) se publicó una revisión sobre los daños cromosómicos producidos por agentes químicos, entre los que se encuentran antibióticos, drogas que tienen acción sobre el sistema nervioso central, aditivos y preservativos de alimentos, contaminantes del aire y del agua, agentes alquilantes, alcoholes y solventes orgánicos, compuestos inorgánicos, in-

secticidas e inhibidores del crecimiento de plantas, etc.

Entre los agentes biológicos productores de aberraciones cromosómicas se tiene a los virus, que son los principales causantes de alteraciones celulares tanto in vivo como in vitro. En 1961 se demostró la presencia de alteraciones en las células de hamster chino infectadas con virus del herpes simple. Luego (en 1962), Nichols y su grupo reportaron que el virus del sarampión es capaz de causar daño cromosómico in vivo (21). Se han realizado estudios en una serie de pacientes con diversas enfermedades virales, encontrándose células con rompimientos cromosómicos y pulverización casi total de los cromosomas (22, 23). Nichols (24), ahora en 1969, reportó una revisión extensa acerca de las anomalías cromosómicas producidas por virus y los posibles mecanismos de esos cambios.

5.- DESNUTRICION. CONSIDERACIONES GENERALES.

Para entender la importancia del estudio de las aberraciones cromosómicas en la desnutrición calórico-proteica severa, a continuación se expone una breve revisión de esta enfermedad y de sus principales características (25).

Se entiende por desnutrición a la disminución en la ingesta de alimentos por debajo del mínimo necesario para conservar el equilibrio metabólico originando el conocido cuadro de la desnutrición general, que se acompaña de adelgazamiento y reducción del peso y de la capacidad física e intelectual, así como de los cambios metabólicos característicos del hambre y las alteraciones psicológicas (26).

Los aportes nutritivos recomendados por la mayor parte de las organizaciones nacionales e internacionales, se definen como las cantidades suficientes para cubrir -- las necesidades biológicas de las personas sanas de una población. Se han considerado nutrientes indispensables para la dieta del hombre los siguientes: proteínas, carbohidratos, grasas, vitaminas liposolubles (A, D, E, K), vitaminas hidrosolubles (B₁, B₆, B₁₂, biotina, colina, niacina) y algunos elementos minerales (calcio, cobre, flúor, yodo, hierro, etc.).

Esta enfermedad se presenta en todo el mundo, pero es más frecuente en los países subdesarrollados.

Entre las alteraciones clínicas que se presentan por la deficiencia calórico-proteica, tenemos desde las formas caracterizadas sólo por retraso del crecimiento hasta los cuadros extremos de kwashiorker y marasmo. El kwashiorker depende de una deficiencia de proteínas en proporción a las calorías. Puede observarse en niños cuyo ingreso calórico es adecuado, e incluso excesivo, y puede sobreañadirse a cierto grado de deficiencia de proteínas-calorías que origina la desaparición de tejido adiposo y masa corporal magra.

Sin embargo, cuando están limitadas por igual proteínas y calorías, el cuadro clínico que se desarrolla es el marasmo, caracterizado primeramente por falta de crecimiento e intensa atrofia tisular. Las características principales del kwashiorker son: edema, lesiones cutáneas pelagroides, -

cambios del pelo, apatía, diarrea, hígado graso y alteraciones intensas de orden bioquímico y fisiológico, ninguna de las cuales aparece en el marasmo clásico.

En términos generales, kwashiorkor y marasmo se presentan por los siguientes factores: edad del niño, edad al destete, tiempo de introducción de alimentos suplementarios a la leche materna, cantidad de calorías y concentración de proteínas en los alimentos, frecuencia y severidad de cuadros durante el destete. La desnutrición calórico-proteica se observa más frecuentemente en niños destetados a muy temprana edad y que tienen dietas pobres en proteínas y calorías, cuando ocurre una enfermedad gastrointestinal o cuando alguna enfermedad se acompaña de fiebres altas.

En los últimos años se ha dado mayor importancia a la desnutrición que es, además, causante de una elevada tasa de mortalidad principalmente infantil. Cravioto y colaboradores (27) mencionan que la mortalidad de los niños desnutridos en el mundo fué aproximadamente del 30% de los que recibieron atención médica durante el año de 1952, y que entre 1962 y 1964 la tasa de mortalidad fué menor del 5%. Esto indica que la mayoría de los niños que padecen desnutrición calórico-proteica severa sobreviven formando una población muy numerosa que está en desventaja en su desarrollo tanto físico como mental.

6.-IMPORTANCIA DE LAS ABERRACIONES CROMOSOMICAS.

Los posibles efectos genéticos de las aberraciones -

cromosómicas son solamente especulativos, pues la mayoría de los datos obtenidos no permiten precisar una relación directa entre aberraciones cromosómicas estructurales especiales y un determinado estado patológico ; además una serie de aberraciones tampoco permite predecir una enfermedad particular en el hombre e en otros animales, excepto en el caso del cromosoma Filadelfia. A pesar de las limitaciones anteriores, se han tratado de relacionar las aberraciones cromosómicas con: enfermedades neoplásicas, enfermedades autoinmunes, envejecimiento celular, desnutrición avanzada, etc.

A continuación se citan algunos estudios efectuados con el fin de establecer correlación entre las aberraciones cromosómicas y algunas enfermedades, como la desnutrición antes descrita.

André y Aschkenasy (26) han encontrado alteraciones cromosómicas en células mieloides de rata a las que se les inyectó etionina, aminoácido antagónico de la metionina, la cual interviene en la síntesis de proteínas y, -- posiblemente, también en la síntesis del ARN de transferencia y del ARN mensajero. Estos autores encontraron un incremento en las aberraciones cromosómicas del tipo de lesiones simples, rompimientos y fragmentos, proponiendo que la etionina puede interferir con la síntesis de nucleótidos e inhibiendo la acción de la ADN polimerasa, -- que bloquea la síntesis de una proteína específica de -- los cromosomas e que produce un déficit del ATP, necesi--

rie para la reparación de las anomalías del tipo de reemplazamientos cromosómicos.

Otros estudios recientes (29) han demostrado que ciertas anomalías en células de médula ósea precedentes de pacientes con anemia megaloblástica son causadas por deficiencia de vitamina B₁₂ y / o ácido fólico, compuestos que actúan como precursores durante la síntesis de ácidos nucleicos; esta deficiencia vitamínica no permite que se lleve a cabo la síntesis normal del ADN, y por consiguiente se producen aberraciones cromosómicas. Entre las aberraciones cromosómicas encontradas en este estudio se tienen lesiones simples, lesiones dobles, dicéntricas, formas tetra-radiadas e inclusive cromosomas pulverizados.

Se ha reportado (30) que la desnutrición calórico-proteica severa puede producir aberraciones cromosómicas en los linfocitos de niños gravemente desnutridos, y se ha sugerido que pudiera ser debido a una mayor susceptibilidad de las células del organismo desnutrido a los virus y a otros agentes capaces de producir dichas alteraciones.

En un estudio citogenético (31) realizado en niños con desnutrición proteico-calórica severa, se encontró que la incidencia de las anomalías estructurales cromosómicas fué significativamente más alta en los niños desnutridos que en un grupo control sano; el rango de aberraciones fué de 0 a 24 % con promedio de 7.2 % para el grupo, lo que dió una diferencia estadísticamente significativa a nivel de confianza p 0.01 con los individuos te

mados como testigos.

Sin embargo, Betancourt y colaboradores (32) estudiaron dos grupos de niños afectados con varicela, uno de ellos con estado nutricional satisfactorio, mientras que el otro grupo padecía desnutrición severa, y no encontraron diferencia significativa en la frecuencia con que se presentaron las aberraciones cromosómicas; tampoco hubo diferencia en los porcentajes promedios.

En otro estudio (33) sobre niños desnutridos y bien nutridos cuyas sangres fueron expuestas a distintas dosis de radiación ionizante, no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de aberraciones cromosómicas.

Thorburn y colaboradores (34) reportaron, en un estudio efectuado en 11 niños de Jamaica, aberraciones en los linfocitos en sólo tres de ellos, en porcentaje de cuatro para cada uno, sin encontrar ninguna diferencia con el grupo testigo. Estos autores concluyeron que la desnutrición "per se" puede no contribuir a la incidencia de anomalías cromosómicas, ya que ciertos factores como las radiaciones, agentes químicos y biológicos producen efectos anormales en los cromosomas.

Ahora bien, las investigaciones realizadas en animales de experimentación, como la de Sadasivan y Raguram (35), indican que la incidencia de anomalías cromosómicas fue mayor en las ratas alimentadas con una dieta baja en proteínas (proporcionada durante la preñez) comparada con otro grupo de ratas alimentadas con una dieta alta en pro-

teínas, aunque cabe decir que las aberraciones encontradas no fueron tan severas.

Freed y Schatz(36) han demostrado que, células de hamster chino expuestas " in vitro " a un medio deficiente en un aminoácido esencial, el ciclo celular se inhibe durante la fase S, proponiendo estos autores que la interrupción de la replicación del ADN produce aberraciones cromosómicas como resultado de la inhibición de la síntesis de proteínas. Estos autores demostraron claramente que la deficiencia específica de distintos aminoácidos -- produce aberraciones cromosómicas en las células, tales como rompimientos cromosómicos, cromatídicos, rearrreglos, endoreduplicación y pulverización.

Para entender mejor el significado de las aberraciones cromosómicas, se han propuesto las siguientes hipótesis (30) para explicar los mecanismos que las producen:

- 1.-Incorporación de nucleótidos análogos en el ADN .
- 2.-Puentes de unión con las moléculas del ADN por -- algunos agentes como la mitomicina C.
- 3.- Formación de radicales libres por la acción de -- radiaciones ionizantes.
- 4.-Falla en los mecanismos enzimáticos, como el del ATP, y en la síntesis de proteínas necesarias para que operen adecuadamente los mecanismos de reparación celular o de liberación de enzimas lisosomales

Con respecto a la desnutrición se plantean los posibles mecanismos siguientes:

1.- Que los factores mutagénicos producen con mayor facilidad aberraciones cromosómicas en un medio particularmente adecuado, como pueden ser las células de un organismo desnutrido.

2.- Que la frecuencia de alteraciones es igual a la espontánea pero los mecanismos de reparación no son suficientemente apropiados y eficientes, y esto permite la observación de un mayor número de aberraciones.

3.- Que la frecuencia aumentada de aberraciones cromosómicas en ratas desnutridas fuera debida a la deficiencia de un factor de tipo nutriente esencial. Tal parece que las aberraciones cromosómicas en individuos desnutridos no sean debidas sólo al grado de desnutrición, sino también a la calidad del nutriente como lo permiten suponer los trabajos citados.

II.-OBJETIVO.

Como se ha expuesto en los trabajos anteriores, las diferencias reportadas en los diversos estudios de los cromosomas en células de niños desnutridos e inclusive los trabajos de André y Aschkenasy (28) y los de Freed y Schatz (36) permiten plantear si las aberraciones en los niños desnutridos no sean debidas únicamente al grado de desnutrición sino también a la calidad de los nutrientes.

En el presente trabajo se pretende dilucidar si la deficiencia de aminoácidos esenciales como el -- triptofano y la metionina en una dieta baja en proteínas, como es el maíz suministrado a un grupo de ratas de laboratorio, produce un aumento en la frecuencia de aberraciones cromosómicas.

III.-METODOLOGIA.

EQUIPO.

Microscopio Zeiss Standard WL, binocular, con condensador y objetivos para contraste de fases.

Fotomicroscopio Zeiss WL.

Agitador eléctrico vortex (Rapid Mixed)

Centrífuga clínica

Reloj alarma

REACTIVOS.

Colcenida (Gibco), 2 mcg/ml

Solución hipotónica (KCl 0.057 M)

Medio F-10 (Gibco)

Acido Acético (Merck)

Metanol (Merck)

Eter etílico (Merck)

Agua destilada

Giensa (Harleco)

MATERIAL.

Porta-objetos estándar

Cubre-objetos de 24 X 50 mm

Vasos de precipitado de 100 ml

Probetas de 100 ml

Mechero bunsen

Rollos de fotografía " high contrast " Kodak.

Mezcla de vitaminas (Eaton Carosen)

Pipetas graduadas de 5 ml

Jeringas de 2.5 ml con aguja

Tubos de centrifuga

Vasos de Koplín

Pipetas pasteur

Mezcla de sales

Aceite vegetal

Purina

Maíz.

METODO.

Se utilizaron 42 ratas (*Ratus norvegicus*) nacidas el mismo día, las cuales se distribuyeron al azar en diferentes canadas y se mantuvieron con sus madres durante un período de lactancia de 21 días con el fin de obtener ratas bien nutridas. En el cuadro 1 se muestra la distribución de las ratas en 5 canadas durante el período de lactancia y el peso aproximado de cada rata por canada. Después de este período se alimentaron con una dieta deficiente en triptofano y metionina (37), la cual contiene proteínas, mezcla de vitaminas, mezcla de sales (38) y aceite vegetal (cuadro 2). La parte proteica está constituida por el maíz. El tipo de maíz fué el utilizado para la masa de tortillas, el cual se adquirió en grano y se molió para obtenerlo en polvo. La mezcla de vitaminas que se empleó fué la preparada por Eaton Laboratories. La distribución de las canadas después de la lactancia (cuadro 3) se efectuó formando cuatro grupos con dos tipos de dieta, una a base de Purina Chow (un grupo recibió Purina chow ad-libitum y el otro solamente la mitad de lo que consumía el primero) y la otra a base de maíz (ad-libitum un grupo y la mitad de lo que consumía éste, el otro) . Se les proporcionó esta dieta durante el tiempo necesario para que alcanzaran un 50% de diferencia en peso entre las ratas bien nutridas y las desnutridas. Durante este período se llevó control del peso, cantidad de alimento consumido por día e incremento de peso por día. Cuando alcanzaron la

diferencia indicada se procedió a realizar los estudios cromosómicos, según la técnica de Tjio y Whang (39): las ratas fueron sometidas a una inyección intraperitoneal (1 ml por 100 g de peso) de colchicina con 2 mcg/ml desde una hora antes de la cosecha (obtención de linfocitos). Luego anestesiadas con éter etílico y posteriormente sacrificadas, obteniéndose la médula ósea del fémur en la siguiente forma: se corta piel y músculo, se disecciona el fémur y se corta la cabeza de éste. A través de la diáfisis se pasan 5 ml del medio F-10 a temperatura de 37°C y se deposita la médula en un tubo de centrifuga de 15 ml. Se resuspende el botón celular con pipeta Pasteur y luego con agitador eléctrico tipo vortex.

Mientras se obtienen las siguientes médulas óseas, las ya extraídas se guardan en la estufa a temperatura de 37°C 10 min.

Luego se centrifugan los tubos a 1000 r.p.m. durante 10 min, se desecha el sobrenadante y se agregan 6 ml de solución hipotónica (KCl 0.057 M) a temperatura de 37°C; se resuspende con pipeta Pasteur y luego con agitador eléctrico y se deja incubar 20 min. a 37°C. Posteriormente se vuelve a centrifugar 10 min. a 1000 r.p.m., se decanta la mitad del sobrenadante y el sedimento celular se resuspende hasta aforar a un volumen de 4 ml con fijador fresco (1 parte de ácido acético por tres de metanol). Se agita con pipeta Pasteur y se vuelve a centrifugar 10 min. a 1000 r.p.m.; se decanta todo el sobrena-

dante y se agregan 4 ml de fijador. Se vuelve a centrifugar y a decantar todo el sobrenadante.

Estos cambios de fijador se repiten 3 o 4 veces, - alternando con centrifugaciones, hasta obtener limpio - el botón leucocitario, con el cual finalmente se hace - una suspensión celular con 0.5 ml de fijador. Con pipeta

Pasteur se toma un poco de esta suspensión y se hacen las preparaciones dejando caer 4 a 6 gotas de la misma sobre un portaobjetos limpio, desengrasado y previamente colocado en agua fría. Se pone la laminilla al calor de la flama para fijar las células al portaobjetos. Luego se efectúa una observación microscópica preliminar, para descartar preparaciones que no muestren suficientes mitosis. Las preparaciones satisfactorias se tiñen de la siguiente manera: en un vaso koplín, se preparan 35 ml de agua con 4 ml de Giemsa, enseguida se introducen las laminillas y se dejan tiñendo durante 20 min. Las laminillas se lavan con agua corriente, se secan al aire o se dejan escurrir, y una vez secas se les coloca un cubreobjetos. Las preparaciones de los cuatro grupos de ratas se distribuyeron al azar por medio de números aleatorios y se revisaron 50 mitosis de cada caso como mínimo.

La revisión de las laminillas se hizo en un microscopio Zeiss con objetivos de inmersión de 100X y oculares de 10 X, contándose el número de cromosomas de cada mitosis con el fin de poder analizar la morfología y el número cromosómico. Se tomaron fotografías de mitosis

en las cuales se observaban los cromosomas bien esparcidos, con una buena morfología y con alteraciones cromosómicas.

Las preparaciones de aberraciones de los 4 grupos experimentales se compararon estadísticamente usando -- la prueba de X^2 para proporciones (40), con la fórmula siguiente:

$$X^2 = \frac{1}{Pq} \left(n_1 (P_1 - P)^2 + n_2 (P_2 - P)^2 \right)$$

P = Proporción Total

q = 1 - P

n_1 = Muestra 1

n_2 = Muestra 2

P_1 = Proporción 1

P_2 = Proporción 2

IV.-RESULTADOS.

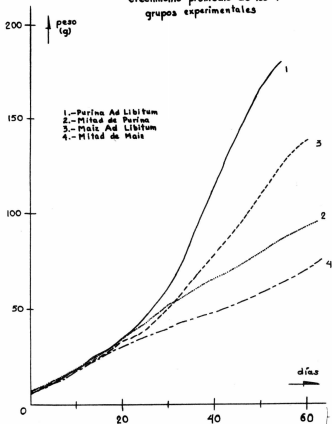
Se utilizaron 6 casadas con un total de 42 ratas - cuyos pesos al nacer fluctuaron entre 6.5 y 7.5 g (Tabla 1). Los pesos de las ratas al finalizar este período se encuentran en el cuadro 4. Los grupos de animales desnutridos recibieron media dieta hasta que se alcanzó una diferencia de 50 % en el peso en relación a los grupos bien nutridos, lo cual ocurrió aproximadamente a los 40 días a partir del destete. En los grupos alimentados con purina la diferencia en peso fué del 48.4 %, y en los alimentados con maíz, de 53.1% .

En la gráfica 1 se puede observar la evolución de los pesos en los cuatro grupos experimentales. Se consideraron severamente desnutridos los dos grupos de animales que ingirieron la mitad del alimento requerido, al encontrarse alrededor del 50 % de peso respecto a los bien alimentados.

En el cuadro 5 se observa el incremento de los promedios de peso para cada grupo desde el nacimiento hasta el día del sacrificio. En el cuadro 6 se muestran los pesos alcanzados cuando las ratas fueron sacrificadas, es decir, cuando se alcanzaron las condiciones de peso antes indicadas.

La diferencia en el número de ratas que nacieron y las que se sacrificaron se debe a que en el grupo de purina ad-libitum murió una rata al tercer día del destete, y en el grupo de mitad de purina, otra al siguiente día del destete.

Gráfica 1
Crecimiento promedio de los 4
grupos experimentales



Se hizo el análisis de varianza de los pesos entre los 4 grupos experimentales, el cual indicó que había una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de ratas bien nutridas y ratas desnutridas.

Después del sacrificio se hizo el análisis de los cromosomas de 50 mitosis por rata, cuyos resultados se resumen en los cuadros 7, 8, 9, y 10. En ellas se puede observar que el total de aberraciones cromosómicas para el grupo de purina ad-libitum es de 8 en 450 mitosis, con una proporción promedio de aberraciones de 0.018, variando entre 0.00 y 0.04 localizadas las 8 aberraciones en 5 de los 9 animales. En el grupo de mitad de purina se analizaron 450 mitosis, con 11 aberraciones presentes en 6 de los 9 animales para una proporción total promedio de 0.024, siendo la máxima de 0.1. En el grupo que se alimentó con maíz ad-libitum fueron analizadas 550 mitosis, con 7 aberraciones y una proporción total promedio para este grupo de 0.015; hubo 7 animales sin aberraciones en sus cromosomas y 4 que las presentaron en una proporción máxima de 0.08. Por último, en el grupo que recibió la mitad de maíz, se encontraron 10 aberraciones en 550 mitosis revisadas para una proporción total promedio de 0.018 en 11 animales, de los cuales 5 no presentaron aberraciones, y 6 sí las presentaron con una máxima proporción de 0.08.

Los tipos de aberraciones cromosómicas presentes fueron en la mayoría lesiones simples, pues sólo hubo -

tres lesiones dobles en el grupo de purina ad-libitum y una en el de mitad de purina, sin que se encontrara ningún otro tipo de ellas.

Para cuantificar la diferencia entre la proporción de aberraciones presentes en los grupos de ratas bien nutridas y desnutridas, se realizó la prueba de χ^2 para proporciones (40) haciendo las siguientes comparaciones:

Maíz ad-libitum vs. mitad de maíz

Purina ad-libitum vs. mitad de purina

Purina ad-libitum vs. maíz ad-libitum

Mitad de maíz vs. mitad de purina

Mitad de purina vs. maíz ad-libitum

Purina ad-libitum vs. mitad de maíz

En ninguna de las seis comparaciones se observó una diferencia estadísticamente significativa:

$\chi^2 = \text{Prop.} = 0.53$; $gl = 1$; $p > 0.05$

$\chi^2 = \text{Prop.} = 0.48$; $gl = 1$; $p > 0.05$

$\chi^2 = \text{Prop.} = 0.42$; $gl = 1$; $p > 0.05$

$\chi^2 = \text{Prop.} = 0.47$; $gl = 1$; $p > 0.05$

$\chi^2 = \text{Prop.} = 1.92$; $gl = 1$; $p > 0.05$

$\chi^2 = \text{Prop.} = 0.002$; $gl = 1$; $p > 0.05$

Por la posibilidad de que hubiera diferencias entre los dos sexos de los diferentes grupos estudiados, se hizo la prueba de χ^2 para proporciones, encontrándose que al comparar el sexo masculino contra el femenino en el grupo de purina ad-libitum, no se apreció diferencia estadísticamente significativa entre ellos ($\chi^2 \text{ Prop.} = 0.102$

gl = 1 ; $p > 0.05$). La misma comparación en el grupo de mitad de purina dió una X^2 Prop. = 0.005; gl = 1 ; $p > 0.05$, con el mismo resultado que el anterior. En las ratas con dieta de maíz ad-libitum no se encontró diferencia entre entre los sexos (X^2 Prop. = 2.77. ; gl = 1 ; $p > 0.05$) y tampoco hubo diferencia entre las ratas que recibieron media dieta de maíz, teniendo una X^2 Prop. = 0.961 ; gl = 1 co. una diferencia de $p > 0.05$.

En los cuadros 11 y 12 se resumen los resultados sobre la distribución de las aberraciones cromosómicas presentes, por sexo, en los grupos experimentales. De los animales a dieta de purina se puede apreciar que, cuando ésta fué ingerida ad-libitum, 3 de las 5 hembras presentaron aberraciones y de los 4 machos 2 las presentaron. Cuando la purina fué administrada a media dieta, 4 hembras -- presentaron aberraciones, mientras que sólo un macho las presentó. En el grupo de maíz ad-libitum, 3 de las 6 hembras presentaron aberraciones, y de los machos solamente uno. En el grupo de mitad de maíz, 2 de las 5 hembras presentaron aberraciones y 4 de los 6 machos también las -- presentaron.

Se hizo una comparación de la proporción de aberraciones entre los individuos del mismo sexo pero con dietas diferentes, encontrándose que ninguna de todas las comparaciones tuvieron diferencia estadísticamente significativa. Los resultados fueron los siguientes : machos con dieta de maíz ad-libitum en relación a los animales

del mismo sexo con dieta de mitad de maíz ; χ^2 Prop. = 3.47; $gl = 1$; $p > 0.05$. Para las mismas dietas, los animales del sexo femenino; $\chi^2 =$ Prop. 0.586 ; $gl = 1$ $p > 0.05$ y para los animales machos con la dieta de mitad de purina contra los machos con maíz ad-libitum ; $\chi^2 = 3.83$; $gl = 1$; $p > 0.05$.

Por la posibilidad de encontrar diferencia significativa entre la proporción de animales de un mismo sexo que presentó aberraciones en sus cromosomas y la proporción de los que no las presentaron, independientemente de la dieta ingerida, se hizo una prueba de χ^2 que indicó no existir ninguna diferencia significativa ($\chi^2 = 1.5$; $gl = 1$; $p > 0.05$).

En cuanto a la relación de aprovechamiento que pudiera existir entre las ratas bien nutridas con diferente dieta, se analizó la relación que existe entre el aumento de peso y las proteínas consumidas durante 28 días (PER). Los valores obtenidos se anotan en el cuadro 13.

V.-DISCUSION.

Como se puede observar en la gráfica 1, el aumento de peso de las ratas durante el período de lactancia de 21 días fué muy semejante; además, se puede observar -- claramente que las dos dietas administradas en baja cantidad produjeron desnutrición. Una dieta que se ingiere en cantidad suficiente pero deficiente en uno o más aminoácidos (como es el caso de las ratas alimentadas con maíz ad-libitum) aunque no produce animales desnutridos, el peso de éstos se encuentra por debajo de los que recibieron una dieta completa en cantidad y calidad; aún más bajos en cuanto a grado de desnutrición estarán los animales que a una calidad deficiente se le suma la cantidad insuficiente de nutrientes.

Como se observa en el cuadro 7, el peso de los animales en los grupos que ingirieron la mitad del alimento requerido para un desarrollo normal llegó apenas alrededor del 50% del peso que en los otros grupos, lo cual es suficiente para considerar a los primeros como severamente desnutridos.

En cuanto a la obtención de preparaciones de cromosomas a partir de células de médula ósea, tiene la ventaja sobre el cultivo de linfocitos de sangre periférica de que la cantidad de células en mitosis es siempre suficiente para su análisis. Así mismo las alteraciones en las células de la médula ósea indican la cantidad y el tipo de daño que ha recibido el organismo sin posibles

alteraciones debidas al cultivo.

Contrariamente a lo esperado, en el presente estudio la diferencia estadística en la frecuencia de aberraciones cromosómicas no fué significativa entre los 4 grupos experimentales, ya que la frecuencia de aberraciones en los cromosomas de los linfocitos de médula ósea fué similar en los grupos de ratas desnutridas y en los de ratas bien nutridas. Semejante también fué el tipo de ellas, habiéndose encontrado en los cuatro grupos experimentales sólo lesiones simples y lesiones dobles.

Al buscar si alguno de los dos sexos presentaba mayor frecuencia de aberraciones cromosómicas, se observó que no hubo diferencias en ningún caso.

El trabajo de Freed y Schatz (36) establece una clara diferencia en la frecuencia de aberraciones entre los cultivos de células en presencia de todos los aminoácidos esenciales y los sistemas que fueron privados de cada uno de ellos. El grupo control presentó principalmente lesiones dobles y fragmentos, mientras que el grupo experimental presentó una gran cantidad de aberraciones. Los tipos de ellas fueron cromosomas en anillo, cromosomas dicéntricos, fragmentos múltiples y rearrreglos, además de los presentes en el grupo control.

Las razones para explicar las diferencias entre el presente trabajo y el de Freed y Schatz pudiera ser : --- primero, éste último fué realizado en un sistema " in vitro " mientras que el presente fué " in vivo ", y segundo,

en este trabajo la dieta administrada a base de maíz -- fué deficiente en triptofano y en metionina, ya que el maíz en grano o harina contiene:

Lisina	2.50 mg%	Leucina	19.60 mg%
Isoleucina	3.68 "	Triptofano	0.01 "
Treonina	4.70 "	Metionina	1.90 "
Valina	5.40 "	Fenilalanina	4.40 "

Una dieta de "buena calidad" para el tipo de animales utilizados en nuestro estudio debe contener por lo menos 2 mg % de triptofano, 2.2 mg % de lisina y 2.2 mg % de metionina (38). Por lo tanto, las ratas del grupo -- que recibió media dieta de maíz desarrollaron una desnutrición con deficiencia de 2 aminoácidos. Finalmente se -- puede decir que bajo las condiciones de este experimento no se pudo probar que las aberraciones cromosómicas reportadas en organismos desnutridos sean debidas a la deficiencia específica de los aminoácidos esenciales triptofano y metionina. Y al no encontrar diferencias significativas en la proporción de aberraciones cromosómicas entre las ratas desnutridas y su grupo control, tampoco se puede afirmar que la desnutrición severa es un factor causal " per se " del aumento de frecuencia de aberraciones cromosómicas.

Se debe mencionar, como última posibilidad para explicar las diferencias encontradas en los trabajos mencionados, la susceptibilidad propia de cada individuo a los diversos agentes que se sabe pueden producir aberraciones cromosómicas.

Con respecto a la relación del aprovechamiento de la proteína en las ratas bien nutridas se encontró que las alimentadas con maíz ad libitum utilizaron más proteína para su crecimiento que las ratas alimentadas con purina ad libitum.

Debido a que no se efectuó un análisis cuantitativo de proteína al maíz utilizado para la dieta, éstos resultados tienen un cierto grado de incertidumbre, ya que el contenido de proteínas del maíz fué calculado en base a datos bibliográficos(41).

VI.-CONCLUSIONES.

1.-Debido a que no se encontraron diferencias significativas estadísticamente en la proporción de aberraciones cromosómicas en los casos del presente estudio, se puede decir que la desnutrición severa no se acompaña necesariamente de una mayor frecuencia de esas aberraciones en las células de médula ósea de rata.

2.-No se debe descartar y requiere aún de mayor investigación, la posibilidad de que los organismos desnutridos sean más susceptibles a la influencia de agentes externos. Hay evidencias de que cada individuo tiene una susceptibilidad propia para responder a los agentes productores de aberraciones cromosómicas.

3.- Según los resultados obtenidos en diversos estudios, se podría pensar que, en los individuos que presentaron diferencias significativas en la proporción de aberraciones, tales diferencias pudieran explicarse no sólo por la desnutrición, sino por un conjunto de factores como: edad, infecciones de tipo viral, agentes físicos como la radiación diagnóstica, agentes químicos como los antibióticos, etc.

4.-Se puede afirmar que los agentes productores de aberraciones son variables en la respuesta que producen en un estudio " in vitro " o en un estudio " in vivo ".

5.- Debido a la diversidad de resultados encontrados en éste y en otros trabajos, no es posible aún relacionar directamente las aberraciones cromosómicas a un-

determinado estado patológico, incluyendo la desnutri--
ción. Por lo que es necesario efectuar más estudios --
exhaustivos.



En las fotografías se muestran los cromosomas de rata obtenidos de médula ósea. En la fotografía superior los cromosomas presentan una morfología normal. En la fotografía inferior se observa una lesión simple en el cromosoma señalado.



C U A D R O 1

DISTRIBUCION DE LAS CAMADAS

CAMADA	Nº DE RATAS	PESO PROMEDIO EN GRAMOS
1	7	6.8
2	7	6.6
3	7	7.0
4	7	7.1
5	6	6.5
6	8	7.5

C U A D R O 2

D I E T A S

	MAIZ		PURINA	
MAIZ	783.45g	PROTEINAS	23.0 %	
ACEITE	100.00ml	ACEITE	4.5 %	
MEZCLA DE SALES	16.55g	VITAMINAS Y		
MEZCLA DE VITAMINAS	30.00g	MINERALES	8.6 %	

MEZCLA DE VITAMINAS

VITAMINA A	500,000 UI
VITAMINA D ₃	50,000 UI
VITAMINA E	500 UI
VITAMINA B ₁	75 mg
VITAMINA B ₂	200 mg
VITAMINA B ₆	175 mg
VITAMINA B ₁₂	500 mcg
NIACINAMIDA	1200 mg
PANTOTENATO DE	675 mg
CALCIO	
VITAMINA K	200 mg
EXCIPIENTE	100 mg

C U A D R O 2

CONTINUACION

MEZCLA DE SALES MINERALES

PERMANGANATO DE POTASIO	50.00 mg
CLORURO FERRICO	50.00 mg
CLORURO CUPRICO	5.00 mg
CLORURO DE POTASIO	445.00 mg
IODURO DE POTASIO	0.60 mg
POSFATO MONOBASICO DE POTASIO	4504.00 mg
CARBONATO DE CALCIO	6000.00 mg
OXIDO DE ZINC	12.00 mg
FLUORURO DE SODIO	0.40 mg
MOLIBDATO DE SODIO	0.40 mg
SULFATO DE SODIO	300.00 mg
POSFATO MONOBASICO DE SODIO	495.20 mg
ACETATO DE MAGNESIO	500.00 mg
TARTRATO DE SODIO	4204.36 mg
TOTAL	16557.40 mg

C U A D R O 3

DISTRIBUCION DE LAS CAMADAS DESPUES DE LA LACTANCIA

GRUPO	I	II	III	IV
DIETA	PURINA	PURINA	MAIZ	MAIZ
CANTIDAD	AD LIBITUM	MITAD	AD LIBITUM	MITAD
Nº DE RATAS	10	10	11	11

C U A D R O 4

PESOS DE LAS RATAS AL FINALIZAR EL PERIODO DE LACTANCIA

RATA No	PESO EN GRAMOS	RATA No	PESO EN GRAMOS
1	35.0	22	34.5
2	36.0	23	36.0
3	44.0	24	33.5
4	31.5	25	41.5
5	35.5	26	34.0
6	36.0	27	41.0
7	35.0	28	37.5
8	33.5	29	32.0
9	35.0	30	31.0
10	31.5	31	30.0
11	33.5	32	40.5
12	33.5	33	30.0
13	40.0	34	30.0
14	35.0	35	31.0
15	32.0	36	31.0
16	38.0	37	31.5
17	32.0	38	30.0
18	30.5	39	32.5
19	39.0	40	30.5
20	30.0	41	31.0
21	34.0	42	32.5

C U A D R O 5

INCREMENTO DE LOS PROMEDIOS DE PESO PARA CADA GRUPO
DESDE EL NACIMIENTO HASTA EL DIA DEL SACRIFICIO

PURINA AD LIBITUM		MITAD DE PURINA	
DIA	PESO	DIA	PESO
20	19.93	20	19.07
27	37.21	27	34.35
34	71.35	34	55.20
43	123.35	43	54.20
50	146.35	50	68.56
54	154.16	60	76.99
		63	80.45
MAIZ AD LIBITUM		MITAD MAIZ	
DIA	PESO	DIA	PESO
20	18.67	20	19.46
27	28.45	27	21.56
34	48.06	34	31.72
43	72.89	43	47.00
50	94.76	50	54.34
60	124.26	60	69.95

* PESO EN GRAMOS

C U A D R O 6

PESOS DE LAS RATAS EL DIA DEL SACRIFICIO EN GRAMOS

DIETA	PURINA AD LIBITUM	PURINA MITAD	MAIZ AD LIBITUM	MAIZ MITAD
RATA No				
1	155	99	150	72
2	185	98	120	78
3	190	100	128	72
4	160	98	145	80
5	175	90	175	75
6	180	90	120	71
7	178	90	145	71
8	170	87	115	70
9	180	88	164	79
10	MURIO	MURIO	108	55
11			119	55

C U A D R O 7

RESUMEN DEL ANALISIS DE LOS CROMOSOMAS EN UN GRUPO DE RATAS
 CON UNA DIETA DE " PURINA CHOW " AD LIBITUM

RATA No	# MITOSIS	LESION SIMPLE	LESION DOBLE	TOTAL	PROPORCION DE ABERRACIONES
1	50	1	0	1	0.02
2	50	0	0	0	0
3	50	1	1	2	0.04
4	50	0	0	0	0
5	50	0	0	0	0
6	50	1	0	1	0.02
7	50	2	0	2	0.04
8	50	0	2	2	0.04
9	50	0	0	0	0
TOTAL	450	5	3	8	0.018

C U A D R O 8

RESUMEN DEL ANALISIS DE LOS CROMOSOMAS EN UN GRUPO DE RATAS
 CON UNA DIETA DE MITAD PURINA "CHOW"

RATA No	# MITOSIS	LESION SIMPLE	LESION DOBLE	TOTAL	PROPORCION DE ABERRACIONES
1	50	0	1	1	0.02
2	50	5	0	5	0.10
3	50	0	0	0	0
4	50	1	0	1	0.02
5	50	1	0	1	0.02
6	50	1	0	1	0.02
7	50	2	0	2	0.04
8	50	0	0	0	0
9	50	0	0	0	0
TOTAL	450	10	1	11	0.024

C U A D R O 9

RESUMEN DEL ANALISIS DE LOS CROMOSOMAS EN UN GRUPO DE RATAS
 CON UNA DIETA DE MAIZ AD LIBITUM.

RATA No	# MITOSIS	LESION SIMPLE	LESION DOBLE	TOTAL	PROPORCION DE ABERRACIONES
1	50	0	0	0	0
2	50	0	0	0	0
3	50	4	0	4	0.08
4	50	0	0	0	0
5	50	0	0	0	0
6	50	1	0	1	0.02
7	50	0	0	0	0
8	50	1	0	1	0.02
9	50	0	0	0	0
10	50	1	0	1	0.02
11	50	0	0	0	0
TOTAL	550	7	0	7	0.015

C U A D R O 10

RESUMEN DEL ANALISIS DE LOS CROMOSOMAS EN UN GRUPO DE RATAS
 CON UNA DIETA DE MITAD MAIZ.

RATA No	# MITOSIS	LESION SIMPLE	LESION DOBLE	TOTAL	PROPORCION DE ABERRACIONES.
1	50	0	0	0	0
2	50	1	0	1	0.02
3	50	1	0	1	0.02
4	50	0	0	0	0
5	50	0	0	0	0
6	50	1	0	1	0.02
7	50	1	0	1	0.02
8	50	4	0	4	0.08
9	50	0	0	0	0
10	50	2	0	2	0.04
11	50	0	0	0	0
TOTAL	550	10	0	10	0.018

C U A D R O 11

COMPARACION DE LAS ABERRACIONES CROMOSOMICAS POR SEXO

PURINA AD LIBITUM "CHOW"				MITAD PURINA CHOW					
RATA	No	SEXO	LESION SIMPLE	LESION DOBLE	RATA	No	SEXO	LESION SIMPLE	LESION DOBLE
	1	F	0	0	1	F		1	0
	5	F	0	0	4	F		1	0
	6	F	1	0	5	F		1	0
	7	F	1	0	6	F		2	0
	9	F	2	0	7	F		0	1
Total	<u>5</u>		<u>4</u>	<u>0</u>	<u>5</u>			<u>5</u>	<u>1</u>
	2	M	0	0	2	M		0	0
	3	M	1	1	3	M		5	0
	4	M	0	2	8	M		0	0
	8	M	0	0	9	M		0	0
Total	<u>4</u>		<u>1</u>	<u>3</u>	<u>4</u>			<u>5</u>	<u>0</u>

CUADRO 12

COMPARACION DE LAS ABERRACIONES CROMOSOMICAS POR SEXO

MAIZ AD LIBITUM				MITAD MAIZ					
RATA	Nº	SEXO	LESION SIMPLE	LESION DOBLE	RATA	Nº	SEXO	LESION SIMPLE	LESION DOBLE
	3	F	4	0	5	F	0	0	
	7	F	0	0	6	F	1	0	
	8	F	0	0	9	F	0	0	
	9	F	1	0	10	F	2	0	
	10	F	1	0	11	F	0	0	
	11	F	0	0					
Total	<u>6</u>		<u>6</u>	<u>0</u>	<u>5</u>		<u>3</u>	<u>0</u>	
	1	M	0	0	1	M	0	0	
	2	M	0	0	3	M	1	0	
	4	M	1	0	2	M	1	0	
	5	M	0	0	4	M	0	0	
	6	M	0	0	7	M	1	0	
					8	M	4	0	
Total	<u>5</u>		<u>1</u>	<u>0</u>	<u>6</u>		<u>7</u>	<u>0</u>	

C U A D R O 13

MAIZ AD LIBITUM		PURINA AD LIBITUM	
RATA No.	PER	RATA No.	PER
1	1.34	1	0.65
2	1.35	2	0.86
3	1.66	3	0.85
4	1.31	4	0.71
5	1.18	5	0.82
6	1.02	6	0.83
7	1.55	7	0.90
8	1.25	8	0.84
9	1.51	9	0.83
10	1.44		
11	1.54		

BIBLIOGRAFIA.

- 1.-Tjio, J.H., y Levan, A.: The chromosome number of man. *Hereditas* 42 : 1, 1956.
- 2.-Arakaki, D.T. y Sparks, R.S.: Microtechnic for culturing leucocytes from whole blood. *Cytogenetics* 2 : 57, 1963.
- 3.-Moorhead, P.S., Nowell, P.D., Melman, W.J., Battips, D.M., y Hungerford, D.A.: Chromosomes preparation of leucocytes cultures from human peripheral -- blood. *Exptl. Cell Res.* 20 : 630, 1960.
- 4.-Lynch, Raphael, Mellor, Spare: Métodos de laboratorio - Pag. 1374. Editorial Interamericana S.A.C.V. E.U.A. 1972.
- 5.-Watson, J.D.: Molecular Biology of the Gene. Pág. 33 Ed. W.A. Benjamín, INC., Menlo Park, California.
- 6.-The London Conference on the Normal Human Caryotype. *Ann. Hum. Genet.* 27 : 295, 1964.
- 7.-Paris Conference : Standardization in Human Cytogenetics. *Birth Defects* 7 : 1, 1972.
- 8.-Arrighi, F.E., y Shu, T.C.: Localization of heterocromatin in human chromosomes. *Cytogenetics* 10 : 81, 1971.
- 9.-Lejeune, J., Gautier, M., y Turpin, R.: Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 248 : 1721, 1959.
- 10.-Patau, K., Smith, D.W., Therman, E., Inhorn, S.L., y Wagner, H.P.: Multiple congenital anomaly caused by -

- an extra autosome. *Lancet* 1 : 790, 1960.
- 11.-Edwards, J.H., y Harnden, D.G., Cameron, A.H., Grosse, V.M., y Wolff, G.H.: A new trisomic syndrome. *Lancet* -- 1 : 1787, 1960.
- 12.-Jacobs, P.A., Strong, J.A.: A case of human intersexuality having a posible XXY sex determining mechanism. *Nature* 183 : 302, 1959.
- 13.-Ford, C.E., Jones, K.W., Polani, P.E., de Almeida, J.C., y Briggs, J.H.: A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* 1 : 711, 1959.
- 14.-Betancourt, R.M.: Aberraciones cromosómicas en desnutrición calórico-proteica severa. Tesis presentada para optar al grado de Doctor en Ciencias (Biología). U.N.A.M. 1974.
- 15.-Glass, B.: The genetic hazards of nuclear radiations. - *Science* 126 : 241, 1957.
- 16.-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, 1972.
- 17.-Bloom, A.D., y Tjio, J.H.: In vivo effects of diagnostic X radiation on human chromosomes. *New Eng. J. Med.* 270 : 1341, 1964.
- 18.-Cohen, M.M.: The specificity of streptonigrin activity on human chromosomes in cultures. *Cytogenetics* 2 : 271, 1953.

- 19.-Choen,M.M., y Shaw,M.W.: Effects of mitomicin C on human chromosomes.J.Cell.Biol. 23 : 385,1964.
- 20.-Shaw,M.W.: Human chromosome damage by chemical agents. Ann.Rev.Med. 21 : 409, 1970.
- 21.-Nichols,W.W.,Levan,A.,Hall,B.,y Ostergren,G.: Measles associated chromosome breakage.Preliminary communication.Hereditas 48 : 367, 1962.
- 22.-Aula,P.:Chromosome breaks in leucocytes of chickenpox patients. Hereditas 49 : 451, 1963.
- 23.-Harnden,E.G.:Cytogenetics studies on patients with virus infections and subjects vaccinated --- against yellow fever.Amer.J.Hum.Genet.15 : 204, 1964.
- 24.-Nichols,W.W.: Interactions between virus and chromosomes,Handbook of Molecular Cytology, pag.-739.North Holland Pub. C.,Amsterdam,London, 1969.
- 25.-Beeson,P.B., y McDermott,W : Tratado de Medicina Interna,pág. 1487.Ed. Interamericana,México , 1972.
- 26.-Vaughan C.V., McKay,J.R.,Nelson,E.W.:Textbook of Pediatrics.pág 183.Ed.W.B. Saunders Company.--Philadelphia.
- 27.-Cravioto,J.,De Licardis,E.R.,y Birch,H.G.: Nutrition growth and neurointegrative development, and experimental and ecologic study.Pediatrics - 38 : 319, 1966.

- 28.-André, F., Aschkenasy, A.: Altérations chromosomiques - dans les cellules myéloïdes de la moelle --- osseuse chez le rat intoxiqué par l'ethionine. Comptes rendus des séances de la Soc. Biol. Paris 165 : 523, 1971.
- 29.-Sánchez, F.S.: Aberraciones específicas en cromosomas humanos por deficiencia de vitamina B₁₂ y/o ácido fólico. Tesis Profesional, Fac. -- Cienc. U.N.A.M., 1974.
- 30.-Arrendares, S., Salananza, F. y Freck, S.: Chromosome abnormalities in severe protein-calorie --- malnutrition. Nature 232 : 271, 1971.
- 31.-Khouri, F.F. y Mc Laren, D.S.: Cytogenetic studies in protein-calorie malnutrition. Am.J.Hum.Genet. 25, 465, 1973.
- 32.-Betancourt, M., De la Roca, J.M., Saenz, M.E., Diaz, R. y Cravioto, J.: Alteraciones cromosómicas en -- niños con varicela y desnutrición avanzada. Bol.Med.Hosp.Infant.México 29 : 267, 1972.
- 33.-Betancourt, M., De la Roca, J.M., Cravioto, J., Tovar, V.: Efectos de radiación ionizante sobre el cul --- tivo de linfocitos de niños desnutridos, Bol. Med.Hosp. Infant. México 30 : 899, 1973.
- 34.-Thorburn, M.J., Hutchinson, S., Alleyne, y Khouri, F.P.: National Institute of Nutrition, Indian --- Council of Medical Research, Tarnaka, India. Lancet 1 : 591, 1972.

- 35.-Sadasivan,G.,Raghuran,T.C.: Chromosomal aberrations in malnutrition.Lancet 2 : 574, 1973.
- 36.-Freed,J.J.y Schatz,S.A.: Chromosome aberrations in cultured cells deprived of single essential aminoacids.Experimental Cell Research 55 : 393, 1969.
- 37.-Hernández,M.,Chávez,A. y Bourges,H.: Valor nutritivo de los alimentos mexicanos.Tabla de uso práctico.Publicaciones de la División de Nutrición.Instituto Nacional de Nutrición.México, 1974.
- 38.-Coates,M.E.,O'donohue,P.N.,Payne,P.R.y Ward, R.J.: Dietary standards for laboratory rats and mice. Laboratory Animals.L.T.D. (E.D.)London pág. 21 : 1969.
- 39.-Tjio,J.H.,Whang,J.: Chromosome preparations of bone marrow cells without prior in-vitro culture or in-vivo colchicine administration.Stain Techn. 37 : 17, 1962.
- 40.-Fleiss,J.L. : Statistical Methods for Rates & Proportions.John Wiley & Sons.New York, 1973.
- 41.-Von,Loosecke&Harris .: Nutritional evaluation of -- food processing. Pág. 139.