

FERNANDO ROA OVALLE

**ANÁLISIS CITOGENÉTICO DEL EFECTO DE RAYOS X DUROS DE 4MV (RAYOS
GAMMA) EN CÉLULAS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
FAMILIAR DE INICIO TEMPRANO E INDIVIDUOS SANOS**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
BOGOTÁ
2005**

FERNANDO ROA OVALLE

ANÁLISIS CITOGENÉTICO DEL EFECTO DE RAYOS X DUROS DE 4MV (RAYOS GAMMA) EN CÉLULAS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER FAMILIAR DE INICIO TEMPRANO E INDIVIDUOS SANOS

Cytogenetic Analysis of the Effect of 4MV Hard X-Rays (Gamma-Rays) in Cells of Early Onset Alzheimer's disease Patients and Healthy Individuals

Informe de trabajo de grado en la modalidad pasantía, realizada entre septiembre de 2002 y junio de 2005 en el Instituto de Genética Humana de la Pontificia Universidad Javeriana. Presentado al Programa de Pregrado de Biología de la Universidad Nacional de Colombia, como uno de los requisitos necesarios para la obtención del título de Biólogo

Directores:

MARTA LUCÍA BUENO.

Departamento de Biología. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

GLORIA OSORIO.

Instituto de Genética Humana. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia

Asesores:

IGNACIO ZARANTE.

Instituto de Genética Humana. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia

CARLOS ALBERTO CANO.

Clínica de Memoria. Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia

MAURICIO HURTADO.

Centro Oncológico Javeriano. Bogotá, Colombia

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
BOGOTÁ
2005**

ANÁLISIS CITOGENÉTICO DEL EFECTO DE RAYOS X DUROS DE 4MV (RAYOS GAMMA) EN CÉLULAS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER FAMILIAR DE INICIO TEMPRANO E INDIVIDUOS SANOS

Cytogenetic Analysis of the Effect of 4MV Hard X-Rays (Gamma-Rays) in Cells of Early Onset Alzheimer's disease Patients and Healthy Individuals

FERNANDO ROA OVALLE. Departamento de Biología. Universidad Nacional, Bogotá. (autor)
froao@unal.edu.co

IGNACIO ZARANTE. Instituto de Genética Humana. Universidad Javeriana. Bogotá (Asesor)

CARLOS ALBERTO CANO. Clínica de Memoria. Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá.

(Asesor)

MAURICIO HURTADO. Centro Oncológico Javeriano. Bogotá (Asesor)

MARTA LUCÍA BUENO. Departamento de Biología. Universidad Nacional, Bogotá (Director de trabajo de grado)

GLORIA OSORIO. Instituto de Genética Humana. Universidad Javeriana. Bogotá (Director de trabajo de grado)

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	2
ABSTRACT.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
MATERIALES Y MÉTODOS.....	8
RESULTADOS.....	9
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES.....	18
PERSPECTIVAS.....	19
AGRADECIMIENTOS.....	20
BIBLIOGRAFÍA.....	20
ANEXO 1. TABLAS DE RESULTADOS.....	28
1.1 ANOMALÍAS NUMÉRICAS.....	28
1.2 ANOMALÍAS ESTRUCTURALES.....	29
1.3 CARIOTIPOS ENCONTRADOS.....	38
1.4 FRAGILIDADES.....	40
1.5 ROTURAS.....	49
1.6 INTERCAMBIO DE CROMÁTIDES HERMANAS.....	55
1.7 ASOCIACIÓN DE BANDAS EN CULTIVOS NO IRRADIADOS.....	56
1.8 ASOCIACIÓN DE BANDAS EN CULTIVOS IRRADIADOS.....	56
1.9 ASOCIACIÓN DE BANDAS EN CULTIVOS DE PACIENTES.....	57
ANEXO 2. CARIOTIPOS.....	58
ANEXO 3. GENES DE INTERÉS.....	62

RESUMEN

El objetivo del presente estudio era determinar si había aumento significativo de anomalías cromosómicas, fragilidades, roturas e intercambio de cromátides hermanas en cultivos no irradiados y cultivos irradiados con rayos X de 4MV de linfocitos de pacientes con Enfermedad de Alzheimer (EA) familiar de inicio temprano con relación a cultivos idénticos de linfocitos de individuos sanos, para evaluar su capacidad de reparación del ADN e identificar regiones cromosómicas afectadas por fragilidades, roturas y anomalías estructurales asociadas significativamente a la EA. El número de fragilidades y roturas se vio aumentado en pacientes vs. controles en los cultivos irradiados, lo cual podría indicar que los mecanismos que actúan dando estabilidad a los sitios frágiles están alterados en EA. Se encontró un aumento en el total de fragilidades, roturas y anomalías en los cultivos irradiados de pacientes con EA respecto a los no irradiados, y a los cultivos irradiados de controles, con lo que se evidencia que procesos de vigilancia o reparación del ADN se encuentran perturbados en la EA y está acorde a reportes previos de modificaciones en enzimas de reparación y aumento de anomalías en células de pacientes con EA tratadas con radiación gamma. Alteraciones como fragilidades, roturas y anomalías en las regiones 17q21, 4q22, 6p21.3 y 12q13 presentaron asociación significativa al grupo de pacientes. En estas regiones se localizan no solamente genes de reparación, lo que apoya la hipótesis de alteración en los mecanismos de reparación de ADN como causa de la enfermedad, sino que también se encuentran asignados genes relacionados directamente a la EA. Dado que la muestra examinada es pequeña sería recomendable implementar otros estudios, con mayor número de pacientes, que permitan confirmar la hipótesis planteada.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Alzheimer, reparación de ADN, citogenética, fragilidad, radiación ionizante.

ABSTRACT

The objective of this study was to assess if there were increased chromosomal abnormalities, fragilities, breaks, and sister chromatid exchanges in non-irradiated and 4MV X-ray irradiated lymphocyte cultures from early onset Alzheimer's disease (AD) patients in comparison with identical cultures of lymphocytes from control individuals, in order to survey the cellular DNA repair ability and to identify chromosomal regions affected by fragility, breaks and structural abnormalities significantly associated to AD. The mean of fragilities and breaks was augmented in patients vs. controls in irradiated cultures, this may indicate that the fragile sites stability mechanisms could be altered in AD. The mean of the sum of fragilities, breaks and abnormalities was augmented in irradiated cultures of AD patients with respect to non-irradiated, and with respect to irradiated cultures of control individuals, which is evidence of disturbed DNA surveillance and repair processes and is in agreement to previous reports of modifications in DNA repair enzymes and increased abnormalities in gamma irradiated AD cells with respect to controls. Alterations like fragilities, breaks and abnormalities in regions 17q21, 4q22, 6p21.3 and 12q13 showed significant association to the AD group. In those regions there are not only DNA repair genes, which support the DNA repair deficiency hypothesis, but there are also AD closely related genes. Because of the little surveyed sample it would be recommended to develop subsequent studies, with more patients, to confirm the stated hypothesis.

KEY WORDS: Alzheimer's Disease, DNA repair, cytogenetics, fragile sites, ionizing radiation.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) se ha llamado la epidemia silenciosa por ser la enfermedad discapacitante crónica más frecuente y la principal causa de demencia senil, por esto constituye un grave problema epidemiológico y se presume que en los próximos años la prevalencia y la incidencia tendrán un aumento significativo (Hansen, 1996).

El diagnóstico de EA se basa en los criterios del Manual de Diagnóstico y Estadística de Enfermedades Mentales (DSM-IV), de la *American Psychiatric Association* (1994) y la severidad de la demencia se mide con la escala de deterioro de Reisberg (GDS) (Reisberg et al., 1982). La EA es de tipo neurodegenerativo, con pérdida progresiva de la memoria, deficiencias en áreas cognitivas y demencia, se presenta principalmente en dos formas, el Alzheimer Esporádico, generalmente de inicio tardío después de los 65 años, sin patrón de herencia o patrón familiar definidos, constituyendo del 75 al 90% de los casos de EA, asociado a varios factores de riesgo, tales como genes de susceptibilidad (ApoE, HLA), edad, sexo, inteligencia, nivel educativo y trauma cefálico (Forsyth y Ritzline, 1998); y el Alzheimer Familiar en el que se presentan más de dos personas afectadas, emparentadas en primer grado de consanguinidad (Haupt et al., 1992) que puede ser de inicio temprano o tardío.

La enfermedad de Alzheimer familiar de inicio temprano (EAITE), antes de los 65 años, comprende menos del 2% de todos los casos de Alzheimer, mientras que la EA familiar de inicio tardío, comprende el 25%. Aproximadamente 10 a 15% de los individuos con EAITE tienen mutaciones en el gen APP, localizado en 21q21, que codifica para la proteína precursora de amiloide, estas mutaciones cerca del comienzo o el final del péptido Amiloide β ($A\beta$) incrementan su síntesis; el 30 – 70% de las familias presentan mutaciones en el gen PSEN1 (14q23-q24), que codifica la proteína presenilina 1 y el 5% de los casos de EAITE corresponde a mutaciones en el gen PSEN2 (1q31-q42), que codifica para la proteína presenilina 2. En familias con mutaciones en estos genes la EAITE se hereda con un patrón autosómico dominante, la EAITE también se puede desarrollar en

individuos con síndrome de Down, debido a que tienen tres copias del gen APP (21q21), por la trisomía del cromosoma 21. En la EAF de inicio tardío el deterioro progresivo ocurre generalmente después de los 65 años y se ha asociado a un factor de riesgo, el alelo epsilon 4 del gen APOE (19q13.2-q13.3), aunque no todos los individuos que lo portan desarrollan la enfermedad. (Genetics Home Reference, 2005).

Histológicamente la EA se caracteriza por la presencia de placas neuríticas (seniles), ovillos neurofibrilares, pérdida de sinapsis y neuronas, degeneración granulovacuolar, y angiopatía amiloide (Cummings et al., 1998). Los ovillos neurofibrilares representan la acumulación de componentes anormales del citoesqueleto neuronal que se agregan en filamentos helicoides pareados que ocupan el cuerpo celular, se pueden extender a las dendritas, pero no están presentes en el axón. Los filamentos helicoides pareados consisten de protofilamentos arreglados para formar un túbulo y contienen proteína tau anormalmente fosforilada. Esta proteína de unión a los microtúbulos, que participa en su ensamblaje y estabilidad, está alterada de forma sistémica en la EA, lo que se refleja en los estudios de células de pacientes con EA, que al ser tratadas con inhibidores de microtúbulos como colcemid y griseofulvina, presentan respuestas anormales de repolimerización y aneuploidía (Krawczun et al., 1990; Trippi et al., 2001 y Migliore et al., 1997); en estudios de segregación cromosómica se ha encontrado alta frecuencia de trisomía y segregación alterada del cromosoma 21 respecto a controles en fibroblastos y linfocitos (Geller y Potter, 1999; Migliore et al., 1999) .

Otros estudios han reportado anomalías cromosómicas espontáneas en EA tales como translocaciones y diversos rearrreglos, involucrando diferentes cromosomas (Bergener y Jungklaas, 1970; Nordenson et al., 1980; Moorhead y Heyman, 1983); Percy y col. (1991) reportaron en una familia con EA, la presencia de un cromosoma derivado de un 22 con el brazo corto muy alargado, que aumentaba 4 veces el riesgo de desarrollar la demencia respecto a los que no tenían el marcador. Se pensó que era posible que el incremento de anomalías cromosómicas espontáneas e

inducidas en células de pacientes de EA pudiera resultar de un defecto en uno o más mecanismos de reparación (Boerrigter et al., 1992). En el Xeroderma pigmentosum, desorden hereditario en el que se presenta reparación defectuosa del ADN después de radiación Ultravioleta (UV) y varios químicos (Cleaver, 1969), algunos pacientes desarrollan progresivamente degeneración neuronal (Andrews et al., 1978; Robbins et al., 1983), lo cual estimuló la búsqueda de desórdenes asociados con anomalías neuropatológicas e hipersensibilidad a agentes de daño al ADN, en los que se encontró que había una susceptibilidad incrementada a efectos letales de rayos X y drogas radiomiméticas o agentes alquilantes como N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (MNNG) en células de pacientes con enfermedades asociadas a patologías neurodegenerativas.

Desde entonces se comenzaron a emplear varios enfoques para evaluar la reparación del ADN en células de pacientes con EA. Se evaluó la respuesta a agentes alquilantes como Mitomicina C (MMC), metil metano sulfonato (MMS), N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (MNNG), metil nitrosourea (MNU), N-etil-N-nitrosourea (ENU), mediante análisis de Intercambio de cromátides hermanas (ICH) (Sulkava et al., 1979; Fischman et al., 1984; Morimoto et al., 1984; Das, 1986; Matsuyama y Fu, 1988; Melaragno, et al. 1991; Tobi et al., 1993), elusión alcalina (Li y Kaminskas, 1985; Robison et al., 1987; Jones et al., 1989; Boerrigter y Vijg, 1991; Boerrigter et al., 1991a; Boerrigter et al., 1991b), roturas (Cherry et al., 1992), viabilidad (Tobi et al., 1993; Scudiero et al., 1986) y reparación de aductos (Tobi et al., 1993), no hubo consenso con respecto a la respuesta en casos de EA en ICH y evaluación de roturas, siendo dependientes del agente usado y del tipo de célula implicada.

Otros estudios analizaron la respuesta de linfocitos y fibroblastos, a radiaciones ultravioleta o fluorescentes. En estos se encontraron indicios de deficiencia en la reparación por escisión de nucleótidos (REN) de lesiones de tipo abultado producidas por radicales libres generados por luz fluorescente (Parshad et al., 1996).

Otras investigaciones se han centrado en la actividad y presencia de enzimas relacionadas con la

reparación de daño en EA como la oxidación de bases, hallándose alteraciones en algunas enzimas provenientes de tejido de pacientes con EA, por ejemplo en la expresión de la proteína MTH1 (Furuta et al., 2001), disminución de la expresión y actividad de la enzima 8-oxoguanina glicosilasa (Lovell et al., 2000; Iida et al., 2002), aumento en la expresión de las proteínas ERCC2 y ERCC3 (Hermon et al., 1998), incremento en la expresión de la proteína APEX1 (Tan et al., 1998; Davydov et al., 2003), aumento en la actividad de PARP (Love et al., 1999) y reducción en la expresión de proteínas del complejo MRN (Jacobsen et al., 2004).

Además de los enfoques enzimáticos, recientemente se ha analizado la presencia de bases oxidadas en linfocitos y neuronas mediante el ensayo del cometa, cromatografía de gas y espectrometría de masas, sustentando la existencia de estrés oxidativo en la EA, debido a que en la mayoría de estudios se encuentra aumento de bases alteradas (Migliore et al., 2005; Kadioglu et al., 2004; Morocz et al., 2002; Mecocci et al., 2002; Lovell et al., 1999; Gabbita et al., 1998; Lyras et al., 1997; Te Koppelle et al., 1996; Mecocci et al., 1994).

Otros estudios han analizado si en cerebros de EA hay mayor cantidad de fragmentación de ADN, que en controles, sin embargo, aunque se ha hallado aumento significativo en pacientes con EA (Lucassen et al. 1997; Mullaart et al. 1990), no se ha podido relacionar la presencia de fragmentación con deficiencia de reparación; Stadelmann y col. (1998) afirman que las técnicas morfológicas para la evaluación de fragmentación no son muy sensibles, y solo marcan células con daño masivo e irreversible y no se puede esperar identificar células con déficit en reparación de ADN. La fragmentación de ADN no solo podría estar relacionada con deficiencia de reparación de ADN sino también con el estrés oxidativo en poblaciones neuronales vulnerables en EA. (Nunomura y Chiba, 2000).

Otra forma de evaluar el rol de la reparación en la EA es mediante la irradiación de células con radiaciones ionizantes (RI), que por medio de radicales libres producen modificación de bases y azúcares del ADN que son reparados por reparación por escisión de bases o recombinación

homóloga y unión de terminaciones no homólogas. Varios estudios han evaluado la respuesta a la RI cuantificando incorporación de timidina, roturas, aberraciones cromosómicas y viabilidad, pero solo en algunos se observó aumento de anomalías cromosómicas y disminución de viabilidad respecto a controles, debido a que las condiciones de cultivo y radiación fueron diferentes en cada uno (Robbins et al., 1985; Smith et al., 1987; Smith e Itzhaki, 1989; Tobi et al. 1990; Chen et al., 1991; Bryant et al, 1993; Sanford et al., 1993; Tobi e Itzhaki, 1993).

Como no todos los resultados de estos estudios son concordantes entre sí y no se conocen reportes donde se hayan analizado en cultivos celulares la frecuencia de Intercambio de cromátides hermanas, fragilidades y roturas en células de EA irradiadas con rayos X duros, en el presente estudio se busca determinar si hay un aumento significativo de anomalías cromosómicas, fragilidades, roturas, intercambio de cromátides hermanas en cultivos de linfocitos de pacientes con EA familiar de inicio temprano con relación a células de individuos sanos, lo que permitirá evaluar su capacidad de reparación. Además, identificar regiones específicas afectadas por fragilidades, roturas o anomalías estructurales asociadas a EA.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron 4 pacientes de sexo femenino entre 47 y 67 años con Enfermedad de Alzheimer familiar. Simultáneamente con cada paciente se analizó un individuo sano del mismo sexo, edad, y escolaridad que el paciente, no fumadora, ni alcohólica. Los pacientes del presente estudio fueron valorados en la Clínica de Memoria del Hospital San Ignacio, utilizando protocolos estandarizados para determinar si presentaban la enfermedad.

Se analizaron en total 2627 metafases para Intercambio de Cromátides hermanas, anomalías cromosómicas, fragilidades y roturas.

Tanto del paciente como del control se tomaron al mismo tiempo 10ml de sangre en tubos heparinizados, se cubrieron con papel de aluminio y se almacenaron en nevera de icopor (EPS) a

temperatura ambiente. De cada muestra se agregó 1ml a cajas de Petri de vidrio de 6cm de diámetro, a las que se le había adicionado previamente 6,5ml de RPMI1640, que fueron posteriormente irradiadas en acelerador lineal Elekta SLI-MCC-1818 con 150 rad (150cGy) de rayos X duros de 4MV durante 40 segundos, a una distancia de un metro. La muestra irradiada se dividió en alícuotas de 3,5ml, en botellas de cultivo completando un volumen final de 5ml de RPMI, 50µl de PHA M Gibco; para el cultivo de Intercambio de cromátides hermanas (ICH) se adicionó 10% de suero fetal bovino (SFB) y 5µl de BrdU y para el de fragilidad 3% de SFB. Cultivos paralelos con las mismas condiciones de medio y suero se sembraron para las muestras no irradiadas. Todos los cultivos se incubaron durante 72 horas, después de lo cual se hicieron preparados cromosómicos para los cultivos de ICH, a los cultivos de fragilidad se les agregó 50µl de Metotrexate, que se removió con un cambio de medio con timidina a las 17 horas para reanudar la fase S por 5 horas, obteniendo preparados cromosómicos a las 96 horas de cultivo.

Una vez obtenidos los preparados cromosómicos se realizó la coloración para ICH analizando al microscopio de 63 a 100 células por tratamiento para cada individuo contando el número de ICH en cada célula teniendo en cuenta ICH terminales e intercalares para el análisis estadístico. Las láminas para el análisis de anomalías cromosómicas y fragilidad se colorearon con Giemsa, se observaron fragilidades y roturas en 100 células por tratamiento para cada individuo. Posteriormente se realizó bandeo G para identificar en qué cromosoma se encontraban las fragilidades y las roturas. Una vez terminado el análisis al microscopio se hizo una comparación de las medias de ICH, fragilidades y roturas entre tratamientos, mediante la prueba t de student, se hicieron pruebas de proporciones para comparar los niveles de anomalías, se aplicó el test exacto de Fisher como prueba de asociación de las bandas afectadas.

RESULTADOS

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Tanto en pacientes como en controles, en el 100% de los cultivos no irradiados se presentaron anomalías numéricas y estructurales en mosaico con baja frecuencia y en el 100% de los cultivos irradiados se presentaron anomalías estructurales y numéricas en mosaico en frecuencias más altas (tablas 14 a 17, Anexo 1).

En cultivos irradiados de pacientes el 0,77% de las metafases presentaron trisomías de los cromosomas 21 y 13, mientras que en cultivos irradiados de los controles, el 3,44% de las metafases estudiadas presentaron anomalías numéricas como cromosomas marcadores y trisomías (tabla 3 y 4, Anexo 1).

En linfocitos no irradiados se presentaron frecuencias similares de anomalías estructurales en pacientes (3,24%) y controles (4,29%), cada anomalía estructural se presentó como evento único en todos los casos, observándose principalmente deleciones, traslocaciones y en menor frecuencia anillos, dicéntricos e inversiones, siendo los cromosomas 1 y 17 los más afectados en pacientes, mientras que en controles fue el cromosoma 18 (tablas 5, 6, 7, 8, 9, Anexo 1).

En cultivos irradiados se presentaron frecuencias similares de anomalías estructurales en pacientes (19,9%) y controles (18,2%) y cada una se presentó como evento único en todos los casos, excepto la inversión de 9 que se presentó dos veces en controles; se observaron principalmente deleciones, traslocaciones y en menor frecuencia anillos, dicéntricos, inversiones y fragmentos siendo el 1, 5 y 8 los cromosomas más afectados en pacientes y en controles el 2, 1 y 3 (tablas 9, 10, 11, 12, 13, Anexo 1).

En el análisis de fragilidad cromosómica se observaron en cultivos no irradiados 411 fragilidades en pacientes y 374 en controles y en cultivos irradiados 393 en pacientes y 256 en controles. En todos los tratamientos se observó con alta frecuencia la expresión de sitios frágiles comunes como 9q12 y 3p14 (figura 3, Anexo 2). En cultivos no irradiados, se presentaron además en alta frecuencia fragilidades en 6q25, 9q11 y 17q21 en pacientes (figura 2, Anexo 2) y en controles en 1p10 y 2q11. En cultivos irradiados las fragilidades más frecuentes se observaron en 9q11 y 1p10 en pacientes y

en 16q23 y 2q32 en controles, para todos los tratamientos el cromosoma más afectado fue el 9 (tablas 18, 19, 20, 21 Anexo 1).

Es interesante anotar que para todos los tratamientos aproximadamente la mitad de las roturas corresponden al centrómero o a regiones adyacentes como se observa en las tablas 22, 23, 24, 25 en el Anexo 1, en las cuales se ve afectada la región p10 que corresponde al centrómero y la región p11 (figuras 2, 3, 4, Anexo 2). Sin embargo, los cromosomas más afectados en el centrómero varían entre pacientes y controles, siendo en los cultivos irradiados los más afectados el 5 y el 2 respectivamente, y en irradiados el 1 en pacientes y el cromosoma 2 en controles. En las tablas 23 y 25 (Anexo 1) se presentan todas las roturas encontradas por cromosoma.

En el análisis de intercambio de cromátides hermanas (ICH) se encontró un ligero aumento en cultivos irradiados con respecto a los no irradiados en los dos grupos (tablas 26 y 27, anexo 1). Algunas láminas presentaron una coloración deficiente y por esto en pacientes podría haber un sesgo en los conteos.

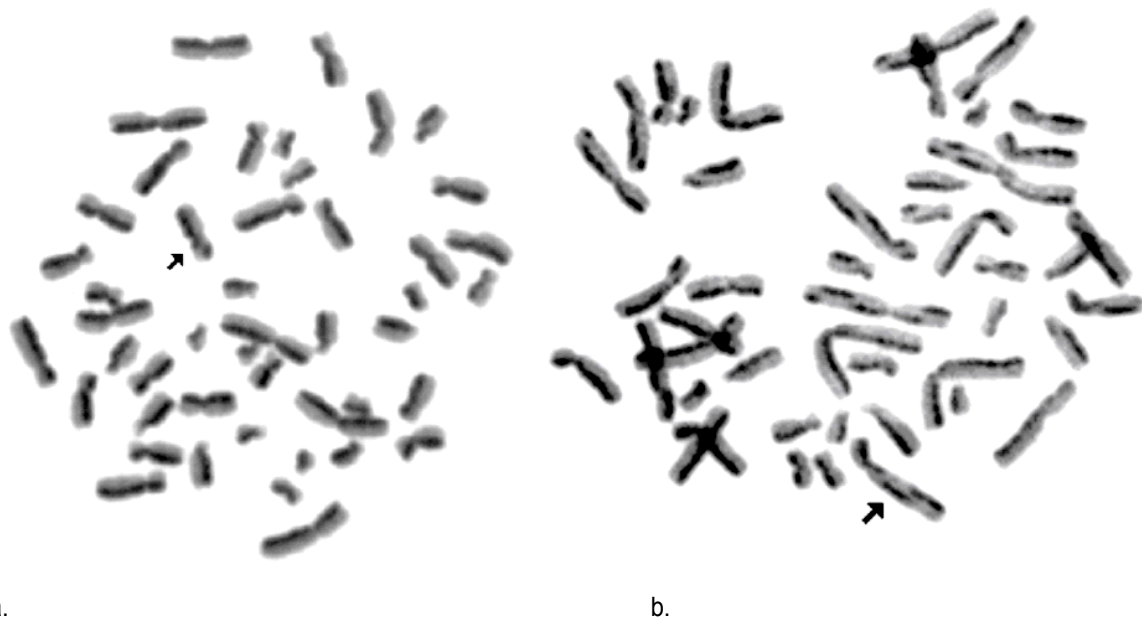


Figura 1. Intercambios de cromátides hermanas en cultivo irradiado de control (a) y paciente (b). a. intercambio terminal señalado por flecha; b. Intercambio intersticial señalado por flecha.

ANALISIS ESTADÍSTICO

Aplicando la prueba de proporciones entre pacientes y controles, no se encontraron diferencias en cuanto a anomalías numéricas en cultivos no irradiados ($p=0,1146$), mientras que en cultivos irradiados se encontró un aumento de anomalías numéricas en controles ($p=0,0256$) (tabla 1a). No se encontraron diferencias entre cultivos no irradiados e irradiados de pacientes y controles ($p=0,6062$; $p=0,7472$) (tabla 1b).

Tabla 1a. Comparación entre niveles de Aneuploidías entre células de pacientes y controles.

Total	No Irradiado		Irradiado	
	Pacientes	Controles	Pacientes	Controles
Número de Metafases con anomalías numéricas	4	9	2	10
Total de metafases	340	303	261	291
Proporción de metafases con anomalías numéricas	0,0118	0,0297	0,0077	0,0344
p (Comparación de proporciones)	0,1146		0,0256	

Tabla 1b. Comparación entre niveles de Aneuploidías entre células irradiadas y no irradiadas en pacientes y controles.

Total	PACIENTES		CONTROLES	
	No Irradiado	Irradiado	No Irradiado	Irradiado
Número de Metafases con anomalías numéricas	4	2	9	10
Total de metafases	340	261	303	291
Proporción de metafases con anomalías numéricas	0,0118	0,0077	0,0297	0,0344
p (Comparación de proporciones)	0,6062		0,7472	

Aplicando la prueba de proporciones entre pacientes y controles para comparar anomalías estructurales, no se encontraron diferencias en cultivos no irradiados ($p=0.4843$), ni en irradiados ($p=0.6098$), pero en ambos grupos se encontraron diferencias entre cultivos no irradiados e irradiados ($p=3,1374 \cdot 10^{-10}$; $p=4,4652 \cdot 10^{-8}$) (tabla 2).

Tabla 2a. Comparación entre niveles de anomalías estructurales entre células de pacientes y controles.

Total	No Irradiado		Irradiado	
	Pacientes	Controles	Pacientes	Controles
Número de Metafases con anomalías estructurales	11	13	52	53
Total de metafases	340	303	261	291
Proporción de metafases con anomalías estructurales	0,0324	0,0429	0,1992	0,1821
p (Comparación de proporciones)	0,4843		0,6098	

Tabla 2b. Comparación entre niveles de anomalías estructurales entre células irradiadas y no irradiadas en pacientes y controles.

Total	PACIENTES		CONTROLES	
	No Irradiado	Irradiado	No Irradiado	Irradiado
Número de Metafases con anomalías estructurales	11	52	13	53
Total de metafases	340	261	303	291
Proporción de metafases con anomalías estructurales	0,0324	0,1992	0,0429	0,1821
p (Comparación de proporciones)	$3,1374 \cdot 10^{-10}$		$4,4652 \cdot 10^{-8}$	

Mediante la prueba t se midieron las diferencias en el número de fragilidades y roturas en cultivos irradiados y no irradiados entre pacientes y controles, no se encontraron diferencias significativas entre cultivos no irradiados ($p=0,5628$). En cultivos irradiados se encontró un aumento significativo en pacientes con respecto a controles ($p=3,0181 \cdot 10^{-8}$). Al comparar los cultivos en cada grupo, se encontró en pacientes aumento en los cultivos irradiados con respecto a los no irradiados ($p=0,0018$) y en controles aumento en los no irradiados con respecto a los irradiados ($p=0,0006$) (tabla 3).

Tabla 3. Comparación entre niveles de fragilidades y roturas entre células irradiadas y no irradiadas en pacientes y controles.

Resumen	NO IRRADIADO		IRRADIADO	
	Pacientes	Controles	Pacientes	Controles
Cantidad de fragilidades y roturas	629	582	597	438
Cantidad de metafases	340	303	261	291
Media (frag. y rots. /metafases)	1,850	1,921	2,287	1,505
Desv. estándar	1,467	1,634	1,850	1,309
p (t student)	0,5628		3,0181x10 ⁻⁸	

En la expresión de fragilidades, roturas y anomalías entre las células de pacientes y de controles no se encontraron diferencias en cultivos no irradiados, mientras que en cultivos irradiados la media fue evidentemente mayor en casos de EA ($p=2,01 \times 10^{-6}$).

Tabla 4. Comparación del nivel de fragilidades, roturas y anomalías entre pacientes y controles en cultivos no irradiados e irradiados

Total	No irradiado		Irradiado	
	PACIENTES	CONTROLES	PACIENTES	CONTROLES
Número de fragilidades, roturas y anomalías	645	609	673	536
Número de metafases	340	303	261	291
Media (alteraciones/metafases)	1,897	2,010	2,579	1,842
Desv. Estándar	1,497	1,683	1,969	1,543
p (t student)	0,3716		2,01x10 ⁻⁶	

Al comparar cultivos irradiados con los no irradiados no se observó inducción de alteraciones por radiación en el grupo de controles ($p=0,2058$), mientras que en el grupo con EA hubo un aumento significativo ($p=3,92 \times 10^{-6}$) (tabla 4).

En Intercambio de cromátides hermanas (ICH) se encontró un aumento significativo en los cultivos irradiados respecto a no irradiados en ambos grupos (tabla 4). No se hallaron diferencias significativas entre cultivos no irradiados entre pacientes y controles ($p=0,5489$), pero si en

irradiados ($p=0,01886$) en los que fue mayor en controles (tabla 5).

Tabla 5. Comparación entre niveles de intercambio de cromátides hermanas entre células irradiadas y no irradiadas en pacientes y controles.

	PACIENTES		CONTROLES	
	No Irradiado	Irradiado	No Irradiado	Irradiado
Número de Intercambio de cromátides hermanas	1841	2185	2001	2281
Número de metafases	346	357	385	344
Media	5,32	6,12	5,197	6,63
Desv. estándar	2,91	2,82	2,65	2,92
p (t student) (irradiado vs. no irradiado)	$2,3 \times 10^{-4}$		$3,7 \times 10^{-7}$	

Mediante el odd's ratio (medida de riesgo de un evento) y el valor p del test exacto de Fisher se analizó la asociación de regiones cromosómicas afectadas por fragilidades, roturas y anomalías estructurales en el grupo de pacientes y controles respecto a la frecuencia de alteraciones en cada banda, el número de metafases con la banda afectada y el número de individuos afectados de cada grupo.

En los cultivos no irradiados la región 4q22 presentó asociación significativa al grupo de pacientes (vs. controles) con relación al número de individuos y a los cultivos no irradiados (vs. irradiados). La región 17q21 presentó asociación significativa al grupo de pacientes (vs. controles) en cultivos no irradiados respecto a frecuencia de alteraciones y respecto al número de metafases y en cultivos irradiados respecto al número de metafases. La región 12q13 presentó asociación a EA (vs. controles) en cultivos irradiados respecto a número de alteraciones, número de metafases y número de individuos. La región 9q34 presentó asociación a EA (vs. controles) en cultivos irradiados respecto a número de metafases, y en cultivos de pacientes presentó asociación al cultivo irradiado (vs. no irradiado) (tablas 28, 29 anexo1; Figuras 1 a 6, anexo 2).

La región 3p14 presentó en pacientes asociación a los cultivos irradiados (vs. no irradiados) respecto al número de alteraciones y al número de metafases. La región 5q14 presentó en pacientes asociación a los cultivos irradiados (vs. no irradiados) respecto al número de metafases

(tabla 30 anexo1; figuras 3 y 6, Anexo 2).

DISCUSIÓN

Comparando la presencia de anomalías estructurales en los diferentes grupos estudiados no se encontraron diferencias entre pacientes y controles, pero sí se encontró un incremento en los cultivos irradiados, lo que permitió evidenciar que la radiación aplicada tenía un efecto en la generación de anomalías estructurales.

El número de fragilidades y roturas se vio aumentado en pacientes vs. controles en los cultivos irradiados, lo cual podría indicar que los mecanismos que actúan dando estabilidad a los sitios frágiles, previniendo las roturas en las horquillas de replicación, estancadas por la presencia de estos, tales como las proteínas ATR y BRCA1 (Casper et al., 2002; Arlt et al., 2003; Arlt et al., 2004), genes de reparación mismatch (PMS2, MSH2, MLH1) (Turner et al., 2002) y el mecanismo de reparación por escisión de nucleótidos (Parniewski et al., 1999) podrían estar alterados en EA (tabla 1, Anexo 3).

El aumento de fragilidades y roturas encontrado en los cultivos no irradiados respecto a los irradiados en controles, se podría explicar por la detención del ciclo celular en las células con anomalías, que se realiza como mecanismo de defensa para reparar daños mediado por las proteínas ATR y BRCA1, y por esto solo las células sin ningún daño continuarían el ciclo celular. Este aumento de fragilidades y roturas en cultivos no irradiados de controles no se observó en los cultivos no irradiados de pacientes con EA, esto se podría deber a daños en estos mecanismos de reparación que impedirían que las células de pacientes realizaran dicho arresto, por lo tanto continuarían el ciclo celular y por esto se observarían estas células en las que los daños no habrían sido reparados.

El aumento en el total de fragilidades, roturas y anomalías observado en los cultivos irradiados de pacientes con EA respecto a los no irradiados, y a los cultivos irradiados de controles se podría

explicar debido a que la radiación ionizante induce altos niveles de lesiones en el ADN mediante los radicales libres, tales como roturas de cadena sencilla, de doble cadena, daños en bases nitrogenadas, sitios sin base nitrogenada y purinas o pirimidinas oxidadas (Sutherland et al., 2000), que normalmente son reparados por la célula mediante la maquinaria de reparación del ADN pero no ocurriría así en EA, ya que se han reportado numerosas alteraciones en las enzimas de reparación, como las del complejo de reparación MRN (Rad50, Mre11 y Nbs1), APEX1 y proteínas de reparación de bases oxidadas (Jacobsen et al., 2004; Davydov et al., 2003; Iida et al., 2002; Furuta et al., 2001; Lovell et al., 2000; Tan et al., 1998; Hermon et al., 1998) que no permitirían que las células hicieran frente a agentes externos como la radiación ionizante, como ha sido confirmado previamente en estudios en que se ha encontrado mayor inducción con radiación gamma de anomalías estructurales y roturas cromatídicas en células de pacientes con Alzheimer respecto a controles (Chen et al., 1991; Tobi et al., 1990) (tabla 1 Anexo 3).

El ligero aumento encontrado en intercambio de cromátides hermanas (ICH) en los cultivos irradiados de controles respecto a los de pacientes se pudo deber a deficiencias en la coloración en los casos de pacientes lo que no permitió observar pequeños intercambios intercalares, por lo que se asume que los ICH de pacientes podrían estar subestimados.

En el presente estudio piloto el incremento del total de anomalías, fragilidades y roturas en EA es evidencia preliminar que apoya la hipótesis de deficiencia de reparación de ADN, y por lo tanto podrían existir alteraciones en genes relacionados con la reparación del ADN, lo cual es sustentado por la asociación significativa a EA de diferentes regiones del ADN como 4q22, 17q21, 12q13, 6p21.3 (figuras 1,2,4 y 6 en Anexo 2), que presentan genes relacionados con procesos de reparación que al estar mutados vuelven las células incapaces de reparar normalmente el ADN como la helicasa SMARCAD1 (4q22), proteínas relacionadas con reparación de roturas como BRCA1 (17q21), CSNK2B (6p21.3), FANCE (6p21.3), CDKN1A (6p21.3), reparación por escisión de bases como SMUG1 (12q13), CSNK2B (6p21.3), HSPA1A (6p21.3),

HSPA1B (6p21.3) reparación por escisión de nucleótidos GTF2H4 (6p21.3), CDKN1A (6p21.3); además los genes de reparación MSH3 (mismatch), XRCC4 (roturas), y CCNH (escisión de nucleótidos) están presentes en la región 5q14 asociada significativamente a cultivos irradiados vs. no irradiados en pacientes (figura 7 en anexo 2; tabla 2 en Anexo 3).

La inestabilidad de las regiones asociadas significativamente a EA podría afectar no solamente genes de reparación, sino la expresión de genes que estudios previos han asociado con la EA tales como los genes NGFR (17q21), LRP1 (12q13), AGER (6p21.3) que interactúan con el péptido amiloide beta, causante de las placas seniles o los genes SNCA (4q22), GFAP (17q21), AGER (6p21.3), TNF (6p21.3) y los genes MAPT (17q21), NGFR (17q21), AGER (6p21.3) cuyas proteínas están relacionadas con anomalías histopatológicas en EA como las placas seniles y, los ovillos neurofibrilares respectivamente; los genes TFCE2 (12q13) y TNF (6p21.3) en los que polimorfismos de estos se han asociado a EA; y el gen en UBE1C, localizado en 3p14 que se asoció a cultivos irradiados vs. no irradiados y cuyo producto activa la proteína NEDD8, que está involucrada en progresión del ciclo celular y apoptosis y se cree que podría tener un rol en el desarrollo de la EA (Bohnsack y Haas, 2003; Chen et al., 2000).

Otro hallazgo importante en nuestro estudio es la asociación significativa con EA de las regiones 12q13, 17q21, 6p21.3 y 9q34 (figuras 2, 4, 5, 6, Anexo 2) donde se encuentran genes receptores de retinoides que actúan en el transporte de derivados de la vitamina A, que según la hipótesis de Goodman y Pardee (2003) están alterados en EA y podrían estar relacionados con la patogénesis de la EA (tabla 3, Anexo 3).

CONCLUSIONES

El número de fragilidades y roturas se vio aumentado en pacientes vs. controles en los cultivos irradiados, lo cual podría indicar que los mecanismos que actúan dando estabilidad a los sitios frágiles están alterados en EA

El conjunto de alteraciones observadas, fragilidades, roturas y anomalías cromosómicas aumenta por la irradiación con rayos X duros de 4MV en linfocitos de pacientes con EA familiar de inicio temprano, mientras que no ocurre así en controles, siendo esto posible evidencia de que procesos de vigilancia o reparación del ADN se encuentran alterados en la EA, lo que permite recomendar la continuación de la búsqueda de las implicaciones de los mecanismos de reparación de ADN en la patogénesis de la EA.

Las regiones 17q21, 4q22, 6p21.3 y 12q13 presentaron asociación significativa al grupo de pacientes, en ellas se localizan no solamente genes de reparación, lo que confirma la hipótesis de alteración en los mecanismos de reparación de ADN como causa de la enfermedad, sino que también se encuentran en estas regiones genes relacionados directamente EA lo que hace aun más importante ahondar en el estudio de estos.

Los resultados obtenidos, a pesar de ser preliminares, son importantes porque confirman los hallazgos de estudios previos, en los que se ha encontrado aumento en anomalías y defectos en genes de reparación de ADN y genes asociados a la EA, lo que explicaría la neurodegeneración progresiva, por esto es importante ampliar el número de pacientes para determinar de forma más precisa alteraciones características de la enfermedad.

PERSPECTIVAS

Los hallazgos encontrados sirven de base para a partir de ellos y en un número mayor de pacientes, profundizar en los mismos, lo que permitirá aumentar el conocimiento del desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer.

Ya que genes relacionados con las alteraciones histopatológicas típicas de la EA y genes con polimorfismos asociados a EA se presentan en las regiones de asociación significativa del presente estudio, es necesario estudiar además la relación existente entre las alteraciones en estas regiones y la presencia de defectos en la reparación del ADN, lo que podría ayudar en el entendimiento de la

patogénesis de la enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos especiales a la familia de Fernando Roa Ovalle por financiar su pasantía en el Instituto de Genética Humana de la Universidad Javeriana. A los pacientes y sus familiares. A Maribel Forero, Patricia Escorcía y Milena Rondón del Laboratorio de Citogenética del Instituto de Genética Humana de la Universidad Javeriana; a Raúl García de la Clínica de Memoria del Hospital San Ignacio y a Mauricio Hurtado del Centro Javeriano de Oncología.

BIBLIOGRAFÍA

- ABRAHAM RT. 2001. Cell cycle checkpoint signaling through the ATM and ATR kinases. *Genes Dev.* 15(17):2177-96
- ADRA CN, DONATO JL, BADOVINAC R, SYED F, KHERAJ R, CAI H, MORAN C, KOLKER MT, TURNER H, WEREMOWICZ S, SHIRAKAWA T, MORTON CC, SCHNIPPER LE, DREWS R. 2000. SMARCAD1, a novel human helicase family-defining member associated with genetic instability: cloning, expression, and mapping to 4q22-q23, a band rich in breakpoints and deletion mutants involved in several human diseases. *Genomics.* 69(2):162-73.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. 1994. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders revised. Washington, 4 ed.
- ANDREWS EA, BARRETT SF, ROBBINS JH. 1978. Xeroderma pigmentosum neurological abnormalities correlated with colony forming ability after UV radiation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 75:1984-1988
- ARLT MF, CASPER AM, GLOVER TW. 2003. Common fragile sites. *Cytogenet Genome Res.* 100(1-4):92-100.
- ARLT MF, XU B, DURKIN SG, CASPER AM, KASTAN MB, GLOVER TW. 2004. BRCA1 is required for common-fragile-site stability via its G2/M checkpoint function. *Mol Cell Biol.* 24(15):6701-9.
- BERGENER M, JUNGKLAAS FK. 1970. Genetische befunde bei morbus Alzheimer und seniler demenz. *Gerontol. Clin.* 24:369-372
- BOERRIGTER ME, VIJG J. 1991. Induction and disappearance of DNA single-strand breaks in human B and T lymphocytes after exposure to ethylnitrosourea. *Mutat Res.* 255(1):49-55.
- BOERRIGTER METI, VAN DUIJN CM, MULLAART E, EIKELENBOOM P, VAN DER TOGT CMA, KNOOK DL, HOFMAN A, VIJG J. 1991a. Decreased DNA repair capacity in familial, but not in sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 12:367-370.
- BOERRIGTER METI, MULLAART E, BERENDS F, VIJG J. 1991b. Induction and disappearance of DNA strand breaks and/or alkali-labile sites in human lymphocytes exposed to N-ethyl-N-nitrosourea. *Carcinogenesis* 12:77-82.
- BOERRIGTER ME, WEI JY, VIJG J. 1992. DNA Repair and Alzheimer's Disease. Minireview. *Journal of Gerontology.* Vol 47. No 6. B177-B184

- BOHNSACK RN, HAAS AL. 2003. Conservation in the mechanism of Nedd8 activation by the human AppBp1-Uba3 heterodimer. *J Biol Chem.* 278(29):26823-30.
- BRYANT EM, BIRD TD, OGBURN CE, TRAYLOR GH, LAMPE TH, MARTIN GM.1993 Lack of detectable radiation hypersensitivity in lymphoblastoid cells from multiple pedigrees of familial Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 7(2):88-97.
- CASPER AM, NGHIEM P, ARLT MF, GLOVER TW. 2002. ATR regulates fragile site stability. *Cell.* 111(6):779-89.
- CHEN P, CHEV K, LAVIN M.1991. Heterogeneity in Alzheimer disease: evidence from cellular radiosensitivity and complementation of this phenotype. *Mutat Res.* 256. 21-27.
- CHEN J, SILVER DP, WALPITA D, CANTOR SB, GAZDAR AF, TOMLINSON G, COUCH FJ, WEBER BL, ASHLEY T, LIVINGSTON DM, SCULLY R. 1998. Stable interaction between the products of the BRCA1 and BRCA2 tumor suppressor genes in mitotic and meiotic cells. *Mol Cell.* 2(3):317-28.
- CHEN Y, MCPHIE DL, HIRSCHBERG J, NEVE RL.. 2000. The amyloid precursor protein-binding protein APP-BP1 drives the cell cycle through the S-M checkpoint and causes apoptosis in neurons. *J Biol Chem.* 275(12):8929-35.
- CHERRY LM, FUNK J, LESSER JM, LESAM M. 1992. Gender differences and the interpretation of genetic instability in Alzheimer's disease. *Mutat Res.* 275. 57-67.
- CLEAVER JE. 1969. Xeroderma pigmentosum: a human disease in which an initial stage of DNA repair is defective. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 63(2):428-35
- COLLINS JS, PERRY RT, WATSON B JR, HARRELL LE, ACTON RT, BLACKER D, ALBERT MS, TANZI RE, BASSETT SS, MCINNIS MG, CAMPBELL RD, GO RC. 2000. Association of a haplotype for tumor necrosis factor in siblings with late-onset Alzheimer disease: the NIMH Alzheimer Disease Genetics Initiative. *Am J Med Genet.* 96(6):823-30.
- CULPAN D, MACGOWAN SH, FORD JM, NICOLL JA, GRIFFIN WS, DEWAR D, CAIRNS NJ, HUGHES A, KEHOE PG, WILCOCK GK. 2003. Tumour necrosis factor-alpha gene polymorphisms and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 350(1):61-5.
- CUMMINGS JL, VINTERS HV, COLE GM, KHACHATURIAN ZS. 1998. Alzheimer's disease. Etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology.* 51 (1 Sup 1). S2-S17.
- DAS RK.1986. Mitomycin C and ethyl methanesulphonate-induced sister-chromatid exchanges in lymphocytes from individuals with Alzheimer's pre-senile dementia. *Mutat Res.* 173: 127-130.
- DAVYDOV V, HANSEN LA, SHACKELFORD DA. 2003. Is DNA repair compromised in Alzheimer's disease?. *Neurobiol Aging.* 2003 24(7):953-68.
- DE BOER J, HOEIJMAKERS JH. 2000. Nucleotide excision repair and human syndromes. *Carcinogenesis.* 21(3):453-60.
- DROUET J, DELTEIL C, LEFRANCOIS J, CONCANNON P, SALLES B, CALSOU P. 2005. DNA-dependent protein kinase and XRCC4-DNA ligase IV mobilization in the cell in response to DNA double strand breaks. *J Biol Chem.* 280(8):7060-9.
- FISCHMAN HK, REIS B, ALBU P, FERRIS SH, RAINER JD. 1984. Sister chromatid exchanges and cell cycle kinetics in Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry* 19: 319-327.
- FORSYTH E, RITZLINE PD. 1998. An overview of the etiology, diagnosis, and treatment of Alzheimer disease. *Phys Ther.* 78(12):1325-31.

- FOTEDAR R, BENDJENNAT M, FOTEDAR A. 2004. Role of p21WAF1 in the cellular response to UV. *Cell Cycle*. 3(2):134-7.
- FRITZ G, KAINA B. 1999. Phosphorylation of the DNA repair protein APE/REF-1 by CKII affects redox regulation of AP-1. *Oncogene*. 18(4):1033-40.
- FURUTA A, IIDA T, NAKABEPPU Y, IWAKI T. 2001. Expression of hMTH1 in the hippocampi of control and Alzheimer's disease. *Neuroreport*. 12(13):2895-9.
- GABBITA SP, LOVELL MA, MARKESBERY WR. 1998 Increased nuclear DNA oxidation in the brain in Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 71(5):2034-40.
- GELLER LN, POTTER H. 1999. Chromosome missegregation and trisomy 21 mosaicism in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 6(3):167-79
- GENETICS HOME REFERENCE, 2005. Alzheimer disease. US. National Library of Medicine. National Institutes of Health, Department of Health & Human Services. Revisión Julio 25. <http://ghr.nlm.nih.gov/condition=alzheimerdisease>
- GOLDBERG M, STUCKI M, FALCK J, D'AMOURS D, RAHMAN D, PAPPIN D, BARTEK J, JACKSON SP. 2003. MDC1 is required for the intra-S-phase DNA damage checkpoint. *Nature*. 421(6926):952-6.
- GOODMAN AB, PARDEE AB. 2003. Evidence for defective retinoid transport and function in late onset Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 100(5):2901-5.
- HANSEN, LA. 1996. Neuropathology of Dementing Illnesses. Dementia Update Course. American Academy of Neurology. pp111,124,441.
- HAUPT M, KURZ A, POLLMANN S, ROMERO B. 1992. Alzheimer's disease: identical phenotype of familial and non-familial cases. *J Neurol*. 239(5):248-50.
- HERMON M, CAIRNS N, EGLY JM, FERY A, LABUDOVA O, LUBEC G. 1998 Expression of DNA excision-repair-cross-complementing proteins p80 and p89 in brain of patients with Down Syndrome and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 251(1):45-8
- HOEIJMAKERS JH. 2001. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature*. 411(6835):366-74.
- HU XY, ZHANG HY, QIN S, XU H, SWAAB DF, ZHOU JN. 2002. Increased p75(NTR) expression in hippocampal neurons containing hyperphosphorylated tau in Alzheimer patients. *Exp Neurol*. 178(1):104-11.
- HUNT CR, DIX DJ, SHARMA GG, PANDITA RK, GUPTA A, FUNK M, PANDITA TK. 2004. Genomic instability and enhanced radiosensitivity in Hsp70.1- and Hsp70.3-deficient mice. *Mol Cell Biol*. 24(2):899-911.
- HUSSAIN S, WILSON JB, MEDHURST AL, HEJNA J, WITT E, ANANTH S, DAVIES A, MASSON JY, MOSES R, WEST SC, DE WINTER JP, ASHWORTH A, JONES NJ, MATHEW CG. 2004. Direct interaction of FANCD2 with BRCA2 in DNA damage response pathways. *Hum Mol Genet*. 13(12):1241-8.
- IIDA T, FURUTA A, NISHIOKA K, NAKABEPPU Y, IWAKI T. 2002 Expression of 8-oxoguanine DNA glycosylase is reduced and associated with neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease brain. *Acta Neuropathol (Berl)*.;103(1):20-5.
- JACOBSEN E, BEACH T, SHEN Y, LI R, CHANG Y. 2004. Deficiency of the Mre11 DNA repair complex in Alzheimer's disease brains. *Mol Brain Res*. 128(1):1-7.
- JEGGO PA. 1998. DNA repair: PARP—another guardian angel? *Curr. Biol*.8:R49–R51.

- JIRICNY J. 2000. Mediating mismatch repair. *Nat Genet.* 24(1):6-8.
- JONES SK, NEE LEE, SWEET L, POLINSKY RJ, BARTLETT JD, BRADLEY WG, ROBISON SH. 1989. Decreased DNA repair in familial Alzheimer's disease. *Mutat Res.* 219(4). 247-55.
- KADIOGLU E, SARDAS S, ASLAN S, ISIK E, ESAT KARAKAYA A. 2004. Detection of oxidative DNA damage in lymphocytes of patients with Alzheimer's disease. *Biomarkers.* 9(2):203-9.
- KANG DE; PIETRZIK CU; BAUM L; CHEVALLIER N.; MERRIAMDE.; KOUNNAS MZ.; WAGNER SL.; TRONCOSO JC.; KAWAS CH.; KATZMAN R.; KOO EH. 2000. Modulation of amyloid beta-protein clearance and Alzheimer's disease susceptibility by the LDL receptor-related protein pathway. *J. Clin. Invest.* 106: 1159-1166.
- KELLER DM, LU H. 2002. p53 serine 392 phosphorylation increases after UV through induction of the assembly of the CK2.hSPT16.SSRP1 complex. *J Biol Chem.* 277(51):50206-13.
- KELLER DM, ZENG X, WANG Y, ZHANG QH, KAPOOR M, SHU H, GOODMAN R, LOZANO G, ZHAO Y, Lu H. 2001. A DNA damage-induced p53 serine 392 kinase complex contains CK2, hSpt16, and SSRP1. *Mol Cell.* 7(2):283-92.
- KENNY MK, MENDEZ F, SANDIGURSKY M, KUREEKATTIL RP, GOLDMAN JD, FRANKLIN WA, BASES R. 2001. Heat shock protein 70 binds to human apurinic/aprimidinic endonuclease and stimulates endonuclease activity at abasic sites. *J Biol Chem.* 276(12):9532-6.
- KOUNNAS MZ; MOIR RD; REBECK GW; BUSH AI; ARGRAVES WS; TANZI RE; HYMAN BT; STRICKLAND DK. 1995. LDL receptor-related protein, a multifunctional ApoE receptor, binds secreted beta-amyloid precursor protein and mediates its degradation. *Cell* 82: 331-340.
- KRAWCZUN MS, JENKINS EC, LELE KP, SERSEN EA, WISNIEWSKI HM. 1990. Study of spindle microtubule reassembly in cells from Alzheimer and Down syndrome patients following exposure to colcemid. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* ;4(4):203-16.
- LAMBERT JC; GOUMIDI L; WAVRANT-DE VRIEZE F; FRIGARD B; HARRIS J M; CUMMINGS A; COATES J; PASQUIER F; COTTEL D; GAILLAC M; ST CLAIR D; MANN D M A; HARDY J; LENDON C L; AMOUYEL P; CHARTIER-HARLIN M-C. 2000. The transcriptional factor LBP-1c/CP2/LSF gene on chromosome 12 is a genetic determinant of Alzheimer's disease. *Hum. Molec. Genet.* 9: 2275-2280.
- LI JC, KAMINSKAS E. 1985. Deficient repair of DNA lesions in Alzheimer's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 129:733-738.
- LINDAHL T, SATOH MS, POIRIER GG, KLUNGLAND A. 1995. Posttranslational modification of poly(ADP-ribose) polymerase induced by DNA strand breaks. *Trends Biochem. Sci.* 20:405-411.
- LOIZOU JI, EL-KHAMISY SF, ZLATANOU A, MOORE DJ, CHAN DW, QIN J, SARNO S, MEGGIO F, PINNA LA, CALDECOTT KW. 2004. The protein kinase CK2 facilitates repair of chromosomal DNA single-strand breaks. *Cell.* 117(1):17-28.
- LOVE S, BARBER R, WILCOCK GK. 1999. Increased poly(ADP-ribosylation) of nuclear proteins in Alzheimer's disease. *Brain.* 122 (Pt 2):247-53.
- LOVELL MA, GABBITA SP, MARKESBERY WR. 1999 Increased DNA oxidation and decreased levels of repair products in Alzheimer's disease ventricular CSF. *J Neurochem.* 72(2):771-6.
- LOVELL MA, XIE C, MARKESBERY WR. 2000. Decreased base excision repair and increased helicase activity in Alzheimer's disease brain. *Brain Res.* 855(1):116-23

LUCASSEN PJ, CHUNG WCJ, KAMPHORST W, SWAAB DF. 1997. DNA damage distribution in the Human Brain as shown by in situ end labeling; Area-specific differences in aging and Alzheimer Disease in the absence of apoptotic morphology. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. Vol 56. (8). 887-900.

LUE LF, YAN SD, STERN DM, WALKER DG. 2005. Preventing activation of receptor for advanced glycation endproducts in Alzheimer's disease. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*.4(4):249-66.

LUEDECKING-ZIMMER E, DEKOSKY ST, NEBES R, KAMBOH MI. 2003. Association of the 3' UTR transcription factor LBP-1c/CP2/LSF polymorphism with late-onset Alzheimer's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*.117(1):114-7.

LYRAS L, CAIRNS NJ, JENNER A, JENNER P, HALLIWELL B. 1997. An assessment of oxidative damage to proteins, lipids, and DNA in brain from patients with Alzheimer's disease. *J Neurochem* 68(5):2061-9.

MARINONI JC, ROY R, VERMEULEN W, MINIQU P, LUTZ Y, WEEDA G, SEROZ T, GOMEZ DM, HOEIJMAKERS JH, EGLY JM. 1997. Cloning and characterization of p52, the fifth subunit of the core of the transcription/DNA repair factor TFIIH. *EMBO J*. ;16(5):1093-102.

MARRA G, IACCARINO I, LETTIERI T, ROSCILLI G, DELMASTRO P, JIRICNY J. 1998. Mismatch repair deficiency associated with overexpression of the MSH3 gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. ;95(15):8568-73.

MASAOKA A, MATSUBARA M, HASEGAWA R, TANAKA T, KURISU S, TERATO H, OHYAMA Y, KARINO N, MATSUDA A, IDE H. 2003. Mammalian 5-formyluracil-DNA glycosylase. 2. Role of SMUG1 uracil-DNA glycosylase in repair of 5-formyluracil and other oxidized and deaminated base lesions. *Biochemistry*. ;42(17):5003-12.

MATSUYAMA S, FU TK. 1988. Sister chromatid exchanges and dementia of the Alzheimer type. *Neurobiol Aging*. 9: 405-408.

MECOCCI P, MACGARVEY U, BEAL MF. 1994. Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 36(5):747-51.

MECOCCI P, POLIDORI MC, CHERUBINI A, INGEGNI T, MATTIOLI P, CATANI M, RINALDI P, CECCHETTI R, STAHL W, SENIN U, BEAL MF. 2002. Lymphocyte oxidative DNA damage and plasma antioxidants in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 59(5):794-8.

MELARAGNO MI, SMITH MDE A, KORMANN-BORTOLOTTO MH, TONIOLO NETO JT. 1991 Lymphocyte proliferation and sister chromatid exchange in Alzheimer's disease. *Gerontology*. 37(6):293-8.

MENDEZ F, SANDIGURSKY M, KUREEKATTIL RP, KENNY MK, FRANKLIN WA, BASES R. 2003. Specific stimulation of human apurinic/apyrimidinic endonuclease by heat shock protein 70. *DNA Repair (Amst)*. 2(3):259-71.

MIGLIORE L, TESTA A, SCARPATO R, PAVESE N, PETROZZI L, BONUCCELLI U. 1997. Spontaneous and induced aneuploidy in peripheral blood lymphocytes of patients with Alzheimer's disease. *Hum Genet*. 101: 299-305

MIGLIORE L, BOTTO N, SCARPATO R, PETROZZI L, CIPRIANI G, Y BONUCCELLI U. 1999. Preferential occurrence of chromosome 21 malsegregation in peripheral blood lymphocytes of Alzheimer disease patients. *Cytogenet Cell Genet* 87: 41-46.

MOORHEAD PS, HEYMAN A. 1983. Chromosome studies of patients with Alzheimer's disease. *Am. J. Med. Genet*. 14:545-556.

MIGLIORE L, FONTANA I, TRIPPI F, COLOGNATO R, COPPEDE F, TOGNONI G, NUCCIARONE B, SICILIANO G. 2005. Oxidative DNA damage in peripheral leukocytes of mild cognitive impairment and AD patients. *Neurobiol Aging*. 26(5):567-73.

MORALES JC, CARPENTER PB. 2004. Breaking in a new function for casein kinase 2. *Sci Aging Knowledge Environ*. 2004(22):pe24.

MORIMOTO K, MIURA K, KANEKO T, IJIMA K, SATO M, KOIZUMI A. 1984. Human health situation and chromosome alterations: sister chromatid exchange frequency in lymphocytes from passive smokers and patients with hereditary diseases. *Basic Life Sci* 1984; 29 Pt B: 801-11

MOROCZ M, KALMAN J, JUHASZ A, SINKO I, MCGLYNN AP, DOWNES CS, JANKA Z, RASKO I. 2002. Elevated levels of oxidative DNA damage in lymphocytes from patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* ;23(1):47-53

MULLAART E, BOERRIGTER METI, RAVID R, SWAAB DF, VIJG J. 1990. Increased levels of DNA breaks in cerebral cortex of Alzheimer's disease patients. *Neurobiol Aging* 11:169-173

NIELSEN AL, HOLM IE, JOHANSEN M, BONVEN B, JORGENSEN P, JORGENSEN AL. 2002. A new splice variant of glial fibrillary acidic protein, GFAP epsilon, interacts with the presenilin proteins. *J Biol Chem*.277(33):29983-91

NORDENSON L, ADOLFSSON R, BECHMAN G, BUCHT G, WINBLAD B. 1980. Chromosomal abnormality in dementia of the Alzheimer type. *Lancet*. 315. 481-482.

NUNOMURA A, CHIBA S. 2000. Avoidance of Apoptosis in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* Mar;2(1):59-60

O'BRIEN KA, LEMKE SJ, COCKE KS, RAO RN, BECKMANN RP. 1999. Casein kinase 2 binds to and phosphorylates BRCA1. *Biochem Biophys Res Commun*. 260(3):658-64.

ONO T, SEKINO-SUZUKI N, KIKKAWA Y, YONEKAWA H, KAWASHIMA S. 2003. Alivin 1, a novel neuronal activity-dependent gene, inhibits apoptosis and promotes survival of cerebellar granule neurons. *J Neurosci*. 23(13):5887-96.

OUTEIRO TF, LINDQUIST S. 2003. Yeast cells provide insight into alpha-synuclein biology and pathobiology. *Science*. 302(5651):1772-5.

PACE P, JOHNSON M, TAN WM, MOSEDALE G, SNG C, HOATLIN M, DE WINTER J, JOENJE H, GERGELY F, PATEL KJ. 2002. FANCE: the link between Fanconi anaemia complex assembly and activity. *EMBO J*. 21(13):3414-23.

PARNIEWSKI P, BACOLLA A, JAWORSKI A, WELLS RD. 1999. Nucleotide excision repair affects the stability of long transcribed (CTGⁿCAG) tracts in an orientation-dependent manner in *Escherichia coli*. *Nucleic Acids Res*. 27(2):616-23.

PARSHAD R, SANFORD KK, PRICE FM, MELNICK LK, NEE LE, SCHAPIRO MB, TARONE RE Y ROBBINS JH. 1996. Fluorescent light-induced chromatid breaks distinguish Alzheimer disease cells from normal cells in tissue culture. *Proc Natl. Acad. Sci*. 93 pp.5146-5150.

PERCY, M. E.; MARKOVIC, V. D.; CRAPPER MCLACHLAN, D. R.; BERG, J. M.; HUMMEL, J. T.; LAING, M. E.; DEARIE, T. G.; ANDREWS, D. F. 1991 Family with 22-derived marker chromosome and late-onset dementia of the Alzheimer type. I. Application of a new model for estimation of the risk of disease associated with the marker. *Am. J. Med. Genet*. 39: 307-313

PERINI G, DELLA-BIANCA V, POLITI V, DELLA VALLE G, DAL-PRA I, ROSSI F, ARMATO U. 2002. Role of p75 neurotrophin receptor in the neurotoxicity by beta-amyloid peptides and synergistic effect of inflammatory cytokines. *J Exp Med*. 195(7):907-18..

RADEMAKERS, R.; DERMAUT, B.; PEETERS, K.; CRUTS, M.; HEUTINK, P.; GOATE, A.; VAN BROECKHOVEN, C.

2003. Tau (MAPT) mutation arg406trp presenting clinically with Alzheimer disease does not share a common founder in western Europe. *Hum. Mutat.* 22: 409-411.

REISBERG B, FERRIS SH, DE LEON MJ. 1982. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry.* 139: 1136-9.

ROBBINS JH, POLINSKY RJ, MOSHELL AN. 1983. Evidence that lack of deoxyribonucleic acid repair causes death of neurons in Xeroderma pigmentosum. *Ann. Neurol.* 13. 682-684.

ROBBINS JH, OTSUKA F, TARONE RE, POLINSKY RJ, BRUMBACK RA, NEE LE. 1985. Parkinson's disease and Alzheimer's disease: hypersensitivity to X rays in cultured cell lines. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 48:916-923

ROBISON SH, MUNZER JS, TANDAN R, BRADLEY WG. 1987. Alzheimer's disease cells exhibit defective repair of alkylating agent-induced DNA damage. *Ann Neurol.* 21. 250-258.

ROBISON JG, ELLIOTT J, DIXON K, OAKLEY GG. 2004. Replication protein A and the Mre11.Rad50.Nbs1 complex co-localize and interact at sites of stalled replication forks. *J Biol Chem.* 279(33):34802-10.

SALEHI A, OCAMPO M, VERHAAGEN J, SWAAB DF. 2000. P75 neurotrophin receptor in the nucleus basalis of meynert in relation to age, sex, and Alzheimer's disease. *Exp Neurol.* 161(1):245-58.

SAKAI Y, FURUICHI M, TAKAHASHI M, MISHIMA M, IWAI S, SHIRAKAWA M, NAKABEPPU Y. 2002. A molecular basis for the selective recognition of 2-hydroxy-dATP and 8-oxo-dGTP by human MTH1. *J Biol Chem.* 277(10):8579-87.

SANFORD KK, PARSHAD R, PRICE FM, TARONE RE, SCHAPIRO MB. 1993. X-ray induced Chromatid Damage in Cells from Down Syndrome and Alzheimer Disease patients in relation to DNA Repair and Cancer Proneness. *Cancer Genet Cytogenet.* 70. 25-30.

SCUDIERO DA, POLINSKY RJ, BRUMBACK RA, TARONE RE, NEE LE, ROBBINS JH. 1986. Alzheimer's disease fibroblasts are hypersensitive to the lethal effects of a DNA-damaging chemical. *Mutat. Res.* 159: 125-131.

SMITH TEA, NEARY D, ITZHAKI RF. 1987. DNA repair in lymphocytes from young and old individuals and from patients with Alzheimer's disease. *Mutat Res.* 184: 107-112.

SMITH TEA, ITZHAKI RF. 1989. Radiosensitivity of lymphocytes from patients with Alzheimer's disease. *Mutat Res.* 217. 11-17.

STADELMANN C, BRUCK W, BANCHER C, JELLINGER K, LASSMANN H. 1998 Alzheimer disease: DNA fragmentation indicates increased neuronal vulnerability, but not apoptosis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 57(5):456-64

STEWART GS, WANG B, BIGNELL CR, TAYLOR AM, ELLEDGE SJ. 2003. MDC1 is a mediator of the mammalian DNA damage checkpoint. *Nature.* 421(6926):961-6.

SULKAVA R, ROOSI L, KNUUTILA S. 1979. No elevated sister chromatid exchange in Alzheimer's disease. *Acta Neurol. Scand.* 59: 156-159.

SUTHERLAND BM, BENNETT PV, SIDORKINA O, LAVAL J. 2000. Clustered DNA damages induced in isolated DNA and in human cells by low doses of ionizing radiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 97(1):103-8.

TAN Z, SUN N, SCHREIBER SS. 1998. Immunohistochemical localization of redox factor-1 (Ref-1) in Alzheimer's hippocampus. *Neuroreport.* 9(12):2749-52.

TAYLOR, A. E.; YIP, A.; BRAYNE, C.; EASTON, D.; EVANS, J. G.; XUERE, J.; CAIRNS, N.; ESIRI, M. M.; RUBINSZTEIN, D. C. 2001. Genetic association of an LBP-1c/CP2/LSF gene polymorphism with late onset Alzheimer's disease. *J. Med. Genet.* 38: 232-233.

- TE KOPPELE JM, LUCASSEN PJ, SAKKEE AN, VAN ASTEN JG, RAVID R, SWAAB DF, VAN BEZOOIJEN CF. 1996. 8OHdG levels in brain do not indicate oxidative DNA damage in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 17(6):819-26.
- TELL G, DAMANTE G, CALDWELL D, KELLEY MR. 2005. The intracellular localization of APE1/Ref-1: more than a passive phenomenon? *Antioxid Redox Signal*. 7(3-4):367-84.
- TOBI SE, MOQUET JE, EDWARDS AA, LLOYD DC, ITZHAKI RF. 1990. Chromosomal radiosensitivity of lymphocytes from Alzheimer disease patients. *J. Med. Genet*. 27 (7) 437-440.
- TOBI SE, NEARY D, ITZHAKI RF. 1993. Alkylation damage and repair in Alzheimer's disease lymphocytes. *Gerontology*. 1993;39(5):241-51.
- TOBI SE, ITZHAKI RF. 1993. DNA double-strand breaks measured by pulsed-field gel electrophoresis in irradiated lymphocytes from normal humans and those with Alzheimer's disease. *Int. J. Radiat. Biol*. 63 (5). 617-622.
- TRIPPI F, BOTTO N, SCARPATO R, PETROZZI L, BONUCCELLI U, LATORRACA S, SORBI S, MIGLIORE L. 2001. Spontaneous and induced chromosome damage in somatic cells of sporadic and familial Alzheimer's disease patients. *Mutagenesis*. 16 (4) 323-7.
- TURNER BC, OTTEY M, ZIMONJIC DB, POTOCZEK M, HAUCK WW, PEQUIGNOT E, KECK-WAGGONER CL, SEVIGNANI C, ALDAZ CM, MCCUE PA, PALAZZO J, HUEBNER K, POPESCU NC. 2002. The fragile histidine triad/common chromosome fragile site 3B locus and repair-deficient cancers. *Cancer Res*. 62(14):4054-60.
- UZIEL T, LERENTHAL Y, MOYAL L, ANDEGEKO Y, MITTELMAN L, SHILOH Y. 2003. Requirement of the MRN complex for ATM activation by DNA damage. *EMBO J*. 22(20):5612-21.
- WANG Y, CORTEZ D, YAZDI P, NEFF N, ELLEDGE SJ, QIN J. 2000. BASC, a super complex of BRCA1-associated proteins involved in the recognition and repair of aberrant DNA structures. *Genes Dev*. 14(8):927-39.
- WILSON JB, JOHNSON MA, STUCKERT AP, TRUEMAN KL, MAY S, BRYANT PE, MEYN RE, D'ANDREA AD, Jones NJ. 2001. The Chinese hamster FANCG/XRCC9 mutant NM3 fails to express the monoubiquitinated form of the FANCD2 protein, is hypersensitive to a range of DNA damaging agents and exhibits a normal level of spontaneous sister chromatid exchange. *Carcinogenesis*. 22(12):1939-46.
- YAAR M, ZHAI S, PILCH PF, DOYLE SM, EISENHAUER PB, FINE RE, GILCHREST BA. 1997. Binding of beta-amyloid to the p75 neurotrophin receptor induces apoptosis. A possible mechanism for Alzheimer's disease. *J Clin Invest*. 100(9):2333-40.
- YAN S D; CHEN X; FU J; CHEN M; ZHU H; ROHER A; SLATTERY T; ZHAO L; NAGASHIMA M; MORSE J; MIGHELI A; NAWROTH P; STERN D; SCHMIDT A M 1996. RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 382: 685-691
- ZHANG Y, HONG Y, BOUNHAR Y, BLACKER M, ROUCOU X, TOUNEKTI O, VEREKER E, BOWERS WJ, FEDEROFF HJ, GOODYER CG, LEBLANC A. 2003. p75 neurotrophin receptor protects primary cultures of human neurons against extracellular amyloid beta peptide cytotoxicity. *J Neurosci*. 23(19):7385-94.

ANEXO 1. TABLAS DE RESULTADOS

1.1 ANOMALÍAS NUMÉRICAS

1.1.1 CULTIVOS NO IRRADIADOS

Tabla 1.1. Frecuencia de Anomalías numéricas en Linfocitos no Irradiados de pacientes.

Anomalías numéricas	Metafases	
	Frecuencia	%
	n=340	
47,XXX	3	0,88
47,XX,+mar	1	0,29
TOTAL	4	1,18

Tabla 1.2. Frecuencia de Anomalías numéricas en Linfocitos no Irradiados de controles.

Anomalías numéricas	Metafases	
	Frecuencia	%
	n=303	
47,XX,+mar	2	0,66
45,XX,-10	1	0,33
45,XX,-14	1	0,33
47,XX,+?mar	1	0,33
47,XXX	1	0,33
48,XX,+7,+17	1	0,33
47,XX,+?der(21)	1	0,33
47,XX,+21	1	0,33
TOTAL	9	2,97

1.1.2 CULTIVOS IRRADIADOS

Tabla 1.3. Anomalías numéricas en Linfocitos Irradiados de pacientes

Anomalías numéricas	Metafases	
	Frecuencia	%
	n=261	
48,XX,+13,+21	1	0,38
47,XX,+21	1	0,38
TOTAL	2	0,77

Tabla 1.4. Anomalías numéricas en Linfocitos Irradiados de controles

Anomalías numéricas	Metafases	
	Frecuencia	%
	n=291	
48,XX,+2mar	3	1,03
46,XX,2dmin	1	0,34
46,XX,ace	1	0,34
46,XX,3ace	1	0,34
47,XX,+21	1	0,34
47,XX,+r(?)	1	0,34
47,XXX	1	0,34
49,XXX,+18+22	1	0,34
TOTAL	10	3,44

1.2 ANOMALÍAS ESTRUCTURALES

1.2.1 CULTIVOS NO IRRADIADOS

Tabla 1.5. Anomalías Estructurales en Linfocitos no Irradiados de pacientes.

Anomalías estructurales	Metafases afectadas	
	Frecuencia n=340	%
46,XX,del(1)(p21)	1	0,29
46,XX,der(2)del(1)(p21)t(2;1)(q33;p21)	1	0,29
46,XX,t(7;14)(q32;q21)	1	0,29
45,XX,der(21)t(21;22)(q22;q11)-22	1	0,29
45,XX,dic(6;12)(q21;q24)	1	0,29
46,XX,del(12)(p13)	1	0,29
46,XX,add(17)(q25)	1	0,29
46,XX,del(18)(q21)	1	0,29
46,XX,der(13)del(1)(q21)t(1;13)(q21;q34)	1	0,29
46,XX,-17,+mar	1	0,29
46,XX,del(17)(q24)	1	0,29
TOTAL	11	3,24

Tabla 1.6. Anomalías Estructurales en Linfocitos no Irradiados de controles.

Anomalías estructurales	Metafases afectadas	
	Frecuencia n=303	%
45,XX,-7,add(15)(q26)	1	0,33
46,X,-X+mar	1	0,33
46,XX,?add(18)(p11.3)	1	0,33
46,XX,?inv (5)(p15q12)	1	0,33
46,XX,add(18)(p11), del(2)(p14)	1	0,33
46,XX,del(11)(q14q23)	1	0,33
46,XX,del(18)(q11)	1	0,33
46,XX,del(2)(p14),del(4)(q11),+8,-20	1	0,33
46,XX,del(7)(p15)	1	0,33
46,XX,del(8)(p12)	1	0,33
46,XX,del(8)(q22)	1	0,33
46,XX,der(15)del(13)(q13)t(13;15)(q13;q26)	1	0,33
46,XX,tas(9;12)(p24;q24)	1	0,33
TOTAL	13	4,29

Tabla 1.7. Anomalías estructurales por cromosoma en muestras de sangre periférica no irradiada de pacientes.

Cromosoma afectado	Anomalía estructural	Frecuencia n=340	Anomalías por cromosoma
1	del(1)(p21)	1	3
	der(2)del(1)(p21)t(2;1)(q33;p21)	1	
	der(13)del(1)(q21)t(1;13)(q21;q34)	1	
17	add(17)(q25)	1	3
	del(17)(q24)	1	
	-17+mar	1	
12	dic(6;12)(q21;q24)	1	2
	del(12)(p13)	1	
2	der(2)del(1)(p21)t(2;1)(q33;p21)	1	1
6	dic(6;12)(q21;q24)	1	1
7	t(7;14)(q32;q21)	1	1
13	der(13)del(1)(q21)t(1;13)(q21;q34)	1	1
14	t(7;14)(q32;q21)	1	1
18	del(18)(q21)	1	1
21	der(21)t(21;22)(q22;q11) -22	1	1
22	der(21)t(21;22)(q22;q11) -22	1	1

Tabla 1.8. Anomalías estructurales por cromosoma en muestras de sangre periférica no irradiada de controles.

Cromosoma afectado	Anomalía estructural	Frecuencia n=303	Anomalías por cromosoma
18	del(18)(q11)	1	3
	add(18)(p11)	1	
	?add(18)(p11.3)	1	
2	del(2)(p14)	2	2
8	del(8)(p12)	1	2
	del(8)(q22)	1	
15	add(15)(q26)	1	2
	der(15)del(13)(q13)t(13;15)(q13;q26)	1	
4	del(4)(q11)	1	1
5	?inv (5)(p15q12)	1	1
9	tas(9;12)(p24;q24)	1	1
11	del(11)(q14q23)	1	1
12	tas(9;12)(p24;q24)	1	1
13	der(15)del(13)(q13)t(13;15)(q13;q26)	1	1
X	-X,+mar	1	1
7	del(7)(p15)	1	1

1.2.2 TIPOS DE ANOMALÍAS ENCONTRADAS

Tabla 1.9. Tipos de anomalías estructurales en cultivos irradiados y no irradiados.

Tipo de anomalía	No Irradiado		Irradiado	
	Pacientes n=340	Controles n=303	Pacientes n=261	Controles n=291
Deleciones	4	7	31	25
Traslocaciones	4	1	13	20
Marcador	1	1	6	12
Material adicional de origen desconocido(add)	1	3	7	2
dicéntricos	1		3	5
Inversiones		1	1	3
Asociación telomérica (por rotura)		1		
Derivados de origen desconocido			2	1
Anillos			3	3
Inserción				1
Trirradial				1
Fragmentos acéntricos				3

1.2.3 CULTIVOS IRRADIADOS

Tabla 1.10. Anomalías estructurales en Linfocitos Irrradiados de pacientes

Anomalías estructurales	Metafases afectadas	
	n=261	%
44,XX,dic(2;5)(q32;p15),del(10)(q22),-15	1	0,38
45,X,-X,del(13)(q21),add(14)(q32), add(15)(q25)	1	0,38
45,X,-X,der(11)del(1)(q22)t(1;11)(q24;q22)	1	0,38
45,XX,-8,der(18)del(10)(q24)t(10;18)(q24;q22)	1	0,38
45,XX,del(1)(q42),-10,add(21)(q22)	1	0,38
45,XX,dic(3;9)(q25;q34)	1	0,38
46,X,del(X)(q21)	1	0,38
46,X,del(X)(q23)	1	0,38
46,X,del(X)(q24),del(17)(q11)	1	0,38
46,X,-X,+mar	1	0,38
46,XX, der(2)del(2)(q22)t(2;6)(q22;q24)	1	0,38
46,XX, der(22)del(5)(p12)t(5;22)(p12;p11)	1	0,38
46,XX,?der(8)	1	0,38
46,XX,+1,dic(1;5)(q12;p15), ?del(1)(qter→q12:)	1	0,38
46,XX,-11,+mar	1	0,38
46,XX,-20,+mar	1	0,38
46,XX,-22,+mar	1	0,38
46,XX,-5,+mar	1	0,38
46,XX,add(21)(pter)	1	0,38
46,XX,add(5)(p15)	1	0,38
46,XX,del(1)(q11)	1	0,38
46,XX,del(1)(q22)	1	0,38
46,XX,del(1)(q32q41)	1	0,38
46,XX,del(11)(q12)	1	0,38
46,XX,del(13)(q14q32),r(8)(p23q24)	1	0,38
46,XX,del(13)(q21),del(13)(q21)	1	0,38
46,XX,del(14)(q24)	1	0,38
46,XX,del(15)(q21)	1	0,38
46,XX,del(17)(q12)	1	0,38
46,XX,del(18)(p11)	1	0,38
46,XX,del(18)(q12)	1	0,38
46,XX,del(2)(q32)	1	0,38
46,XX,del(5)(p11),inv(8)(p21.2q21.2),del(12)(p11.2),add(17)(p13),del(18)(p11.3→q12)	1	0,38
46,XX,del(5)(q15)	1	0,38
46,XX,del(7)(q33)	1	0,38
46,XX,del(8)(p11)	1	0,38
46,XX,del(8)(p12)	1	0,38
46,XX,del(9)(q11)	1	0,38
46,XX,der(12)del(12)(q12)t(12;12)(q24;q12)	1	0,38
46,XX,der(15)del(14)(q21)t(14;15)(q21;q26)	1	0,38
46,XX,der(15)del(17)(q11.2)t(15;17)(p11;q11.2)	1	0,38
46,XX,der(21)(q?)	1	0,38
46,XX,der(3)del(8)(q21)t(3;8)(p25;q21)	1	0,38
46,XX,der(6)del(10)(q23)t(6;10)(p25;q23)	1	0,38
46,XX,r(7)(p22q31)	1	0,38
46,XX,r(9)(p24q34)	1	0,38
46,XX,t(3;7)(q21;q21)	1	0,38
46,XX,t(9;11)(q34;q14)	1	0,38
47,X,del(X)(q21),del(1)(p22),+mar	1	0,38
47,XX,+der(?)del(14)(q13)t(?;14)(?;q13)	1	0,38
48,XX,+5+8,del(10)(q22)	1	0,38
48,XX,del(1)(p31),add(16)(p?),+17,+17	1	0,38
TOTAL	52	19,92

Tabla 1.11. Anomalías estructurales en Linfocitos Irradiados de controles

Anomalías estructurales	Metafases afectadas	
	n=291	%
46,XX,inv(9)(p11q12)	2	0,69
45,?-X,ins(X;?)(p11;?)	1	0,34
45,X,-X,ace	1	0,34
45,XX,?dic(1;3)(q44;p14)	1	0,34
45,XX,-1,ace	1	0,34
45,XX,-18,der(18)del(1)(p22)t(1;18)(p22;q23)	1	0,34
45,XX,-2,+ace	1	0,34
45,XX,dic(11;12)(q22;q14)	1	0,34
45,XX,dic(13;20)(q34;p11),del(8)(q21)	1	0,34
46,X,der(22)del(X)(q22)t(X;22)(q22;q13)	1	0,34
46,X,r(X)(p22q27),del(3)(p14)	1	0,34
46,X,del(X)(q21)	1	0,34
46,X,der(X)del(12)(q11)t(X;12)(q22;q11)	1	0,34
46,X,-X,-9,+2mar	1	0,34
46,XX,?der(14)del(2)(p11)t(2;14)(14pter→14q32::2p25→2p11)	1	0,34
46,XX,del(9)(q11)	1	0,34
46,XX,+1,der(1;2)del(1)(q11)t(1;2)(p10;q10),der(7)t(2;7)(q24;?q22)	1	0,34
46,XX,+tr(3;13;22)(q29;p11.1;q13)	1	0,34
46,XX,add(2)(p25),-?4,+mar	1	0,34
46,XX,del(1)(p21)	1	0,34
46,XX,del(1)(p31)	1	0,34
46,XX,del(1)(q11)	1	0,34
46,XX,del(1)(p11)	1	0,34
46,XX,del(11)(q22)	1	0,34
46,XX,del(16)(p12)	1	0,34
46,XX,del(2)(q12),del(3)(q11),del(6)(q21q24)	1	0,34
46,XX,del(2)(q23q35)	1	0,34
46,XX,del(2)(q35),der(20)del(3)(p14)t(3;20)(p14;q12)	1	0,34
46,XX,del(3)(q13)	1	0,34
46,XX,del(4)(q23),add(6)(p24)	1	0,34
46,XX,del(7)(q21),del(6)(p12)	1	0,34
46,XX,del(8)(p22)	1	0,34
46,XX,der(1)del(11)(q13)t(1;11)(p32;q13),del(2)(q33),der(16)t(16;?)	1	0,34
46,XX,der(10)del(15)(q23)t(10;15)(q26;q23)	1	0,34
46,XX,der(12)del(9)(q22)t(9;12)(q22;p12)	1	0,34
46,XX,der(16)del(1)(p32)t(1;16)(p32;p13)	1	0,34
46,XX,der(17)del(17)(q23)t(17;17)(q25;q23)	1	0,34
46,XX,der(17)del(2)(p21)t(2;17)(p21;p13)	1	0,34
46,XX,der(20)del(4)(p15.1)t(4;20)(p15.1;q13.2)	1	0,34
46,XX,der(4)del(2)(q13)t(2;4)(q13;p16)	1	0,34
46,XX,der(6)del(14)(q22)t(6;14)(p25;q22)	1	0,34
46,XX,der(7)del(14)(q12)t(7;14)(q35;q12)	1	0,34
46,XX,der(8)del(6)(q15)t(6;8)(q15;q24)	1	0,34
46,XX,dic(4;?)(q?:q?)	1	0,34
46,XX,inv(3)(p14;q24)	1	0,34
46,XX,t(3;6)(q26.3;q22)	1	0,34
47,XX,der(18)del(17)(q24)t(17;18)(q24;q23),+?21	1	0,34
48,XX,del(1)(p31),add(16)(p?),+17,+17	1	0,34
48,XX,del(2)(q10),+r(?)+r(?)	1	0,34
48,XX,del(4)(p15),del(6)(q12),del(17)(q12)+2mar	1	0,34
49,XX,del(2)(q32),+3mar	1	0,34
51,XX,dic(14;20)(q?21;q13),+6 mar	1	0,34
TOTAL	53	18,21

Tabla 1.12. Frecuencia de anomalías estructurales por cromosoma en muestras de sangre periférica irradiada de pacientes. (1ra parte)

Cromo- soma afectado	Anomalía estructural	Anomalías por cromosoma
1	dic(1;5)(q12;p15), ?del(1)(qter→q12:) der(11)del(1)(q22)t(1;11)(q24;q22) del(1)(p31) del(1)(q42) del(1)(q11) del(1)(q22) del(1)(q32q41) del(1)(p22)	8
5	del(5)(p11) -5+mar add(5)(p15) del(5)(q15) dic(1;5)(q12;p15), ?del(1)(qter→q12:) dic(2;5)(q32;p15) der(22)del(5)(p12)t(5;22)(p12;p11)	7
8	der(3)del(8)(q21)t(3;8)(p25;q21) inv(8)(p21.2q21.2) ?der(8) del(8)(p11) del(8)(p12) r(8)(p23q24)	6
X	del(X)(q21) del(X)(q24) -X,+mar del(X)(q23)	5
9	t(9;11)(q34;q14) del(9)(q11) r(9)(p24q34) dic(3;9)(q25;q34)	4
10	der(18)del(10)(q24)t(10;18)(q24;q22) del(10)(q22) der(6)del(10)(q23)t(6;10)(p25;q23) del(10)(q22)	4
11	46,XX,-11,+mar 46,XX,del(11)(q12) 46,XX,t(9;11)(q34;q14) 45,X,-X,der(11)del(1)(q22)t(1;11)(q24;q22)	4
14	add(14)(q32) del(14)(q24) +der(?)del(14)(q13)t(?;14)(?;q13) der(15)del(14)(q21)t(14;15)(q21;q26)	4
15	der(15)del(14)(q21)t(14;15)(q21;q26) der(15)del(17)(q11.2)t(15;17)(p11;q11.2) del(15)(q21) add(15)(q25)	4

Tabla 1.12. Frecuencia de anomalías estructurales por cromosoma en muestras de sangre periférica irradiada de pacientes (continuación).

Cromo- soma afectado	Anomalía estructural	Anomalías por cromosoma
17	del(17)(q11)	4
	del(17)(q12)	
	der(15)del(17)(q11.2)t(15;17)(p11;q11.2)	
	add(17)(p13)	
18	del(18)(p11)	4
	del(18)(q12)	
	del(18)(p11.3→q12)	
	der(18)del(10)(q24)t(10;18)(q24;q22)	
2	dic(2;5)(q32;p15)	3
	der(2)del(2)(q22)t(2;6)(q22;q24)	
	del(2)(q32)	
3	46,XX,t(3;7)(q21;q21)	3
	46,XX,der(3)del(8)(q21)t(3;8)(p25;q21)	
	45,XX,dic(3;9)(q25;q34)	
7	t(3;7)(q21;q21)	3
	del(7)(q33)	
	r(7)(p22q31)	
12	der(12)del(12)(q12)t(12;12)(q24;q12)	3
	der(12)del(12)(q12)t(12;12)(q24;q12)	
	del(12)(p11.2)	
13	del(13)(q14q32)	3
	del(13)(q21),del(13)(q21)	
	del(13)(q21)	
21	add(21)(pter)	3
	der(21)(q?)	
	add(21)(q22)	
6	der(6)del(10)(q23)t(6;10)(p25;q23)	2
	der(2)del(2)(q22)t(2;6)(q22;q24)	
22	der(22)del(5)(p12)t(5;22)(p12;p11)	2
	-22,+mar	
16	add(16)(p?)	1
20	-20+mar	1

Tabla 1.13. Frecuencia de anomalías estructurales por cromosoma en muestras de sangre periférica irradiada de controles. (1ra parte)

Cromo- soma afectado	Anomalía estructural	Anomalías por cromosoma
2	add(2)(p25) del(2)(q12) del(2)(q35) del(2)(q10) del(2)(q32), +3mar 46,XX,del(2)(q23q35) -2,+ace der(1;2)(q10;p10)del(1)(q11) der(7)t(2;7)(q24;q22) del(2)(q33) der(4)del(2)(q13)t(2;4)(q13;p16) ?der(14)del(2)(p11)t(2;14)(14pter→14q32::2p25→2p11)	12
1	der(1;2)(q10;p10)del(1)(q11) ?dic(1;3)(q44;p14) der(1)del(11)(q13)t(1;11)(p32;q13) -1,ace del(1)(q11) del(1)(p31) del(1)(p21) der(18)del(1)(p22)t(1;18)(p22;q23)	8
3	?dic(1;3)(q44;p14) del(3)(q11) t(3;6)(q26.3;q22) tr(3;13;22)(q29;p11.1;q13) del(3)(q13) inv(3)(p14;q24) der(20)del(3)(p14)t(3;20)(p14;q12) del(3)(p14)	8
X	der(22)del(X)(q22)t(X;22)(q22;q13) r(X)(p22q27) -X+2mar der(X)del(12)(q11)t(X;12)(q22;q11) ins(X;?)(p11;?) -X,ace del(X)(q21)	7
4	-?4,+mar der(4)del(2)(q13)t(2;4)(q13;p16) del(4)(q23) del(4)(p15) dic(4;?)(q?;q?) der(20)del(4)(p15.1)t(4;20)(p15.1;q13.2)	6
6	del(6)(q21q24) t(3;6)(q26.3;q22) add(6)(p24) del(6)(q12) der(6)del(14)(q22)t(6;14)(p25;q22) der(8)del(6)(q15)t(6;8)(q15;q24)	6
17	der(17)del(17)(q23)t(17;17)(q25;q23) der(17)del(17)(q23)t(17;17)(q25;q23) der(18)del(17)(q24)t(17;18)(q24;q23) der(17)del(2)(p21)t(2;17)(p21;p13) del(17)(q12)	5

Tabla 1.13. Frecuencia de anomalías estructurales por cromosoma en muestras de sangre periférica irradiada de controles (continuación).

Cromo- soma afectado	Anomalía estructural	Anomalías por cromosoma
9	46,XX,inv(9)(p11q12)	5
	46,XX, del(9)(q11)	
	-9,+2mar	
	der(12)del(9)(q22)t(9;12)(q22;p12)	
20	der(20)del(4)(p15.1)t(4;20)(p15.1;q13.2)	4
	dic(14;20)(q?21;q13)	
	dic(13;20)(q34;p11)	
	der(20)del(3)(p14)t(3;20)(p14;q12)	
11	dic(11;12)(q22;q14)	4
	del(11)(q22)	
	del(11)(p11)	
	der(1)del(11)(q13)t(1;11)(p32;q13)	
14	?der(14)del(2)(p11)t(2;14)(14pter→14q32::2p25→2p11)	4
	dic(14;20)(q?21;q13)	
	der(6)del(14)(q22)t(6;14)(p25;q22)	
	der(7)del(14)(q12)t(7;14)(q35;q12)	
7	del(7)(q21)	3
	der(7)del(14)(q12)t(7;14)(q35;q12)	
	der(7)t(2;7)(q24;?q22)	
8	der(8)del(6)(q15)t(6;8)(q15;q24)	3
	del(8)(p22)	
	del(8)(q21)	
12	der(X)del(12)(q11)t(X;12)(q22;q11)	3
	der(12)del(9)(q22)t(9;12)(q22;p12)	
	dic(11;12)(q22;q14)	
16	del(16)(p12)	3
	der(16)del(1)(p32)t(1;16)(p32;p13)	
	der(16)t(16;?)	
13	dic(13;20)(q34;p11)	2
	tr(3;13;22)(q29;p11.1;q13)	
18	der(18)del(1)(p22)t(1;18)(p22;q23)	2
	der(18)del(17)(q24)t(17;18)(q24;q23)	
22	46,XX,tr(3;13;22)(q29;p11.1;q13)	2
	46,X, der(22)del(X)(q22)t(X;22)(q22;q13)	
10	der(10)del(15)(q23)t(10;15)(q26;q23)	1

1.3 CARIOTIPOS ENCONTRADOS

1.3.1 CULTIVOS NO IRRADIADOS

Tabla 1.14. Tipos de Cariotipos en mosaico encontrados en cultivos de sangre periférica no irradiada de Pacientes

Código de Individuo	Cariotipo	%	Tipo de mosaico
P1	98 metafases 46,XX / 46,XX,add(17)(q25) / 46,XX,der(13)del(1)(q21)t(1;13)(q21;q34)/ 46,XX,del(18)(q21)	96,7 1,11 1,11 1,11	Normal / Anomalía estructural
P2	71 metafases 46,XX / 45,XX,der(21)t(21;22)(q22;q11)-22 / 45,XX,dic(6;12)(q21;q24)/ 46,XX,del(12)(p13)	95,6 1,41 1,41 1,41	Normal / Anomalía estructural
P3	90 metafases 46,XX / 46,XX,del(1)(p21)/ 46,XX,der(2)del(1)(p21)t(2;1)(q33;p21)/ 46,XX,t(7;14)(q32;q21)	94,9 1,02 1,02 1,02	Normal / Anomalía numérica / Anomalía estructural
P4	81 metafases 46,XX / 47,XX,+mar / 47,XXX/ 46,XX,-17,+mar/ 46,XX,del(17)(q24)	95,1 1,23 1,23 1,23 1,23	Normal / Anomalía numérica / Anomalía estructural

Tabla 1.15. Tipos de Cariotipos en mosaico encontrados en cultivos de sangre periférica no irradiada de Controles

Código de Individuo	Cariotipo	%	Tipo de mosaico
C1	64 metafases 46,XX / 46,X,-X+mar	98,4 1,61	Normal / Anomalía estructural
C2	62 metafases 46,XX / 47,XX,+mar / 46,XX,?inv (5)(p15q12) / 46,XX,del(18)(q11) / 46,XX,del(7)(p15)	93,8 1,56 1,56 1,56 1,56	Normal / Anomalía numérica / Anomalía estructural
C3	91 metafases 46,XX / 45,XX,-10 / 45,XX,-14 / 47,XX,+?mar/ 47,XXX / 48,XX,+7,+17 / 45,XX,-7,add(15)(q26) / 46,XX,?add(18)(p11.3)/ 46,XX,del(8)(p12) / 46,XX,der(15)del(13)(q13)t(13;15)(q13;q26) / 46,XX,tas(9;12)(p24;q24)	89,0 1,10 1,10 1,10 1,10 1,10 1,10 1,10 1,10 1,10 1,10	Normal / Anomalía numérica / Anomalía estructural
C4	86 metafases 46,XX / 47,XX,+?der(21) / 47,XX,+21 / 47,XX,+mar	96,5 1,16 1,16 1,16	Normal / Anomalía numérica / Anomalía estructural

1.3.1 CULTIVOS IRRADIADOS

Tabla 1.16. Tipos de Cariotipos en mosaico encontrados en cultivos de sangre periférica irradiada de Pacientes

Código de Individuo	Cariotipo	%	Tipo de mosaico
P1	47 metafases	76,6	Normal / Anomalía estructural
	46,XX / Estructurales:		
P2	89 metafases	91,2	Normal / Anomalía estructural
	46,XX / Estructurales:		
P3	80 metafases	73,0	Normal / Anomalía numérica / Anomalía estructural
	46,XX / 48,XX,+13,+21 / Estructurales:		
P4	45 metafases	73,3	Normal / Anomalía numérica / Anomalía estructural
	46,XX / 47,XX,+21 / Estructurales:		

Tabla 1.17. Tipos de Cariotipos en mosaico encontrados en cultivos de sangre periférica irradiada de Controles

Código de Individuo	Cariotipo	%	Tipo de mosaico	
C1	60 metafases	65,0	Normal / Anomalía numérica / Anomalía estructural	
	46,XX /			3,33
	48,XX,+2mar/			1,67
	46,XX,+2dmin /			1,67
	47,XXX/			26,7
C2	91 metafases	76,9	Normal / Anomalía numérica / Anomalía estructural	
	46,XX /			1,1
	47,XX,+21 /			1,1
	47,XX,+r(?)/			1,1
	48,XX,+2mar /			19,8
C3	52 metafases	84,6	Normal / Anomalía numérica / Anomalía estructural	
	46,XX /			1,92
	49,XXX,+18+22 / Estructurales:			13,5
C4	88 metafases	86,4	Normal / Anomalía numérica / Anomalía estructural	
	46,XX /			1,14
	46,XX,ace / Estructurales:			12,5

1.4 FRAGILIDADES

1.4.1 CULTIVOS NO IRRADIADOS

Tabla 1.18. Fragilidades presentes más de una vez en cultivos no irradiados de pacientes y controles (1ra parte)

PACIENTES			CONTROLES		
Sitio frágil	Frecuencia n=340	individuos afectados n=4	Sitio frágil	Frecuencia n=303	individuos afectados n=4
9 q12	65	4	9 q12	37	4
3 p14	16	4	3 p14	23	4
6 q25	11	3	1 p10	11	3
9 q11	9	3	2 q11	10	4
17 q21	9	2	2 p10	6	3
X q21	8	3	3 p10	6	3
1 p21	7	4	11 q13	5	2
2 q11	6	4	X p21	4	3
1 p11	6	3	X q21	4	3
1 q12	6	3	6 q25	4	3
3 p10	5	3	12 q21	4	3
6 q26	5	3	1 q12	4	2
7 q32	5	3	4 p16	4	2
12 q13	5	3	9 q11	4	2
11 q13	5	2	13 q21	4	2
13 q21	5	2	6 q27	3	3
4 q22	4	4	8 q22	3	3
1 p10	4	2	X p22.2	3	2
1 q22	4	2	1 q21	3	2
X p22	3	3	2 q34	3	2
X p21	3	3	4 q11	3	2
8 q24.1	3	3	5 p14	3	2
1 q23	3	2	5 q31	3	2
3 p21	3	2	6 p21	3	2
6 p22	3	2	16 q11.2	3	2
6 q16	3	2	16 p11.2	3	2
7 q22	3	2	5 q14	3	1
X p11	2	2	X p22.3	2	2
X p22.1	2	2	X q13	2	2
1 p34	2	2	X q25	2	2
1 p13	2	2	1 p32	2	2
1 q21	2	2	1 q22	2	2
1 q11	2	2	1 q23	2	2
2 p12	2	2	1 q41	2	2
2 p11.2	2	2	2 q21	2	2
2 p10	2	2	2 q31	2	2
2 p24	2	2	2 q32	2	2
2 q12	2	2	2 q33	2	2
3 q27	2	2	3 p13	2	2
3 q22	2	2	3 p23	2	2
3 q13	2	2	4 p15.2	2	2
4 q32	2	2	4 q23	2	2
4 q28	2	2	4 q28	2	2
4 p15.2	2	2	5 q23	2	2
4 q31	2	2	6 p10	2	2
5 p14	2	2	6 p11	2	2
6 p10	2	2	7 q11.2	2	2
6 p21.3	2	2	7 q22	2	2
7 q21	2	2	8 q23	2	2
7 q11.2	2	2	9 p12	2	2
8 q23	2	2	9 q33	2	2
8 p23	2	2	10 q11	2	2
9 p12	2	2	11 p11.2	2	2
9 q21	2	2	11 q21	2	2
12 q11	2	2	12 q15	2	2
12 p10	2	2	13 q14	2	2

Tabla 1.18. Fragilidades presentes más de una vez en cultivos no irradiados de pacientes y controles (continuación)

PACIENTES			CONTROLES		
Sitio frágil	Frecuencia n=340	individuos afectados n=4	Sitio frágil	Frecuencia n=303	individuos afectados n=4
16 q23	2	2	13 q31	2	2
16 p13	2	2	14 q22	2	2
17 q12	2	2	X q27	2	1
17 q11	2	2	1 p21	2	1
19 p13.3	2	2	1 p11	2	1
20 q13.3	2	2	5 p11	2	1
1 q31	2	1	6 q26	2	1
1 q42	2	1	7 q21	2	1
2 q32	2	1	7 q32	2	1
5 q31	2	1	8 p10	2	1
5 q11	2	1	8 p11	2	1
6 q11	2	1	9 p11	2	1
9 p24	2	1	9 p10	2	1
9 q13	2	1	11 q14	2	1
10 q22	2	1	12 p10	2	1
10 q24	2	1	12 p13	2	1
16 q24	2	1	13 q22	2	1
16 p11	2	1	16 p11	2	1
16 q11	2	1	16 p10	2	1
20 q11	2	1			

Tabla 1.19. Frecuencia de fragilidades por cromosoma en muestras de sangre periférica no irradiada de pacientes (1ra parte).

PACIENTES					CONTROLES				
Cromosoma afectado	banda	Frecuencia n=340	Número de individuos en que estuvo afectado n=4	fragilidades por cromosoma	Cromosoma afectado	banda	Frecuencia n=303	Número de individuos en que estuvo afectado n=4	fragilidades por cromosoma
9	p10	1	1	86	9	p10	2	1	54
	p11	1	1						
	p12	2	2						
	p13	1	1						
	p21	1	1						
	p24	2	1						
	q11	9	3						
	q12	65	4						
	q13	2	1						
1	q21	2	2	46	1	q33	2	2	39
	p10	4	2						
	p11	6	3						
	p12	1	1						
	p13	2	2						
	p21	7	4						
	p32	1	1						
p33	1	1							
p34	2	2							
1	q11	2	2	46	1	p34.3	1	1	39
	q12	6	3						
	q21	2	2						
	q22	4	2						
	q23	3	2						
	q31	2	1						
	q41	1	1						
q42	2	1							
3	p10	5	3	36	3	p10	6	3	38
	p11	1	1						
	p13	1	1						
	p14	16	4						
	p21	3	2			p11	1	1	

Tabla 1.19. Frecuencia de fragilidades por cromosoma en muestras de sangre periférica no irradiada de pacientes (2da parte)

PACIENTES					CONTROLES				
Cromosoma afectado	banda	Frecuencia n=340	individuos en que estuvo afectado	fragilidades por cromosoma	Cromosoma afectado	banda	Frecuencia n=303	individuos en que estuvo afectado	fragilidades por cromosoma
3	p24	1	1	36	3	p12	1	1	38
	q13	2	2			p13	2	2	
	q21	1	1			p14	23	4	
	q22	2	2			p21	1	1	
	q25	1	1			p23	2	2	
	q26	1	1			p24	1	1	
	q27	2	2			p25	1	1	
6	p10	2	2	34	2	p10	6	3	36
	p12	1	1			p16	1	1	
	p21.1	1	1			p21	1	1	
	p21.3	2	2			q11	10	4	
	p22	3	2			q11.1	1	1	
	q11	2	1			q12	1	1	
	q12	1	1			q13	1	1	
	q15	1	1			q14.1	1	1	
	q16	3	2			q21	2	2	
	q21	1	1			q24	1	1	
	q25	11	3			q31	2	2	
	q26	5	3			q32	2	2	
	q27	1	1			q33	2	2	
X	p11	2	2	27	X	q34	3	2	24
	p21	3	3			q35	1	1	
	p22	3	3			q41	1	1	
	p22.1	2	2			p10	1	1	
	p22.2	1	1			p11	1	1	
	p22.3	1	1			p21	4	3	
	q11	1	1			p22	1	1	
	q13	1	1			p22.2	3	2	
	q21	8	3			p22.3	2	2	
	q23	1	1			q10	1	1	
	q24	1	1			q11	1	1	
	q25	1	1			q13	2	2	
	q27	1	1			q21	4	3	
q28	1	1	q25	2	2				
2	p10	2	2	26	6	q27	2	1	23
	p11.2	2	2			p10	2	2	
	p12	2	2			p11	2	2	
	p15	1	1			p12	1	1	
	p23	1	1			p21	3	2	
	p24	2	2			p21.3	1	1	
	q11	6	4			p23	1	1	
	q12	2	2			p24	1	1	
	q22	1	1			q16	1	1	
	q24	1	1			q21	1	1	
	q32	2	1			q22	1	1	
	q33	1	1			q25	4	3	
	q34	1	1			q26	2	1	
	q36	1	1			q27	3	3	
	q37	1	1			5	p10	1	
4	p15.2	2	2	p11	2		1		
	q10	1	1	p14	3		2		
	q11	1	1	p15.1	1		1		
	q13	1	1	q11	1		1		
	q21	1	1	q11.2	1		1		
	q22	4	4	q12	1		1		
	q23	1	1	q14	3		1		
	q27	1	1	q21	1		1		
	q28	2	2	q23	2		2		
	q31	2	2	q31	3	2			
q32	2	2	q32	1	1				

Tabla 1.19. Frecuencia de fragilidades por cromosoma en muestras de sangre periférica no irradiada de pacientes (3ra parte)

PACIENTES					CONTROLES						
Cromosoma afectado	banda	Frecuencia n=340	individuos en que estuvo afectado	fragilidades por cromosoma	Cromosoma afectado	banda	Frecuencia n=303	individuos en que estuvo afectado	fragilidades por cromosoma		
5	p14	2	2	18	5	q33	1	1	22		
	p15	1	1			q35	1	1			
	q11	2	1		4	p12	1	1	19		
	q11.2	1	1			p15.2	2	2			
	q12	1	1			p16	4	2			
	q13	1	1			q11	3	2			
	q15	1	1			q12	1	1			
	q21	1	1			q23	2	2			
	q22	1	1			q28	2	2			
	q23	1	1			q31	1	1			
	q24	1	1			q32	1	1			
	q31	2	1			q33	1	1			
	q32	1	1			q34	1	1			
q33	1	1	11	p10	1	1	16				
q35	1	1		p11	1	1					
p13	1	1		p11.2	2	2					
q11	2	2		p14	1	1					
q11.2	1	1		q13	5	2					
q12	2	2		q14	2	1					
q21	9	2	q21	2	2						
q22	1	1	q22	1	1						
12	p10	2	2	q25	1	1	12	p10	2	1	15
	p13	1	1	p11	1	1					
	q11	2	2	p11.2	1	1					
	q13	5	3	p13	2	1					
	q14	1	1	q11	1	1					
	q15	1	1	q15	2	2					
q21	1	1	q21	4	3						
q24	1	1	q24	1	1						
16	p10	1	1	q24.1	1	1	7	p10	1	1	14
	p11	2	1	p11.2	1	1					
	p13	2	2	p12	1	1					
	q11	2	1	p15	1	1					
	q12	1	1	p22	1	1					
	q21	1	1	q11.2	2	2					
	q22	1	1	q21	2	1					
q23	2	2	q22	2	2						
q24	2	1	q31	1	1						
7	p22	1	1	q32	2	1	8	p10	2	1	14
	q11	1	1	p11	2	1					
	q11.2	2	2	q11.2	1	1					
	q21	2	2	q13	1	1					
	q22	3	2	q21	1	1					
q32	5	3	q22	3	3						
8	p21	1	1	q23	2	2	13	q24	1	1	13
	p23	2	2	q24.2	1	1					
	q11	1	1	p12	1	1					
	q11.2	1	1	q14	2	2					
	q21	1	1	q21	4	2					
	q21.3	1	1	q22	2	1					
	q22	1	1	q31	2	2					
q23	2	2	q32	1	1						
q24.1	3	3	q34	1	1						
11	p13	1	1	13	p10	2	1	16	p10	2	1
	p14	1	1		p11	2	1		p11.2	3	2
	p15	1	1	11	16	p12	1	1	11		
	q13	5	2			q14	2	2			
	q14	1	1			q21	4	2			
	q22	1	1			q22	2	1			
	q23	1	1			q31	2	2			

. Tabla 1.19. Frecuencia de fragilidades por cromosoma en muestras de sangre periférica no irradiada de pacientes (4ta parte).

PACIENTES					CONTROLES						
Cromosoma afectado	banda	Frecuencia n=340	individuos en que estuvo afectado	fragilidades por cromosoma	Cromosoma afectado	banda	Frecuencia n=303	individuos en que estuvo afectado	fragilidades por cromosoma		
13	q13	1	1	8	16	q10	1	1	11		
	q21	5	2			q11.2	3	2			
	q31	1	1		p12	1	1				
	q34	1	1		p15	1	1				
20	p10	1	1	7	10	q11	2	2	9		
	p12	1	1			q11.2	1	1			
	p13	1	1			q21	1	1			
	q11	2	1			q24	1	1			
	q13.3	2	2			q25	1	1			
10	cen	1	1	6		14	q26	1		1	7
	p15	1	1				q11	1		1	
	q22	2	1				q11.2	1		1	
	q24	2	1				q13	1		1	
18	p11.1	1	1	6	q21		1	1	6		
	q12	1	1		q22		2	2			
	q21	1	1		q31		1	1			
	q22.3	1	1		18		p11	1		1	
	q23	1	1				q11.2	1		1	
q24	1	1	q11.3	1			1				
14	q21	1	1	3	q12		1	1	5		
	q24	1	1		q12.2		1	1			
	q31	1	1		q25	1	1				
19	p12	1	1	3	17	p13.1	1	1	4		
	p13.3	2	2			q12	1	1			
15	q22	1	1	2		q21	1	1		3	
	q24	1	1			q23	1	1			
22	p13	1	1	2		q25	1	1		1	
	q12	1	1			20	p12	1			1
21	q11	1	1	1			p13	1		1	4
							q13	1		1	
							q13.3	1		1	
						15	q13	1		1	3
					q15		1	1			
					q26		1	1			
					22	q12	1	1	1		
					19	q13.3	1	1	1		

1.4.2 CULTIVOS IRRADIADOS

Tabla 1.20. Fragilidades presentes más de una vez en cultivos Irradiados de pacientes y controles (1ra parte)

PACIENTES				CONTROLES			
Sitio frágil	Frecuencia n=261	individuos afectados n=4		Sitio frágil	Frecuencia n=291	individuos afectados n=4	
9 q12	37	4		3 p14	30	3	
3 p14	34	4		9 q12	23	4	
9 q11	8	4		2 q32	5	3	
1 p10	7	4		16 q23	5	1	
6 q25	7	4		X p22.3	4	3	
17 q21	7	2		4 q28	4	3	
12 q13	6	4		9 q11	3	3	
2 q11	5	4		13 q21	3	3	
2 q32	5	3		17 q25	3	3	
X q21	5	3		X p22	3	2	
1 q12	5	2		2 q11	3	2	
6 q26	5	2		5 p14	3	2	
6 p21.3	4	3		5 q12	3	2	
5 q14	4	1		6 q27	3	2	
X q25	3	3		9 p12	3	2	

Tabla 1.20. Fragilidades presentes más de una vez en cultivos Irradiados de pacientes y controles (continuación)

PACIENTES			CONTROLES		
Sitio frágil	Frecuencia n=261	individuos afectados n=4	Sitio frágil	Frecuencia n=291	individuos afectados n=4
9 p11	3	3	11 q13	3	2
9 q21	3	3	2 p10	3	1
X p21	3	2	12 q21	3	1
2 q35	3	2	X p21	2	2
3 p13	3	2	1 q12	2	2
4 p10	3	2	3 p21	2	2
4 p16	3	2	3 q27	2	2
8 q23	3	2	4 q32	2	2
8 q21	3	2	4 q13	2	2
11 q23	3	2	4 p16	2	2
11 q13	3	2	6 q25	2	2
1 p21	3	1	7 p15	2	2
6 p22	3	1	7 q32	2	2
9 q32	3	1	7 q31	2	2
16 q23	3	1	8 p21	2	2
X p22.3	2	2	8 q12	2	2
X q23	2	2	8 q23	2	2
1 q24	2	2	9 q21	2	2
1 q31	2	2	10 q25	2	2
1 q22	2	2	12 p10	2	2
1 q21	2	2	13 q31	2	2
2 p21	2	2	20 q13	2	2
2 p23	2	2	1 q44	2	1
2 q22	2	2	2 q22	2	1
2 q24	2	2	4 q21	2	1
2 q13	2	2	4 q12	2	1
2 p10	2	2	5 q23	2	1
3 p24	2	2	6 p12	2	1
3 p25	2	2	6 q26	2	1
3 q25	2	2	8 q21	2	1
3 q26	2	2	8 q21.2	2	1
4 q31	2	2	9 p10	2	1
4 q28	2	2			
5 q33	2	2			
5 q12	2	2			
5 p11	2	2			
6 p10	2	2			
6 q24	2	2			
9 p10	2	2			
10 q25	2	2			
11 p10	2	2			
14 q22	2	2			
16 p11	2	2			
16 q21	2	2			
16 p13	2	2			
17 q23	2	2			
18 q21	2	2			
19 p13.2	2	2			
19 p10	2	2			
2 q33	2	1			
2 p13	2	1			
5 q11.2	2	1			
7 q31	2	1			
9 p13	2	1			
12 q12	2	1			
17 q22	2	1			

Tabla 1.21. Frecuencia de fragilidades por cromosoma en muestras de sangre periférica irradiada (1ra parte)

PACIENTES					CONTROLES					
Cromo- soma afectado	banda	Frecuencia n=261	individuos en que estuvo afectado n=4	Fragilidad es por cromo- soma	Cromo- soma afectado	banda	Frecuencia n=291	individuos en que estuvo afectado n=4	Fragilidad es por cromo- soma	
9	p10	2	2	64	3	p10	1	1	43	
	p11	3	3			p12	1	1		
	p12	1	1			p14	30	3		
	p13	2	1			p21	2	2		
	p21	1	1			p22	1	1		
	p22	1	1			q11	1	1		
	q11	8	4			q13	1	1		
	q12	37	4			q25	1	1		
	q21	3	3			q26	1	1		
	q31	1	1			q26.1	1	1		
	q32	3	1			q26.3	1	1		
	q33	1	1			q27	2	2		
	q34	1	1							
3	p10	1	1	54	9	p10	2	1	35	
	p11	1	1			p12	3	2		
	p12	1	1			q11	3	3		
	p13	3	2			q12	23	4		
	p14	34	4			q21	2	2		
	p21	1	1			q22	1	1		
	p23	1	1		q33	1	1			
	p24	2	2		2	p10	3	1		23
	p25	2	2			p12	1	1		
	p26	1	1			p13	1	1		
	q11	1	1			p21	1	1		
	q25	2	2			p24	1	1		
	q26	2	2			p25	1	1		
	q26.1	1	1			q11	3	2		
			q21	1		1				
			q22	2	1					
			q31	1	1					
			q32	5	3					
			q33	1	1					
			q36	1	1					
			q37	1	1					
2	p10	2	2	41	4	p10	1	1	19	
	p13	2	1			p16	2	2		
	p15	1	1			q10	1	1		
	p16	1	1			q11	1	1		
	p21	2	2		4	q12	2	1	19	
	p23	2	2			q13	2	2		
	p25	1	1			q21	2	1		
	q11	5	4			q23	1	1		
	q11.2	1	1			q28	4	3		
			q32	2	2					
			q33	1	1					
2	q13	2	2	41	1	p10	1	1	18	
	q14	1	1			p12	1	1		
	q14.1	1	1			p13	1	1		
	q14.2	1	1			p21	1	1		
	q21	1	1			p22	1	1		
	q22	2	2			p31	1	1		
	q23	1	1			p33	1	1		
	q24	2	2			p34	1	1		
	q31	1	1			p35	1	1		
	q32	5	3			p36	1	1		
	q33	2	1			q12	2	2		
	q34	1	1			q25	1	1		
	q35	3	2			q31	1	1		
	q36	1	1			q41	1	1		
			q42	1	1					
			q44	2	1					
1	p10	7	4	32	1	p10	1	1	18	
	p11	1	1			p12	1	1		
	p12	1	1			p13	1	1		
	p13	1	1			p21	1	1		
	p21	3	1			p22	1	1		
	p31	1	1			p31	1	1		
	p36.1	1	1			p33	1	1		
	q10	1	1			p34	1	1		
	q11	1	1			p35	1	1		
						p36	1	1		

Tabla 1.21. Frecuencia de fragilidades por cromosoma en muestras de sangre periférica irradiada (2da parte)

PACIENTES					CONTROLES							
Cromo- soma afectado	banda	Frecuencia n=261	ndividuos en que estuvo afectado n=4	Fragilida des por cromo- soma	Cromo- soma afectado	banda	Frecuencia n=291	ndividuos en que estuvo afectado n=4	Fragilida des por cromo- soma			
1	q12	5	2	32	6	p10	1	1	15			
	q21	2	2			p12	2	1				
	q22	2	2			p22	1	1				
	q24	2	2			p24	1	1				
	q31	2	2			q11	1	1				
	q41	1	1			q16	1	1				
	q44	1	1			q21	1	1				
6	cen	1	1	31	8	q25	2	2	14			
	p10	2	2			q26	2	1				
	p12	1	1			q27	3	2				
	p21	1	1			5	p21	2		2		
	p21.3	4	3				p23	1		1		
	p22	3	1				q11.2	1		1		
	p23	1	1				q12	2		2		
	q16	1	1		q13		1	1				
	q22	1	1		q21		2	1				
	q23	1	1		q21.1		1	1				
	q24	2	2		q21.2	2	1					
	q25	7	4		4	q23	2	2		12		
	q26	5	2			p14	3	2				
	q27	1	1			p15	1	1				
4	p10	3	2	21		X	q11	1	1		11	
	p11	1	1				q12	3	2			
	p14	1	1				q14	1	1			
	p15.1	1	1				q23	2	1			
	p15.2	1	1		q33		1	1				
	p16	3	2		p21		2	2				
	q11	1	1		p22		3	2				
	q13	1	1		p22.3	4	3					
	q23	1	1		q13	1	1					
	q26	1	1		7	q21	1	1	10			
	q28	2	2			p15	2	2				
	q31	2	2			p22	1	1				
	q31.1	1	1			q10	1	1				
	q32	1	1			q21	1	1				
q34	1	1	q22	1		1						
q34	1	1	q31	2		2						
X	p10	1	1	20	11	q32	2	2	9			
	p21	3	2			p11	1	1				
	p22.2	1	1			p11.2	1	1				
	p22.3	2	2			p15	1	1				
	q13	1	1			q11	1	1				
	q21	5	3			q13	3	2				
	q22	1	1			q21	1	1				
	q23	2	2			q22	1	1				
q24	1	1	5	p11.2	1	1	9					
q25	3	3		q11.2	1	1						
5	p11	2		2	19	16		q22	1	1	8	
	q10	1		1				q23	5	1		
	q11	1		1				q24	1	1		
	q11.2	2		1				12	p10	2		2
	q12	2		2					p13	1		1
	q14	4		1					q14	1		1
	q15	1	1	q15			1		1			
	q23	1	1	q21		3	1					
	q31	1	1	13		q21	3		3			
	q33	2	2			q22	1		1			
	q34	1	1			q31	2	2				
	q35	1	1			10	p11	1	1	6		
	12	p11	1				1	q11	1			1
		p12	1				1	q23	1			1
p13		1	1		q24		1	1				
q12		2	1	10	q25		2	2				
q13		6	4									

Tabla 1.21. Frecuencia de fragilidades por cromosoma en muestras de sangre periférica irradiada (3ra parte)

PACIENTES					CONTROLES				
Cromo- soma afectado	banda	Frecuencia n=261	individuos en que estuvo afectado n=4	Fragilida des por cromo- soma	Cromo- soma afectado	banda	Frecuencia n=291	individuos en que estuvo afectado n=4	Fragilida des por cromo- soma
12	q21	1	1	15	17	q12	1	1	6
	q22	1	1			q21	1	1	
	q23	1	1			q22	1	1	
	q24	1	1			q25	3	3	
17	p13	1	1	15	14	q11.2	1	1	4
	p25	1	1			q13	1	1	
	q12	1	1			q21	1	1	
	q21	7	2			q32	1	1	
	q22	2	1		20	q13	2	2	3
	q23	2	2			q13.3	1	1	
8	q32	1	1	14	18	q12	1	1	2
	p10	1	1		q21.1	1	1		
	p11	1	1		15	q21	1	1	1
	p21	1	1		19	p10	1	1	1
	q12	1	1		21	q22	1	1	1
	q21	3	2						
	q21.1	1	1						
	q21.2	1	1						
	q23	3	2						
	q24.1	1	1						
q24.3	1	1							
16	p11	2	2	13					
	p11.2	1	1						
	p13	2	2						
	p13.3	1	1						
	q11.2	1	1						
	q21	2	2						
	q23	3	1						
	q24	1	1						
11	p10	2	2	11					
	p14	1	1						
	q13	3	2						
	q14	1	1						
	q22	1	1						
	q23	3	2						
7	p11	1	1	10					
	p13	1	1						
	p21	1	1						
	p22	1	1						
	q11	1	1						
	q11.2	1	1						
	q31	2	1						
	q32	1	1						
q34	1	1							
10	p10	1	1	7					
	p15	1	1						
	q11	1	1						
	q21	1	1						
	q24	1	1						
q25	2	2							
14	p11.2	1	1	6					
	q21	1	1						
	q22	2	2						
	q23	1	1						
q24	1	1							
19	p10	2	2	5					
	p13.2	2	2						
	q13	1	1						
18	q11.2	1	1	5					
	q21	2	2						
	q22	1	1						
	q23	1	1						
13	q14	1	1	4					
	q21	1	1						

Tabla 1.21. Frecuencia de fragilidades por cromosoma en muestras de sangre periférica irradiada (cuarta parte)

PACIENTES				
Cromo- soma afectado	banda	Frecuencia n=261	individuos en que estuvo afectado n=4	Fragilidad des por cromo- soma
13	q22	1	1	4
	q33	1	1	
15	q14	1	1	3
	q22	1	1	
	q26	1	1	
20	q13.1	1	1	2
	q13.2	1	1	
22	p11.2	1	1	1

1.5 ROTURAS

1.5.1 CULTIVOS NO IRRADIADOS

Tabla 1.22. Roturas presentes más de una vez en cultivos no irradiados de pacientes y controles

PACIENTES			CONTROLES		
Roturas cromatídicas y cromosómicas‡	Frecuencia n=340	individuos afectados n=4	Roturas cromatídicas y cromosómicas‡	Frecuencia n=303	individuos afectados n=4
5 p10	16	4	2 p10	10	4
2 p10	12	4	8 p10	8	4
9 p10	11	4	11 p10	8	4
1 p10	9	4	17 p10	8	4
12 p10	9	4	3 p14	8	3
2 q11	8	4	5 p10	8	3
19 p10	6	4	19 p10	7	3
11 p10	8	3	3 p10	6	4
6 p10	7	3	2 q11	6	3
10 p10	7	3	X p10	5	3
17 p10	6	3	16 p10	5	3
3 p10	3	3	12 p10	5	2
4 p10	3	3	1 q11	4	4
5 p11	3	3	9 p10	4	3
11 p11	3	3	1 p10	4	2
3 p14	5	2	6 p10	4	2
8 p10	5	2	‡9 p10	4	2
4 q11	4	2	9 q12	4	2
X p10	3	2	7 p11	3	2
7 p10	3	2	1 p11	3	1
X q21	2	2	‡7 p10	2	2
1 q11	2	2	8 q23	2	2
11 q11	2	2	9 q11	2	2
16 p10	2	2	10 q11	2	2
16 q23	2	2	12 p11	2	2
18 p10	2	2	17 q10	2	2
1 p11	3	1	7 p10	2	1
12 p11	3	1	7 p11.2	2	1
7 q32	2	1	8 p11	2	1
9 q12	2	1	8 q11	2	1
‡11 p11	2	1	10 p10	2	1
			11 q11	2	1
			12 q23	2	1
			‡12 p10	2	1
			16 q23	2	1

‡Roturas cromosómicas

Tabla 1.23. Frecuencia de roturas por cromosoma en muestras de sangre periférica no irradiada. (1ra parte)

PACIENTES					CONTROLES				
Cromo-soma afectado	banda	Frecuencia n=340	Número de individuos en que estuvo afectado n=4	Roturas por cromosoma	Cromosoma afectado	banda	Frecuencia n=303	Número de individuos en que estuvo afectado n=4	Roturas por cromosoma
2	p10	12	4	26	2	p10	10	4	23
	p10	1	1			p10	1	1	
	p24	1	1			p11	1	1	
	q11	8	4			p13	1	1	
	q22	1	1			p21	1	1	
	q24	1	1			q11	6	3	
	q31	1	1			q11	1	1	
q32	1	1	q11.1	1	1				
5	p10	16	4	22	3	q33	1	1	17
	p11	3	3			p10	6	4	
	q11	1	1			p10	1	1	
	q11	1	1			p14	8	3	
q22	1	1	q11.2	1	1				
9	p10	11	4	20	9	p10	4	3	15
	p10	1	1			p10	4	2	
	p11	1	1			q11	2	2	
	p11	1	1			q12	4	2	
	p12	1	1		q32	1	1		
	p21	1	1		8	p10	8	4	15
	p21	1	1			p11	2	1	
q11	1	1	p21	1		1			
q12	2	1	q11	2	1				
1	p10	9	4	18	1	q23	2	2	15
	p11	3	1			p10	4	2	
	p13	1	1			p11	3	1	
	p21	1	1			p35	1	1	
	p33	1	1			q11	4	4	
	q11	2	2			q12	1	1	
q42	1	1	q25	1	1				
11	p10	8	3	16	11	q31	1	1	14
	p11	3	3			p10	8	4	
	p11	2	1			p10	1	1	
	p14	1	1			p11	1	1	
q11	2	2	q10	1	1				
12	p10	9	4	15	12	q11	2	1	14
	p10	3	1			q13	1	1	
	p11	1	1			p10	5	2	
	p11.1	1	1			p10	2	1	
q12	1	1	12	p11	2	2	13		
p10	6	3		p11.1	1	1			
p10	1	1		p12	1	1			
p11	1	1		p13	1	1			
q11	1	1		q23	2	1			
q22	1	1		7	p10	2		1	13
q32	1	1	p10		2	2			
6	p10	7	3		p11	3	2		
	p10	1	1		p11.2	2	1		
	q11	1	1		q11	1	1		
	q16	1	1		q11.1	1	1		
	q21	1	1		q11.1	1	1		
q25	1	1	q34	1	1				
10	p10	7	3	11	16	p10	5	3	13
	p12	1	1			p10	1	1	

Tabla 1.23. Frecuencia de roturas por cromosoma en muestras de sangre periférica no irradiada. (2da parte)

PACIENTES					CONTROLES				
Cromo-soma afectado	banda	Frecuencia n=340	Número de individuos en que estuvo afectado n=4	Roturas por cromosoma	Cromosoma afectado	banda	Frecuencia n=303	Número de individuos en que estuvo afectado n=4	Roturas por cromosoma
10	p12	1	1	11	16	p11.1	1	1	13
	q11	1	1			p12	1	1	
	q25	1	1			p13.2	1	1	
3	p10	3	3	q10		1	1		
	p11	1	1	q12		1	1		
	p14	5	2	q23		2	1		
	p21	1	1	5	p10	8	3	11	
q13	1	1	p10		1	1			
19	p10	6	4	p11	1	1	17	11	
	p10	1	1	q11	1	1			
	p11	1	1	p10	8	4			
	q11	1	1	q10	2	2			
4	p10	3	3	9	19	q11	1	1	10
	p16	1	1			p10	7	3	
	q11	4	2			p10	1	1	
	q25	1	1			p11	1	1	
7	p10	3	2	7	X	q10	1	1	10
	p11	1	1			p10	5	3	
	q11	1	1			p22.2	1	1	
	q32	2	1			q11	1	1	
8	p10	5	2	7	10	q21	1	1	6
	p11	1	1			q21	1	1	
	p23	1	1			q24	1	1	
X	p10	3	2	7	6	p10	2	1	6
	p11	1	1			q10	1	1	
	p22	1	1			q11	2	2	
	q21	2	2			q23	1	1	
16	p10	2	2	6	20	p10	4	2	5
	p11	1	1			p10	1	1	
	p13	1	1			p11	1	1	
	q23	2	2			q10	1	1	
18	p10	2	2	6	13	q11.1	1	1	3
	p11.2	1	1			q10	1	1	
	p11.3	1	1			q11.1	1	1	
	q21.1	1	1			p10	1	1	
21	p11	1	1	2	14	q10	1	1	2
	q11	1	1			q22	1	1	
15	p10	1	1	1	4	p10	1	1	2
20	p11	1	1	1		q32	1	1	
					15	q33	1	1	1
					18	p10	1	1	1
					21	p11.1	1	1	1

1.5.2 CULTIVOS IRRADIADOS

Tabla 1.24. Roturas presentes más de una vez en cultivos irradiados de pacientes y controles

PACIENTES			CONTROLES		
Roturas cromatídicas y cromosómicas‡	Frecuencia n=261	individuos afectados n=4	Roturas cromatídicas y cromosómicas‡	Frecuencia n=291	individuos afectados n=4
1 p10	11	4	2 p10	10	4
17 p10	11	4	1 p10	7	4
5 p10	10	4	17 p10	7	2
3 p14	9	4	3 p14	6	2
10 p10	8	4	4 p10	6	2
2 p10	7	4	6 p10	4	3
3 p10	7	4	8 p10	4	3
1 p11	6	4	9 q11	4	3
12 p10	6	4	11 p10	4	2
16 p10	6	4	12 p11	4	2
6 p10	5	3	X q11	3	3
11 p10	5	2	5 p10	3	3
X p10	4	3	16 p10	3	3
8 p10	4	3	X p10	3	2
2 q11	4	2	7 p10	3	2
9 q11	4	2	8 q11	3	2
11 p11	3	3	9 q12	3	2
3 q11	3	2	11 p11	3	2
7 p10	3	2	12 p10	3	2
16 p11	3	2	20 p10	3	2
‡1 p10	2	2	1 p11	2	2
4 p10	2	2	3 p10	2	2
‡5 p10	2	2	5 p11	2	2
9 q12	2	2	7 q32	2	2
10 q11	2	2	8 p11	2	2
11 p14	2	2	9 p10	2	2
12 p11	2	2	11 q11	2	2
16 q11	2	2	14 q23	2	2
‡17 p10	2	2	15 q14	2	2
17 q11	2	2	17 q11	2	2
18 p10	2	2	18 p10	2	2
6 q26	2	1	1 p12	2	1
9 p12	2	1	2 q11	2	1
15 p10	2	1	6 p11	2	1
19 q10	2	1	‡10 p10	2	1
19 p10	2	1	19 p10	2	1

‡ roturas cromosómicas

Tabla 1.25. Frecuencia de roturas por cromosoma en muestras de sangre periférica irradiada. (1ra parte)

PACIENTES					CONTROLES								
Cromo-soma afectado	banda	Frecuencia n=261	individuos en que estuvo afectado n=4	Roturas por cromosoma	Cromosoma afectado	banda	Frecuencia n=291	Número de individuos en que estuvo afectado n=4	Roturas por cromosoma				
1	p10	11	4	21	2	p10	10	4	17				
	p10	2	2			p11	1	1					
	p11	6	4			p11.2	1	1					
	p31	1	1			p12	1	1					
	q41	1	1			q11	2	1					
3	p10	7	4	21		1	q24	1		1	15		
	p14	9	4				q32	1		1			
	p14	1	1				p10	7		4			
	q10	1	1				p10	1		1			
17	q11	3	2	16			8	p11		2		2	14
	p10	11	4		p11			1	1				
	p10	2	2		p12			2	1				
	q11	2	2		p36			1	1				
5	q21	1	1	15	17			q12	1	1		12	
	p10	10	4					p10	4	3			
	p10	2	2			p10		1	1				
	p11	1	1			p11		2	2				
	q11	1	1			p11		1	1				
12	q15	1	1	14		3		p22	1	1	12		
	p10	6	4				q11	3	2				
	p11	2	2				q21.3	1	1				
	p11.2	1	1				q24.1	1	1				
	p12	1	1				p10	7	2				
	q11	1	1		p10		1	1					
10	q14	1	1	13	9		p11	1	1	12			
	q21	1	1				p12	1	1				
	p10	8	4				p14	6	2				
	p10	1	1				q13	1	1				
	p13	1	1			q29	1	1					
16	q11	2	2	13		X	p10	2	2		11		
	q23	1	1				p10	1	1				
	p10	6	4				p11	1	1				
	p11	3	2				q11	4	3				
2	p12	1	1	13			11	q12	3			2	11
	q11	2	2		q12			1	1				
	q23	1	1		p10			3	2				
	p10	7	4		p11			1	1				
11	p16	1	1	11	12			p21	1	1		11	
	q11	4	2					q11	3	3			
	p10	5	2			q21		1	1				
	p11	3	3			q21		1	1				
9	p14	2	2	11		11		q26	1	1	11		
	q10	1	1					p10	4	2			
	p10	1	1				p11	3	2				
	p12	2	1				q11	2	2				
	p13	1	1				q12	1	1				
8	q12	2	2	9			12	q21	1	1			11
	q12	1	1		p10			3	2				
	cen	1	1		p11			4	2				
	p10	4	3		q11			1	1				
8	p11.2	1	1	9	12			q11	1	1		11	
	p12	1	1			q11		1	1				
	p10	1	1			q11		1	1				
	p12	1	1			q11		1	1				

Tabla 1.25. Frecuencia de roturas por cromosoma en muestras de sangre periférica irradiada. (2da parte)

PACIENTES					CONTROLES					
Cromo-soma afectado	banda	Frecuencia n=261	Número de individuos en que estuvo afectado n=4	Roturas por cromosoma	Cromosoma afectado	banda	Frecuencia n=291	Número de individuos en que estuvo afectado n=4	Roturas por cromosoma	
										8
	q24	1	1			q22	1	1		
6	p10	5	3	8	4	p10	6	2	10	
	q14	1	1			p11	1	1		
	q26	2	1			p13	1	1		
X	p10	4	3	8		q11	1	1		10
	p11	1	1			q26	1	1		
	q10	1	1		p10	3	2			
	q11	1	1		p14	1	1			
4	q22	1	1	6	7	q10	1	1	10	
	p10	2	2			q11	1	1		
	p11	1	1			q11.2	1	1		
	q11	1	1			q32	2	2		
	q33	1	1			q32	1	1		
7	p10	3	2	6	5	cen	1	1	9	
	p14	1	1			p10	3	3		
	p14	1	1			p10	1	1		
	q11	1	1			p11	2	2		
19	p10	2	1	5	6	q10	1	1	7	
	p11	1	1			p10	4	3		
	q10	2	1			p11	2	1		
18	p10	2	2	4	16	q10	1	1	6	
	p11	1	1			p10	3	3		
	q11	1	1			p10	1	1		
15	p10	2	1	3	10	p11	1	1	5	
	p12	1	1			q23	1	1		
14	p10	1	1	2	10	p10	2	1	5	
	p12	1	1			p10	1	1		
20	p10	1	1	2	14	q11	1	1	4	
	p11	1	1			q11	1	1		
22	p11.1	1	1	2	14	p11.2	1	1	4	
	p11.2	1	1			q12	1	1		
13	q21	1	1	1	19	q23	2	2	4	
						p10	2	1		
						p11	1	1		
					18	q11	1	1	4	
						p10	2	2		
						p11	1	1		
					20	q10	1	1	3	
						p10	3	2		
					13	p12	1	1	2	
						q21	1	1		
					15	q14	2	2	2	
					22	q12	1	1	1	

1.6 INTERCAMBIO DE CROMÁTIDES HERMANAS

Tabla 1.26. Intercambio de cromátides hermanas en cultivos de pacientes

Código individuo	IRRADIADO			NO IRRADIADO		
	ICH	Metafases	Promedios	ICH	Metafases	Promedios
			Media (des.est.)			Media (des.est.)
P1	750	100	7,50(3,18)	670	100	6,46(2,95)
P2	615	99	6,21(2,56)	500	98	5,74(2,83)
P3	451	79	5,71(2,64)	496	85	6,45(3,02)
P4	369	79	4,67(1,89)	175	63	2,88(2,17)
Totales	2185	357	6,12 (2,82)	1841	346	5,32 (2,91)

Tabla 1.27. Intercambio de cromátides hermanas en cultivos de controles

Código de individuo	IRRADIADO			NO IRRADIADO		
	ICH	Metafases	Promedios	ICH	Metafases	Promedios
			Media (des.est.)			Media (des.est.)
C1	795	100	7,95(3,15)	700	100	7,00 (2,53)
C2	581	93	6,25(2,73)	429	99	4,33(2,48)
C3	378	63	6,00(2,57)	416	93	4,47(2,33)
C4	527	88	5,99(2,61)	456	93	4,90(2,35)
Totales	2281	344	6,63(2,92)	2001	385	5,20 (2,65)

1.7 ASOCIACIÓN DE BANDAS EN CULTIVOS NO IRRADIADOS

Hipótesis del test exacto de Fisher

Ho. La banda X no presenta asociación a ningún grupo (pacientes o controles) según frecuencia de alteraciones (metafases o individuos).

Ha. La banda X presenta asociación a uno de los dos grupos (pacientes o controles) según frecuencia de alteraciones (metafases o individuos).

Tabla 1.28. Bandas con asociación significativa (u odd's ratio con intervalo de confianza significativo) al grupo de pacientes o controles.

Banda afectada por fragilidad, rotura o anomalía estructural		PACIENTES		CONTROLES		Pruebas de asociación					
		Frecuencia de alteración n=644 (340 metafases)	Número de individuos afectados	Frecuencia de alteración n=600 (303 metafases)	Número de individuos afectados	por alteraciones		por metafases		Por individuo	
						Odd's ratio [intervalo de confianza]	test exacto de Fisher 2 colas	Odd's ratio [intervalo de confianza]	test exacto de Fisher 2 colas	Odd's ratio [intervalo de confianza]	test exacto de Fisher 2 colas
4	q22	4	4	0	0	**** [****, ****]	0,1253	**** [****, ****]	0,1263	**** [****, ****]	0,0286
17	q21	9	2	1	1	8,49 [1,07, 67,22]	0,0218	8,21 [1,03, 65,20]	0,0226	3,00 [0,15, 59,89]	1,0000
9	q12	67	4	41	4	1,58 [1,06, 2,38]	0,0268	1,57 [1,03, 2,40]	0,0444	**** [****, ****]	1,0000
1	p21	10	4	2	1	4,72 [1,03, 21,61]	0,0391	4,56 [0,99, 20,98]	0,0405	**** [****, ****]	0,1429
6	p21	0	0	4	2	0,00 [0,00, ****]	0,0538	0,00 [0,00, ****]	0,0488	0,00 [0,00, ****]	0,4286

1.8 ASOCIACIÓN DE BANDAS EN CULTIVOS IRRADIADOS

Hipótesis del test exacto de Fisher

Ho. La banda X no presenta asociación a ningún grupo (pacientes o controles) según frecuencia de alteraciones (metafases o individuos).

Ha. La banda X presenta asociación a uno de los dos grupos (pacientes o controles) según frecuencia de alteraciones (metafases o individuos).

Tabla 1.29. Bandas con asociación significativa (u odd's ratio con intervalo de confianza significativo) al grupo de pacientes o controles.

Banda afectada por fragilidad, rotura o anomalía estructural		PACIENTES		CONTROLES		Pruebas de asociación					
		Frecuencia de alteración n=676 (261 metafases)	Número de individuos afectados	Frecuencia de alteración n=530 (291 metafases)	Número de individuos afectados	por alteraciones		por metafases		Por individuo	
						Odd's ratio [intervalo de confianza]	test exacto de Fisher 2 colas	Odd's ratio [intervalo de confianza]	test exacto de Fisher 2 colas	Odd's ratio [intervalo de confianza]	test exacto de Fisher 2 colas
12	q13	6	4	0	0	**** [****, ****]	0,0378	**** [****, ****]	0,0108	**** [****, ****]	0,0286
17	q21	8	2	1	1	6,34 [0,79, 50,81]	0,0863	9,17 [1,14, 73,82]	0,0154	3,00 [0,15, 59,89]	1,0000
1	p10	20	4	9	4	1,76 [0,80, 3,91]	0,1865	2,60 [1,16, 5,82]	0,0209	**** [****, ****]	1,0000
5	p10	12	4	4	3	2,38 [0,76, 7,41]	0,1373	3,46 [1,10, 10,86]	0,0389	**** [****, ****]	1,0000
10	p10	10	4	3	2	2,64 [0,72, 9,63]	0,1640	3,82 [1,04, 14,05]	0,0458	**** [****, ****]	0,4286
9	q34	4	3	0	0	**** [****, ****]	0,1354	**** [****, ****]	0,0494	**** [****, ****]	0,1429
6	p21.3	4	3	0	0	**** [****, ****]	0,1354	**** [****, ****]	0,0494	**** [****, ****]	0,1429
1	q22	4	2	0	0	**** [****, ****]	0,1354	**** [****, ****]	0,0494	**** [****, ****]	0,4286

1.9 ASOCIACIÓN DE BANDAS EN CULTIVOS DE PACIENTES

Hipótesis del test exacto de Fisher

Ho. La banda X no presenta asociación a ningún tratamiento (irradiado o no irradiado) según frecuencia de alteraciones (metafases o individuos).

Ha. La banda X presenta asociación a uno de los dos tratamientos (irradiado o no irradiado) según frecuencia de alteraciones (metafases o individuos).

Tabla 1.30. Bandas con asociación significativa (u odd's ratio con intervalo de confianza significativo) al tratamiento irradiado o no irradiado en el grupo de pacientes.

Banda afectada por fragilidad, rotura o anomalía estructural		PACIENTES				Pruebas de asociación					
		IRRADIADO		NO IRRADIADO		por alteraciones		por metafases		Por individuo	
		Frecuencia de alteración n=676 (261 metafases)	Número de individuos afectados	Frecuencia de alteración n=644 (340 metafases)	Número de individuos afectados	Odd's ratio [intervalo de confianza]	test exacto de Fisher 2 colas	Odd's ratio [intervalo de confianza]	test exacto de Fisher 2 colas	Odd's ratio [intervalo de confianza]	test exacto de Fisher 2 colas
3	p14	44	4	21	4	2,07 [1,21, 3,51]	0,0072	3,08 [1,78, 5,33]	3,4x10 ⁻⁵	**** [****, ****]	1,0000
9	q34	4	3	0	0	**** [****, ****]	0,1249	**** [****, ****]	0,0351	**** [****, ****]	0,1429
3	q11	4	3	0	0	**** [****, ****]	0,1249	**** [****, ****]	0,0351	**** [****, ****]	0,1429
5	q14	4	1	0	0	**** [****, ****]	0,1249	**** [****, ****]	0,0351	**** [****, ****]	1,0000
1	p10	20	4	13	4	1,48 [0,73, 3,00]	0,2949	2,09 [1,02, 4,28]	0,0472	**** [****, ****]	1,0000
4	q22	0	0	4	4	0,00 [0,00, ****]	0,0564	0,00 [0,00, ****]	0,1367	0,00 [0,00, ****]	0,0286
9	q12	40	4	67	4	0,54 [0,36, 0,81]	0,0033	0,74 [0,48, 1,13]	0,1966	**** [****, ****]	1,0000
9	p10	3	2	13	4	0,22 [0,06, 0,76]	0,0106	0,29 [0,08, 1,04]	0,0703	0,00 [0,00, ****]	0,4286
7	q32	1	1	8	3	0,12 [0,01, 0,94]	0,0184	0,16 [0,02, 1,28]	0,0852	0,11 [0,00, 2,73]	0,4857

ANEXO 2. CARIOTIPOS



Figura 2.1. Las flechas muestran fragilidades en 1q22 y 4q22

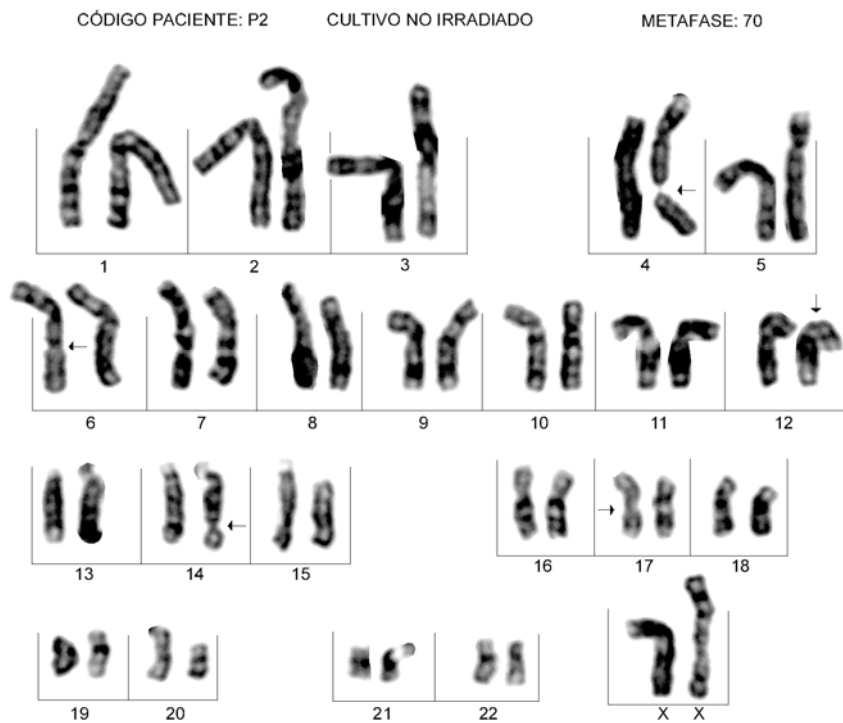


Figura 2.2. Las flechas muestran fragilidades en 6q21; 14q31; 17q21 y roturas en 4q25 y 12p10



Figura 2.3. Las flechas muestran fragilidades en 1p21; 3p14; 9q12 y roturas en 6p10 y 7p10

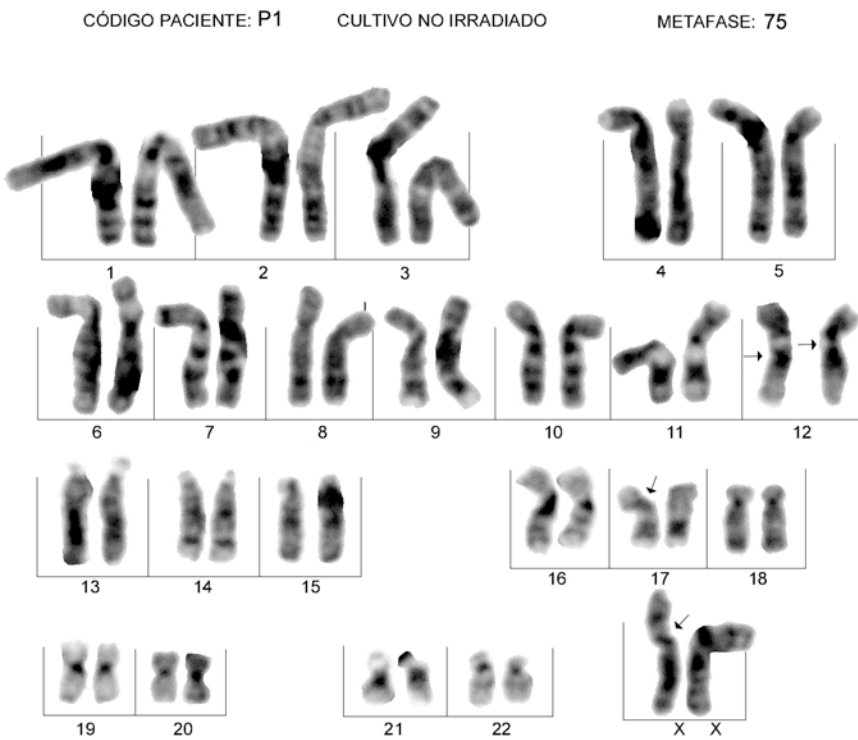


Figura 2.4. Las flechas muestran fragilidades en 12q13; 12q15 y roturas en 17p10 y Xp10

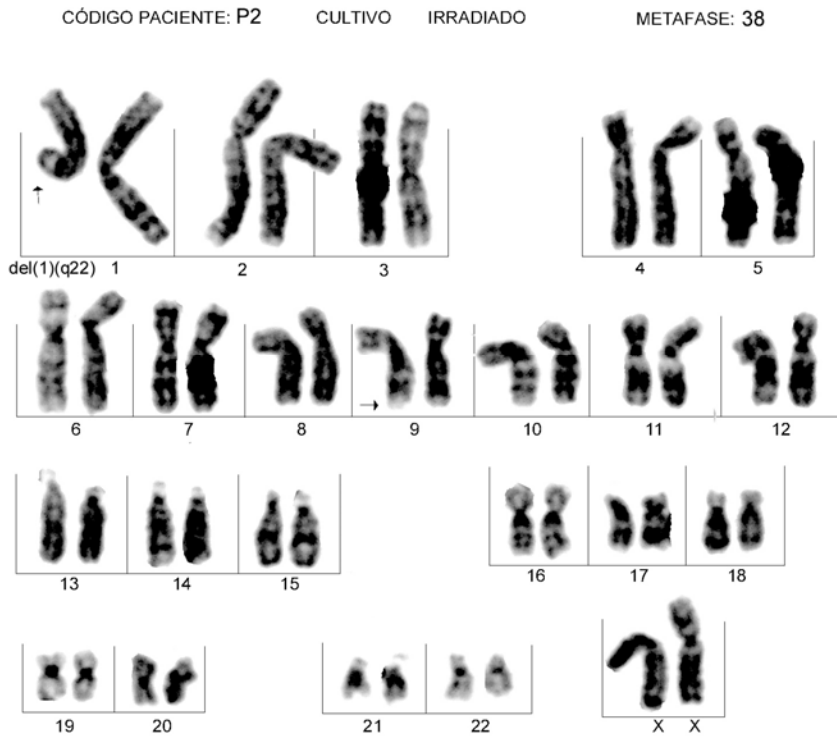


Figura 2.5. Las flechas muestran fragilidad en 9q34 y deleción en 1q22: 46,XX,del(1)(q22)

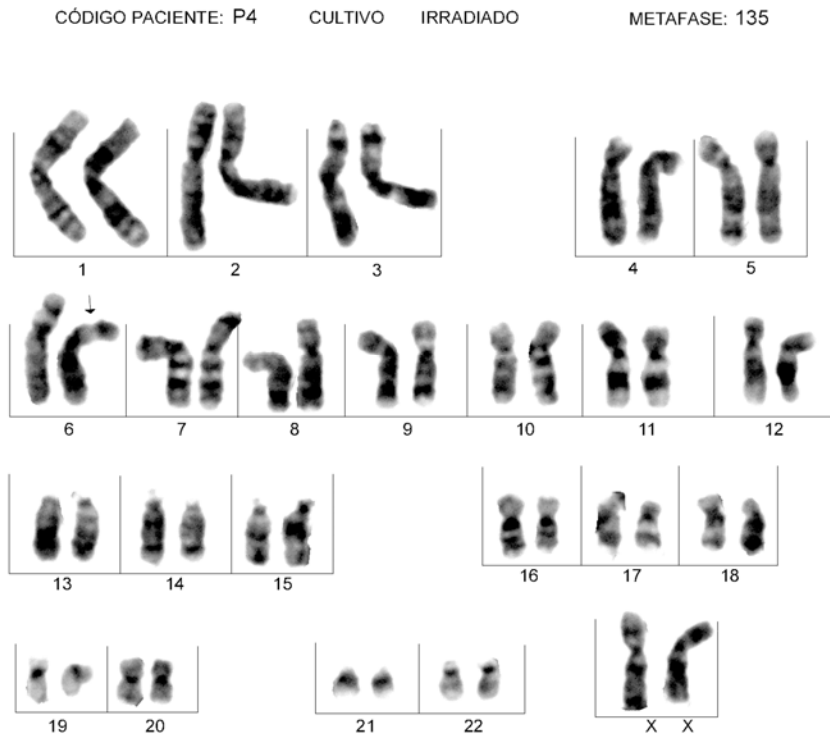


Figura 2.6. La flecha muestra fragilidad en 6p21.3

CÓDIGO PACIENTE: P2

CULTIVO

IRRADIADO

METAFASE: 70

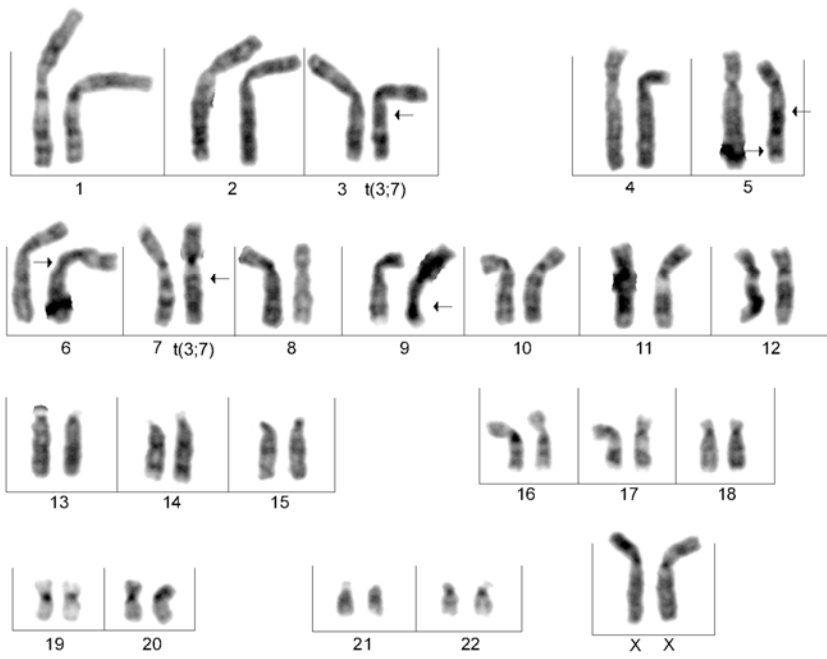


Figura 2.7. Las flechas muestran fragilidades en 5q14, 5q34, 6q16, 9q32 y la translocación $t(3;7)(q21;q21)$

ANEXO 3. GENES DE INTERÉS

Tabla 3.1. Función de genes de reparación citados

GEN	Función de la enzima de reparación de ADN
PMS2	Involucrado en la reparación de <i>loops</i> de delección e inserción y en la reparación de emparejamientos erróneos (<i>mismatch</i>) (Jiricny, 2000)
ATR	La quinasa ATR (relacionada a Ataxia telangiectasia y Rad3) es esencial en el mantenimiento de la integridad genómica. Activa las respuestas celulares a lesiones en el ADN como las de radiación ionizante y mantiene el estado fosforilado de sus sustratos, también responde a lesiones inducidas por UV, horquillas de replicación estancadas e hipoxia. Su sustrato son proteínas como p53, BRCA1, CHK1 y Rad17 que activan reparación del ADN, puntos de chequeo del ciclo celular o apoptosis (Abraham, 2001).
MSH2	Involucrado en la reparación de <i>loops</i> de delección e inserción y en la reparación de emparejamientos erróneos (<i>mismatch</i>) (Jiricny, 2000). Miembro del complejo de vigilancia del genoma BASC que reconoce estructuras anómalas del ADN sirviendo como sensor de daño (Wang et al., 2000).
MLH1	Involucrado en la reparación de <i>loops</i> de delección e inserción y en la reparación de emparejamientos erróneos (<i>mismatch</i>) (Jiricny, 2000). Miembro del complejo de vigilancia del genoma BASC que reconoce estructuras anómalas del ADN sirviendo como sensor de daño (Wang et al., 2000).
Complejo MRN (Rad50, Mre11, Nbs1)	Actúa como sensor de daño en el ADN como roturas de doble cadena y horquillas de replicación estancadas (Uziel et al., 2003; Robison et al., 2004)
APEX1	Esta endonucleasa apurínica/apirimidínica (AP) rompe el esqueleto fosfodiéster en el lado 5' del sitio AP en el proceso de reparación por escisión de bases (Tell et al., 2005).
PARP	Poli(ADP-ribosa) polimerasa es una proteína abundante que se une a roturas de cadena sencilla o doble. Cataliza la formación del polímero de ADP ribosa en proteínas diana después de exposición a agentes de daño al ADN, luego se disocia del ADN facilitando el proceso de reparación. También tiene un rol en el mantenimiento de la estabilidad genómica. (Jeggo, 1998; Lindahl et al., 1995).
MTH1	La trifosfatasa de purina nucleósidos oxidados tiene un rol crítico en la prevención de errores causados por la incorporación de 8-oxo-dGTP y 2-hidroxi-dATP en el ADN, ya que los hidroliza (Sakai et al., 2002).
ERCC2 ERCC3	Helicasas del factor de transcripción TFIIH que separan las cadenas de ADN alrededor del daño en el proceso de reparación por escisión de nucleótidos. (Hoeijmakers, 2001)

Tabla 3.2. Genes de reparación de ADN presentes en bandas asociadas a EA.

GEN y localización	Función de enzimas de reparación de ADN presentes en regiones asociadas a EA
SMARCAD1 4q22	La helicasa SMARCAD1 (hHel1), que podría jugar un rol en el desarrollo de inestabilidad genómica ya que se observó aumento en su expresión asociado a presencia de rearrreglos (Adra et al., 2000).
BRCA1 17q21	BRCA1 juega un rol en reparación de roturas (Chen et al., 1998), estabilidad de sitios frágiles, inducción de puntos de control (<i>checkpoint</i>) por daño en el DNA y forma parte de un complejo proteico de supresores de tumores, sensores de daño en el DNA, y transductores de señales, llamado BASC (BRCA1-associated genome surveillance complex), que puede ser un sensor de estructuras anormales de ADN o regulador del proceso de reparación postreplicativa. (Wang et al., 2000).
SMUG1 12q13	SMUG1 codifica para una glicosilasa de DNA que remueve uracilo y derivados contribuyendo a la reparación por escisión de bases (Masaoka et al., 2003).
MDC1 6p21.3	MDC1 (mediador de punto de control de daño en el DNA) es hiperfosforilado por ATM en respuesta a radiación ionizante y se traslada a foci en el núcleo controlando la formación del complejo de reparación de ADN MRE11, promoviendo la fosforilación de la histona H2AX (Goldberg et al., 2003; Stewart et al., 2003).
GTF2H4 6p21.3	GTF2H4 codifica para el polipéptido 4 del factor de transcripción TFIIH y participa en transcripción, reparación acoplada a transcripción y reparación por escisión de nucleótidos (Marinoni et al., 1997).
CSNK2B 6p21.3	CSNK2B codifica la subunidad beta de Caseína quinasa 2 (CK2); esta regula vías metabólicas de transducción de señales, transcripción, traducción y replicación. Morales y Carpenter (2004) y Loizou y cols. (2004) encontraron que CK2 regula la proteína de reparación por escisión de bases (REB) y reparación de roturas de cadena sencilla XRCC1; Fritz y Kaina (1999) encontraron que CK2 fosforila la proteína de REB APE/Ref1 bajo estrés celular y O'Brien y cols. (1999) afirman que CK2 podría regular la actividad BRCA1 fosforilándola. Además Keller y cols. (2001) y Keller y Lu (2002) encontraron que CK2 fosforila p53 en respuesta a radiación UV.
HSPA1A y HSPA1B 6p21.3	HSPA1A y HSPA1B son genes que codifican para proteínas HSP70. Se ha reportado que las proteínas HSP70 potencian la acción de la proteína de reparación por escisión de bases APE/Ref1 lo que podría explicar su rol protector contra estrés oxidativo (Kenny et al., 2001; Mendez et al., 2003), además Hunt y cols. (2004) proponen un rol para HSPA1A en el mantenimiento de estabilidad genómica bajo condiciones de estrés celular como radiación ionizante.
FANCE 6p21.3	FANCE es un gen de reparación mutado en casos de Anemia de Fanconi. El complejo nuclear de anemia de Fanconi, que incluye FANCE es esencial para la protección contra roturas cromosómicas (Pace et al. 2002), la actividad de FANCE se requiere para unir el complejo a FANCD2, que tiene un rol en la respuesta celular a horquillas de replicación estancadas, en la reparación de roturas de doble cadena asociadas a replicación (Hussain et al., 2004) y en el mantenimiento de la estabilidad genómica por unión a BRCA1 (Wilson et al., 2001).
CDKN1A 6p21.3	Gen importante para el arresto en ciclo celular en respuesta a daños por radiación gamma, produce la proteína p21 inducida por p53 permitiendo a las células reparar el daño en el DNA, por otro lado después de radiación UV p21 se degrada, lo que es necesario para que ocurra reparación por escisión de nucleótidos (Fotadar et al., 2004).
MSH3 5q14‡	Gen de reparación mismatch, que reconoce pequeños <i>loops</i> de inserciones o deleciones (Marra et al., 1998)
XRCC4 5q14‡	Gen de reparación de roturas de doble cadena por la vía de unión de terminaciones no homóloga (Drouet et al., 2005),
CCNH 5q14 ‡	CCNH codifica la ciclina H, que forma parte del complejo TFIIH que actúa en reparación por escisión de nucleótidos y reparación acoplada a transcripción (de Boer y Hoeijmakers, 2000).

‡ La banda 5q14 se presentó asociada a cultivo irradiado (vs no irradiado) en EA.

Tabla 3.3. Genes vinculados a EA presentes en bandas asociadas a EA. (primera parte)

GEN y localización	Función del gen y/o proteína asociado con EA
SNCA 4q22	SNCA codifica la proteína alfa-sinucleína, cuya función es integrar señalización presináptica y tráfico de membranas y es un componente de las placas seniles típicas de EA. (Outeiro y Lindquist, 2003)
GFAP 17q21	Codifica la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), filamento intermedio tipo III específico para células de linaje astrogliar, que interactúa con presenilinas 1 y 2. La interacción de PSEN1 y GFAP podría ser un enlace entre diferentes estructuras del citoesqueleto dentro de la célula, además PS1 y GFAP se han encontrado expresados en astrocitos que rodean placas seniles. Por esto, Nielsen y cols. (2002) sugieren que es interesante investigar el papel de GFAP en neurodegeneración.
MAPT 17q21	MAPT codifica para la proteína tau, que se encuentra hiperfosforilada en los filamentos helicoides pareados de los ovillos neurofibrilares. Aunque las mutaciones en este gen producen demencia frontotemporal, enfermedad de Pick, y palsy progresiva supranuclear y se ha asociado a Parkinson como gen de susceptibilidad; el hecho de que la mutación R406W que se ha encontrado en casos de demencia frontotemporal también cause cuadros clínicos similares a EA ha hecho sugerir que MAPT debería considerarse gen candidato para Alzheimer en familias en que se han descartado mutaciones en los genes conocidos para EA (Rademakers et al., 2003).
NGFR 17q21	NGFR codifica para un receptor de factor de crecimiento nervioso (NGF), que podría estar involucrado en la formación de ovillos neurofibrilares en EA (Hu et al., 2002), se cree que un desorden en el transporte de NGFR es un evento temprano en el proceso de EA, y puede estar asociado a la degeneración de neuronas del núcleo basal de Meynert (Salehi et al., 2000), además Zhang y cols. (2003) afirman que NGFR juega un rol en la protección de las neuronas contra la toxicidad del péptido amiloideβ (Aβ). Sin embargo, Perini y cols. (2002) afirman que las neuronas que expresan NGFR junto con receptores de citoquinas proinflamatorias son dianas preferenciales de la acción citotóxica del péptido amiloideβ en EA, y Yaar y cols. (1997) afirman que la muerte neuronal en EA es mediada en parte por la interacción de Aβ con NGFR.
LRP1 12q13	LRP1 codifica el receptor de α2macroglobulina (A2M) que media la endocitosis y degradación de péptido amiloideβ (Kounnas et al, 1995). Kang et al. (2000) encontraron que la expresión de LRP1 era menor en cerebros de pacientes con EA que en controles y concluyeron que esto contribuía como factor de riesgo impidiendo la eliminación de péptido amiloideβ soluble
AMIGO2 12q13	Ono y cols. (2003) concluyen que su expresión promueve la sobrevivencia dependiente de despolarización de neuronas granulares cerebelares y resaltan que el gen se encuentra en una zona que registró ligamiento a EA de inicio tardío y sugieren estudios adicionales para elucidar el mecanismo molecular de esta proteína y las enfermedades causadas por mutaciones del gen.
TFCP2 12q13	TFCP2 codifica el factor de transcripción de αglobina, Lambert y cols. (2000), Taylor y cols. (2001) y Luedeking-Zimmer y cols. (2003) reportan que el alelo A de un polimorfismo en una región no codificante de este gen protege de EA, y su ausencia se asocia con menor expresión génica en linfocitos de EA en comparación a controles y sugieren que el gen podría ser importante en la patogénesis de la enfermedad.
AGER 6p21.3	El gen AGER codifica un receptor de productos de glicosilación avanzada, que interactúa con el péptido amiloideβ(Aβ), lo que perturba las funciones y propiedades neuronales, amplifica las respuestas gliales inflamatorias, eleva el estrés oxidativo y amiloidosis, incrementa el flujo de Aβ en la barrera sangre cerebro e induce autoanticuerpos (Lue et al., 2005). Además, Yan y cols. (1996) reportaron que su expresión está incrementada en EA en neuronas cercanas a depósitos de Aβ y a ovillos neurofibrilares.

Tabla 3.3. Genes vinculados a EA presentes en bandas asociadas a EA. (segunda parte)

GEN y localización	Función del gen y/o proteína asociado con EA
TNF 6p21.3	TNF codifica el factor de necrosis tumoral. Se ha presentado evidencia controversial de asociación con EA de inicio tardío, ya que Collins y cols. (2000) reportaron que esta citoquina proinflamatoria podría estar involucrada en la patogénesis de EA basándose en que en las placas seniles hay aumento de estas, además las drogas antiinflamatorias retardan el inicio de la enfermedad y por último encontraron que el haplotipo 2-1-2, conformado por dos polimorfismos en el promotor del gen y uno en microsatélite de TNF, asoció significativamente con EA, lo cual sustentaría un proceso inflamatorio en la patogénesis de EA, sin embargo, Culpan y cols. (2003) encontraron que el haplotipo 2-1-2 no solo no era de riesgo, sino que era protector contra EA contradiciendo los hallazgos previos.
UBE1C 3p14 ‡	El gen UBE1C que codifica la enzima activadora de ubiquitina E1C se asocia con APPBP1 (proteína de unión a APP), para activar NEDD8, lo que regula división celular, señalización y embriogénesis (Bohnsack y Haas, 2003), Chen y cols. (2000) discuten que la disfunción de la interacción de APPBP1 y APP podría ser una causa de la reactivación de proteínas del ciclo celular en EA, y que sería interesante determinar si la activación de NEDD8 está perturbada en EA.
RARG (12q13), RARA (17q21), RXRB (6p21.3) y RXRA (9q34).	Goodman y Pardee (2003) refieren la presencia de los receptores de ácido retinoico en regiones cromosómicas con ligamiento a EA de inicio tardío y presentan evidencia de función y transporte de retinoide alteradas en EA para sustentar su hipótesis de patogénesis de EA.

‡ La banda 3p14 se presentó asociada a cultivo irradiado (vs no irradiado) en EA.