



# Translocaciones crípticas de cromosomas acrocéntricos en muestras de tejido de aborto aneuploide

Sandra Ramos<sup>1</sup>  
Bertha Molina<sup>1</sup>  
Patricia Grether<sup>2</sup>  
Dora Gilda Mayén<sup>3</sup>  
Oscar Castro<sup>1</sup>  
Marta Ángeles<sup>1</sup>  
Rebeca Rodríguez<sup>1</sup>  
Sara Frías<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F.

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Perinatología/Laboratorio Diagen Hospital ABC, México, D.F.

<sup>3</sup> Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Edo. de México.

<sup>4</sup> Unidad de Genética de la Nutrición. Depto. Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México e Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F.

## RESUMEN

Los heteromorfismos cromosómicos son variantes normales consideradas como sin impacto fenotípico. Algunos de los más frecuentes se encuentran en los brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos (13, 14, 15, 21, 22). Recientemente se ha sugerido que un tipo de rearrreglos cromosómicos, considerados heteromorfismos y conocidos como translocaciones crípticas de cromosomas acrocéntricos, podrían ser un factor causal de las alteraciones cromosómicas numéricas o aneuploidías que se abortan en 90% de los casos.

**Objetivo:** determinar la frecuencia de las translocaciones crípticas de cromosomas acrocéntricos en un grupo de 62 abortos espontáneos que presentaban una aneuploidía de los cromosomas acrocéntricos.

**Material y métodos:** se incluyeron 50 individuos sanos y 62 abortos con aneuploidía de alguno de los cromosomas acrocéntricos: nueve trisomías 13, siete trisomías 14, once trisomías 15, diecinueve trisomías 21 y dieciséis trisomías 22. Se realizó cariotipo con bandas Giemsa para detectar las aneuploidías y para detectar las translocaciones crípticas de cromosomas acrocéntricos. Se utilizó hibridación *in situ* con fluorescencia con sondas D13Z1/D21Z1, D14Z1/D22Z1 y D15Z1. Se revisaron 15-20 metafases en microscopio de epifluorescencia.

**Resultados:** se observaron translocaciones crípticas de cromosomas acrocéntricos en 14% de los individuos sanos y en 17.7% de los abortos, sin diferencia significativa; en prácticamente todos los casos se involucró en el rearrreglo a la región D15Z1, que se translocó desde el brazo corto del cromosoma 15 sobre los brazos cortos de un cromosoma 13 o uno 14.

**Conclusiones:** las translocaciones crípticas de cromosomas acrocéntricos que involucran a la región D15Z1 son una variante normal con alta frecuencia en la muestra de población mexicana; esta variante no parece estar implicada en la etiología de las aneuploidías de acrocéntricos. Nuestros hallazgos sugieren que este heteromorfismo es un rearrreglo de tipo translocación o una recombinación entre no homólogos y que el cromosoma receptor de la región D15Z1 varía entre etnias.

**Palabras clave:** aneuploidía, translocaciones crípticas de cromosomas acrocéntricos, región D15Z1.

Recibido: 29 de abril del 2015

Aceptado: 28 de agosto del 2015

**Correspondencia:** Dra. Sara Frías  
Laboratorio de Citogenética  
Instituto de Investigaciones Biomédicas  
Instituto Nacional de Pediatría  
Insurgentes Sur 3700-C  
CP 04530 México, D.F.  
Tel.: (+52) 5510845533 ext.1436  
sarafrías@biomedicas.unam.mx

## Este artículo debe citarse como

Ramos S, Molina B, Grether P, Mayén DG, Castro O, Ángeles M et al. Translocaciones crípticas de cromosomas acrocéntricos en muestras de tejido de aborto aneuploide. Acta Pediatr Mex 2015;36:374-382.

## Identification of cryptic translocations in acrocentric chromosomes from aneuploid miscarriages

### ABSTRACT

Chromosomal heteromorphisms are normal variants, considered without phenotypic impact, some of the most frequent are in the short arms of the acrocentric chromosomes (13, 14, 15, 21, 22). Recently it has been suggested that a type of chromosomal rearrangements considered heteromorphisms, known as cryptic translocation of acrocentric chromosomes (TCA), may be an etiological factor of numerical chromosomal abnormalities or aneuploidies, which are aborted by 90%.

**Objective:** To determine the frequency of TCAs in a group of 62 spontaneous abortions presenting an aneuploidy of acrocentric chromosomes.

**Material and methods:** 50 healthy individuals and 62 abortions with aneuploidy of any of the acrocentric chromosomes were included: nine trisomy 13, seven trisomy 14, eleven trisomy 15, nineteen trisomy 21 and sixteen trisomy 22. G-banded karyotype was performed to detect the aneuploidy and we used fluorescence *in situ* hybridization with probe D13Z1 / D21Z1, D14Z1 / D22Z1 and D15Z1 in order to study TCA, 15-20 metaphases were examined under an epifluorescence microscope.

**Results:** 14% TCAs were observed in healthy individuals and 17.7% in abortions, without significant difference. In all cases the region D15Z1 was involved in the rearrangement, mainly translocated from short arms of chromosome 15 to the short arm of chromosome 13 or 14. Conclusions. The TCAs involving the region D15Z1 are a normal variant, with a high frequency in the sample of the Mexican population studied; this variant appears not to be involved in the etiology of acrocentric aneuploidy. Our findings suggest that this heteromorphism is a translocation or non-homologous recombination between acrocentric chromosomes involving D15Z1 region, and its frequency varies among ethnic groups.

**Key words:** aneuploidy, cryptic translocations of acrocentrics, D15Z1 region

### ANTECEDENTES

La aneuploidía es la alteración cromosómica más común en los seres humanos, consiste en la ganancia o pérdida de uno o más cromosomas completos que altera el número cromosómico propio de la especie.<sup>1</sup> En el

humano, las aneuploidías más frecuentes son las trisomías y las monosomías. Son un evento inusual en otras especies estudiadas como el ratón donde 1 a 2% de los cigotos son aneuploides mientras que, por razones desconocidas, en la especie humana la aneuploidía está presente hasta en 70% de los cigotos y es

la principal causa de abortos y malformaciones congénitas.<sup>1,2</sup>

Se conoce muy poco acerca de las causas de la aneuploidía, la mayoría se debe a un error llamado no disyunción que ocurre primordialmente en la meiosis materna, aunque también se puede generar en la espermatogénesis. La no disyunción se relaciona claramente con: a) la edad materna avanzada; b) alteraciones en las cohesinas que mantienen unidas a las cromátidas de los cromosomas; c) la unión aberrante del cinetocoro con los microtúbulos del huso meiótico y d) errores en la recombinación durante la meiosis, los cuales se asocian con la ausencia de recombinación o cuando los entrecruzamientos únicamente se llevan a cabo en la región distal o proximal al centrómero; por lo tanto los cromosomas homólogos no pueden conservarse juntos.<sup>2-4</sup>

Los factores que favorecen las alteraciones en la recombinación cromosómica durante la meiosis han sido muy poco estudiados. Se ha propuesto que las regiones heterocromáticas de los cromosomas acrocéntricos podrían relacionarse con alteraciones en la segregación y también podrían propiciar translocaciones,<sup>5-7</sup> pues estas regiones son altamente polimórficas.

Los heteromorfismos cromosómicos son variantes normales, consideradas como sin impacto fenotípico, que implican heteromorfismo entre los pares cromosómicos. Se extienden en segmentos tan largos como varias megabases de ADN, generalmente no codificante, y se localizan en las regiones heterocromáticas centroméricas y pericentroméricas. Las más comunes se encuentran en los cromosomas 1, 9, 16, la región distal del cromosoma Y<sup>5</sup> y los brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos (13, 14, 15, 21, 22). Estas variantes se presentan en 2 a 3% de la población general, lo más frecuente es la ganancia de material heterocromático en estas regiones (1qh+, 9qh+, 16qh+ y s+).<sup>5-7</sup>

A escala molecular, en los brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos, se encuentran subfamilias de ADN satélite altamente homogéneas. En ellos la identidad de secuencias excede 99% y entre algunos cromosomas como 13 y 21, así como entre los cromosomas 14 y 22, la homología intercromosómica es de 99.7%. Así, las sondas utilizadas mundialmente para la hibridación *in situ* con fluorescencia hibridan indistintamente para estos pares de cromosomas. Sólo el cromosoma 15 se identifica específicamente por la región D15Z1, secuencia pericentromérica no compartida con los otros acrocéntricos.<sup>6,7</sup>

En 2003 el grupo de Cockwell describió un tipo de rearrreglo cromosómico estructural: las translocaciones crípticas de cromosomas acrocéntricos definidas como intercambios entre los centrómeros y brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos 13, 14, 15, 21 y 22. Los portadores no pueden ser detectados por citogenética convencional y no tienen efectos deletéreos en su fenotipo. Sin embargo, por presentarse con alta frecuencia en un grupo de 50 parejas con aborto recurrente, las translocaciones crípticas de cromosomas acrocéntricos podrían estar asociadas con la generación de aneuploidías.<sup>8</sup> En 2008 Ramos y sus colaboradores encontraron una familia con un individuo afectado con trisomía 21 regular, cuyo padre presentaba una translocación críptica de cromosomas acrocéntricos, con lo que se asociaron por primera vez aneuploidía y translocaciones crípticas de cromosomas acrocéntricos.<sup>9</sup> Hasta la fecha no se han buscado intencionalmente translocaciones crípticas de cromosomas acrocéntricos en pacientes con aneuploidías de los cromosomas acrocéntricos.

## OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de translocaciones crípticas de cromosomas acrocéntricos, en un grupo de 62



muestras de tejido de abortos espontáneos (con aneuploidía de los cromosomas acrocéntricos) utilizando hibridación *in situ* con fluorescencia con las sondas D13Z1/D21Z1, D14Z1/D22Z1 y D15Z1 en cromosomas metafásicos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio transversal, comparativo y observacional en una muestra a conveniencia donde se analizaron 62 productos de aborto que por bandeado Giemsa presentaron una aneuploidía de cromosomas acrocéntricos. Se incluyeron también 50 individuos sanos (25 hombres y 25 mujeres) que hubieran tenido al menos un hijo normal. El proyecto fue aprobado por la comisión de investigación y de ética del Instituto Nacional de Pediatría. En todos los casos las madres de los abortos y los individuos sanos firmaron una carta de consentimiento informado.

Las muestras de los abortos se procesaron para cultivar fibroblastos en medio RPMI (Invitrogen, USA) suplementado con 20% de suero bovino fetal (Invitrogen, USA), en condiciones de 5% de CO<sub>2</sub> y 37°C. A cada individuo sano se le tomó una muestra de sangre periférica, se realizó cultivo celular en medio RPMI (Invitrogen, USA) con fitohemaglutinina 1% (Invitrogen, USA) a 37°C y a las 72 horas se agregó colchicina (0.08 µg/mL) (Invitrogen, USA) para obtener cromosomas en metafase. Se realizó cariotipo por bandas GTG de cada tejido de aborto y de cada individuo sano y se analizaron 20 metafases con nivel de resolución de 450-550 bandas por dotación haploide.

Con la finalidad de detectar las translocaciones crípticas de cromosomas acrocéntricos en todas las laminillas se realizó hibridación *in situ* con fluorescencia utilizando las sondas centroméricas/paracentroméricas de los cromosomas acrocéntricos 13/21 en verde (Kreatech UK), 14/22 en rojo (Kreatech UK) y 15 en agua (Vy-

sis, USA). Las muestras se trataron con pepsina, se prefijaron con formaldehído y se codesnaturalizaron a 73°C; se hibridaron a 37°C y se contratiñeron con DAPI.

Para analizar la hibridación *in situ* con fluorescencia se examinaron 20 metafases y un número variable de núcleos en interfase utilizando un microscopio Imager-Zeiss con filtros de longitud de onda adecuada para detectar cada uno de los fluorocromos distintivos de cada sonda y el DAPI. Las translocaciones crípticas de cromosomas acrocéntricos se determinaron con el programa informático ISIS. Primero se realizó la captura de los fluorocromos verde, rojo y aqua de manera independiente y, posteriormente, se realizó la integración de los tres fluorocromos en la metafase. La identificación de los cromosomas acrocéntricos implicados en las translocaciones se efectuó no sólo por la presencia de las sondas de secuencias centroméricas sino también por medio del análisis del patrón de bandas DAPI. Se adquirieron las imágenes de al menos 10 metafases de cada individuo.

## RESULTADOS

El cariotipo con bandas GTG fue normal en los 50 individuos sanos y en los 62 tejidos de aborto que se incluyeron se encontraron las aneuploidías descritas en el Cuadro 1. Respecto de las translocaciones crípticas de cromosomas acrocéntricos encontramos que 14% de los individuos normales y 17.7% de los abortos estudiados presentaban una región D15Z1 extra.

Se encontró que 7/50 individuos normales tuvieron translocaciones crípticas de cromosomas acrocéntricos (Cuadros 2 y 3). Cuatro de ellos presentaron un der(13)t(13;15) y tres un der(14)t(14;15), lo cual indica que un cromosoma 13 o 14 presentaba una secuencia D15Z1 localizada entre la señal normal correspondiente a la secuencia propia alfa

**Cuadro 1.** Abortos con aneuploidías para los cromosomas acrocéntricos detectadas por bandeado G

Tipo de aneuploidía	n
Trisomía 13	9
Trisomía 14	7
Trisomía 15	11
Trisomía 21	19
Trisomía 22	16
Total	62

**Cuadro 2.** Detección, mediante hibridación *in situ* con fluorescencia, de translocaciones crípticas de cromosomas acrocéntricos en muestras de tejidos de abortos con aneuploidías de cromosomas acrocéntricos y en individuos sanos con descendencia normal

Grupo	n	Edad (X)	TCA positivos*	Género
Abortos con aneuploidías de los acrocéntricos	62	12-20 semanas de gestación	11 (17.7%)	Femeninos (3) Masculinos (8)
Individuos con descendencia normal	50	Mujeres 24.7 Hombres 26.3	7 (14.0%)	Mujeres (4) Hombres (3)

TCA: translocaciones crípticas de cromosomas acrocéntricos.  
\* $\chi^2$ :  $p > 0.05$  (no significativo)

centromérica D14Z1 o D14Z1 y la región correspondiente a las secuencias de genes de ARN ribosomal o NOR. En todos los casos

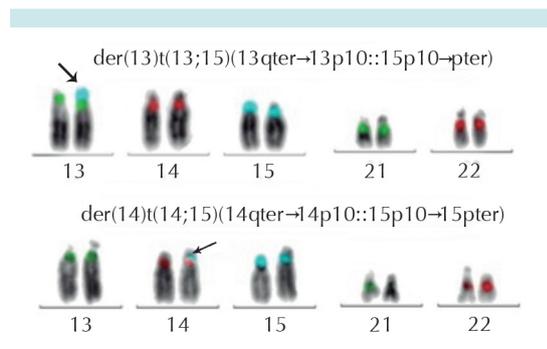
se encontró la región D15Z1 sobre la región pericentromérica de los brazos cortos de los cromosomas 15 normales, lo cual corresponde a una localización 15p normal; de manera que en los individuos con translocación se encontró una señal aqua D15Z1 extra, generalmente más pequeña que la de la posición 15p normal (Figura 1) y sobre la región de brazos cortos de un cromosoma 13 o un 14. Esta región D15Z1 extra se encontró en todos los casos localizada entre la señal normal correspondiente a la secuencia propia alfa centromérica D13Z1 o D14Z1 y la región correspondiente a las secuencias de genes de ARN ribosomal o NOR. Estas últimas fueron identificadas por satélites en el cromosoma con translocaciones y por la asociación entre acrocéntricos propia de los cromosomas con genes de ARN ribosomal.

En el material obtenido de tejidos de abortos se encontraron 11/62 portadores de translocaciones crípticas de cromosomas acrocéntricos. En 8 casos existió la translocación der(13)t(13;15); de estos, en dos hubo una segunda translocación: un aborto con doble der(13)t(13;15) y el segundo con doble translocación tuvo un der(21)t(15;21) (Cuadro 4). Se encontraron dos casos con der(14)t(14;15) y un caso con der(15)t(13;15) donde el cromosoma acrocéntrico receptor fue el cromosoma 15. En este último la sonda D15Z1 se encontraba en el cromosoma 15 y arriba de ésta la señal del centrómero del cromosoma 13,

**Cuadro 3.** Descripción citogenética de las translocaciones en 7 de 50 individuos sanos con descendencia normal y cariotipo normal con bandas Giemsa

	Código	Cariotipo con bandeado Giemsa	Tipo de translocación críptica de cromosomas acrocéntricos y cariotipo con hibridación <i>in situ</i> con fluorescencia
1	NL10	46,XX	46,XX.ish der(13)t(13;15)(D13Z1/D21Z1+,D15Z1+)
2	NL12	46,XX	46,XX.ish der(14)t(14;15)(D14Z1/D22Z1+,D15Z1+)
3	NL13	46,XY	46,XY.ish der(14)t(14;15)(D14Z1/D22Z1+,D15Z1+)
4	NL28	46,XX	46,XX.ish der(14)t(14;15)(D14Z1/D22Z1+,D15Z1+)
5	NL81	46,XX	46,XX.ish der(13)t(13;15)(D13Z1/D21Z1+,D15Z1+)
6	NL86	46,XY	46,XY.ish der(13)t(13;15)(D13Z1/D21Z1+,D15Z1+)
7	NL90	46,XX	46,XX.ish der(13)t(13;15)(D13Z1/D21Z1+,D15Z1+)

7 de 50 individuos (14%) tuvieron translocación críptica de cromosomas acrocéntricos: 4 der(13)t(13;15) y 3 der(14)t(14;15).



**Figura 1.** Ejemplos de translocaciones crípticas de cromosomas acrocéntricos encontradas con mayor frecuencia: der(13)t(13;15) (imagen superior) y der(14)t(14;15) (imagen inferior).

por lo que se identificaban en cada célula dos secuencias D15Z1 y tres D13Z1 (Cuadro 4).

En resumen, el tipo de translocaciones crípticas de cromosomas acrocéntricos encontradas en los individuos sanos fueron der(13)t(13;15) en 4/50 y en 3/50 der(14)t(14;15). En cuanto a las translocaciones encontradas en los tejidos de abortos aneuploides se encontró variante der(13)t(13;15)

en 9/62 muestras, en 2/62 der(14)t(14;15) y en 1/62 der(15)t(13;15) y der(21)t(15;21). En general se observaron translocaciones en 14% de los individuos sanos y en 17.7% de los abortos, sin diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ,  $\chi^2$ , 1 gl). Cabe mencionar que mientras que en los individuos sanos no se encontró ninguna doble translocación 2/62 abortos tuvieron translocación doble (3.22%) y prácticamente se encontraron involucrados todos los cromosomas acrocéntricos, a excepción del cromosoma 22.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que las translocaciones crípticas de cromosomas acrocéntricos son un heteromorfismo o variante normal en los humanos con una muy alta frecuencia en la muestra de la población Mexicana estudiada: 14-17.7%. No encontramos una diferencia significativa entre los porcentajes presentes en el grupo de individuos normales y el de los abortos espontáneos con aneuploidías de los cromosomas acrocéntricos. Nuestros resultados

**Cuadro 4.** Descripción citogenética de 11 translocaciones crípticas de cromosomas acrocéntricos encontradas en 62 muestras de tejido de abortos con aneuploidías de los cromosomas acrocéntricos

Código	Cariotipo con bandeado Giemsa	Translocación críptica de cromosomas acrocéntricos identificada mediante hibridación <i>in situ</i> con fluorescencia
1	CT1089 47,XY,+15	47,XY,+15.ish der(13)t(13;15)(D13Z1/D21Z1+,D15Z1+)
2	CT1090 47,XX,+22	47,XX,+22.ish der(13)t(13;15)(D13Z1/D21Z1+,D15Z1+)
3	CT1091 47,XY,+21	47,XY,+21.ish der(13)t(13;15)(D13Z1/D21Z1+,D15Z1+)
4	CT 58 47,XY,+13	47,XY,+13.ish der(14)t(14;15)(D14Z1/D22Z1+,D15Z1+)
5	CT1147 47,XY,+14	47,XY,+14.ish der(13)t(13;15)(D13Z1/D21Z1+,D15Z1+)
6	BVC35 47,XY,+21	47,XY,+21.ish der(13)t(13;15)(D13Z1/D21Z1+,D15Z1+)
7	CT158 47,XY,+14	47,XY,+14.ish der(15)t(13;15)(D13Z1/D21Z1+,D15Z1+)
8	CT919 47,XX,+15	47,XX,+15.ish der(13)t(13;15)(D13Z1/D21Z1+,D15Z1+)
9	CT1189* 47,XY,+21	47,XY,+21.ish der(13)t(13;15)(D13Z1/D21Z1+,D15Z1+), der(21)t(15;21)(D13Z1/D21Z1+,D15Z1+)
10	CT1437 47,XX,+14	47,XX,+14.ish der(14)t(14;15)(D14Z1/D22Z1+,D15Z1+)
11	CT1494** 47,XX,+13	47,XX,+13.ish der(13)t(13;15)(D13Z1/D21Z1+,D15Z1+),der(13)t(13;15)(D13Z1/D21Z1+,D15Z1+)

11 de 62 tejidos de aborto (17.7%) tuvieron translocaciones y de ellas 2 (3.22%) tuvieron doble translocación: 9 der(13)t(13;15); 2 der(14)t(14;15); 1 der(15)t(13;15); 1 der(21)t(15;21).

\* Paciente con doble translocación: der(13)t(13;15) y der(21)t(15;21).

\*\* Paciente con doble translocación: los dos cromosomas 13 eran der(13)t(13;15).

sugieren que esta variante no pareciera estar implicada en las causas de las aneuploidías de acrocéntricos. Las translocaciones representan una variante polimórfica con alta frecuencia en la muestra estudiada y sugiere que se encuentra con mucha frecuencia en nuestra población.

El tipo de translocación más frecuente en los dos grupos estudiados fue la que incluía un derivativo 13, que retiene el centrómero y gana una secuencia D15Z1, seguida por la de un derivativo 14 con presencia de D15Z1. En prácticamente todos los casos el cromosoma donador fue el 15, mientras que el cromosoma receptor de esta secuencia localizada en 15p11 fue mayoritariamente el brazo corto del cromosoma 13 (Cuadros 2-4); esto es diferente a lo que se ha reportado en poblaciones Europeas en las que el cromosoma receptor es principalmente el cromosoma 14, por lo que es posible que este heteromorfismo esté presente en una frecuencia y localización variable entre individuos de diferentes etnias.<sup>10-12</sup>

Este heteromorfismo de 15p11 fue visto por primera vez en 1991, cuando se consideró como una variante de la fluorescencia conferida por DA/DAPI (distamicina A/4,6-diamino-2-fenil-indol) cuya intensidad era muy alta en las regiones heterocromáticas de los cromosomas 1, 9, 16, y Y brazo corto del 15.<sup>10</sup> Actualmente, se sabe que las secuencias identificadas por el DAPI en 15p corresponden a la región D15Z1<sup>11</sup> que consta de 1.8 kb y su especificidad puede reducirse considerablemente en condiciones técnicas de baja astringencia durante el procedimiento de hibridación *in situ* con fluorescencia que puede hibridar sobre las regiones heterocromáticas de los cromosomas 1, 9, 16 y Y, como se reportó originalmente con DA/DAPI.<sup>11,12</sup>

En nuestro estudio la hibridación *in situ* con fluorescencia se realizó con alta astringencia por lo que la especificidad de la sonda D15Z1 sobre la región 15p fue muy alta, así que su presencia no

se puede atribuir a una hibridación cruzada por baja astringencia; esto se refuerza por el hecho de que en ninguno de los 112 individuos estudiados se encontró una hibridación ni con otros cromosomas no acrocéntricos como el 1, 9 o 16, ni en otras regiones de los mismos cromosomas acrocéntricos. Por otra parte, cuando se encontró un portador de translocaciones crípticas de cromosomas acrocéntricos la hibridación se observó de manera constitucional, es decir en todas las células analizadas y sólo sobre uno de los dos cromosomas homólogos (a excepción de los casos con doble translocación) por lo que nuestra investigación aporta evidencia de que se trata de verdaderos heteromorfismos cromosómicos y no de artificios técnicos.

Se ha sugerido que estos rearrreglos podrían deberse a un incremento en el número de copias de una región 14p que comparte secuencias con la región D15Z1.<sup>12,13</sup> Stergianou estudió un grupo de 100 pacientes seleccionados al azar entre las muestras referidas a un laboratorio de genética y encontró 12% de individuos con la región D15Z1 siempre sobre los brazos cortos de uno de los cromosomas 14.<sup>12</sup> Smeet, sin embargo, encontró la sonda D15Z1 en 7/127 individuos de los cuales 6 la presentaron sobre el cromosoma 14p y uno sobre el cromosoma 13p.<sup>11</sup> Cockwell,<sup>14</sup> en un amplio estudio de 1 657 pacientes, encontró que en la población británica 18% presentaba heteromorfismo y la región D15Z1 se localizó 60% de las veces sobre el cromosoma 14p, 23% sobre el 13p y el restante 17% sobre los otros cromosomas acrocéntricos. Los hallazgos de Cockwell, así como los presentados en este estudio, no apoyan que la presencia de D15Z1 se deba a un heteromorfismo de los brazos cortos del cromosoma 14 puesto que el receptor puede ser cualquier cromosoma acrocéntrico.

En nuestros resultados encontramos a los cromosomas acrocéntricos 13, 14 y 21 como



receptores de D15Z1 y se sabe que no todos ellos tienen secuencias parecidas a esta región.<sup>7</sup> También se debe notar que la distribución del cromosoma derivativo receptor es diferente entre el grupo asociado con aneuploidías y el grupo normal, pues este último sólo presentó derivados 13 y 14. Nuestros hallazgos sugieren que este heteromorfismo es un rearrreglo de tipo translocación o bien una recombinación entre no homólogos y no apoyan que se trate de una amplificación, no sólo porque observamos diferentes cromosomas receptores sino también porque encontramos un derivativo 15, receptor de una señal D13Z1.

En las translocaciones crípticas de cromosomas acrocéntricos en las que el derivativo fue un cromosoma 15 el caso fue diferente porque la secuencia recibida fue alfa centromérica del cromosoma 13, de tal manera que se formó un cromosoma dicéntrico de acuerdo con el tipo de sondas utilizadas. En esta situación el cromosoma 13 pudiera haber tenido puntos de rotura sobre el brazo largo y el cromosoma 15 en brazos cortos. Mientras que en las otras translocaciones los puntos de rotura ocurrieron en los brazos cortos de los dos cromosomas involucrados.

Saber por qué aparecen con mayor frecuencia las triples señales de esta particular secuencia del cromosoma 15, la D15Z1, merece investigación posterior tanto molecular como poblacional ya que podría apuntar a que se trata de un rearrreglo cromosómico que podría estarse seleccionando en nuestra especie o que ocurre con una frecuencia significativamente mayor que el resto de las translocaciones entre los otros acrocéntricos. Se debe considerar también que por el tipo de sondas utilizadas podría existir un sesgo ya que no podemos detectar las translocaciones entre los cromosomas 13 y 21 ni entre 14 y 22.

Los resultados muestran que en nuestra población las translocaciones crípticas de cromosomas

acrocéntricos tienen una frecuencia elevada; sin embargo, no fueron significativamente diferentes el grupo de individuos normales comparado con el grupo de abortos con aneuploidía de los cromosomas acrocéntricos; por lo tanto, nuestros datos no apoyan que estos heteromorfismos estén relacionados con la no disyunción, aunque es necesario incrementar el número de individuos en ambos grupos para confirmarlo.

### Agradecimientos

Esta investigación fue parcialmente financiada por el CONACyT, Salud, proyecto 87583 y con fondos federales del Instituto Nacional de Pediatría, proyecto 89/2009.

### REFERENCIAS

1. Hassold T, Hall H, Hunt P. The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going. *Hum Mol Genet* 2007;16:203-208.
2. Nagaoka SI, Hassold TJ, Hunt PA. Human aneuploidy: mechanisms and new insights into an age-old problem. *Nature Rev Genetics* 2012;13:493-504.
3. Gregan J, Polakova S, Zhang L, Tolić-Nørrelykke IM, Cimini D. Merotelic kinetochore attachment: causes and effects. *Trends Cell Biol* 2011;21:374-381.
4. Storchova Z. The Causes and Consequences of Aneuploidy in Eukaryotic Cells. En: *Aneuploidy in Health and Disease*, Storchova Z (Ed.), 2012, ISBN: 978-953-51-0608-1, InTech, Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/aneuploidy-in-health-and-disease/the-effect-of-aneuploidy-on-physiology-of-eukaryotic-cell>
5. Craig-Holmes AP, Moore FB, Shaw MW. Polymorphism of Human C-Band Heterochromatin. II. Family Studies with Suggestive Evidence for Somatic Crossing Over. *Am J Hum Genet* 1975;27:178-189.
6. Rozés G. Human centromeric alphoid domains are periodically homogenized so that they vary substantially between homologues. Mechanism and implications for centromere functioning. *Nucleic Acids Res* 2006;34(6):1912-1924.
7. Jarmuz M, Glotzbach CD, Bailey KA, Bandyopadhyay R, Shaffer LG. The evolution of satellite III DNA subfamilies among primates. *Am J Hum Genet* 2007;80:495-501.
8. Cockwell AE, Jacobs PA, Beal SJ, Crolla JA. A study of cryptic terminal chromosome rearrangements in recurrent miscarriage couples detects unsuspected acrocentric pericentromeric abnormalities. *Hum Genet* 2003;112:298-302.

9. Ramos S, Alcántara MA, Molina B, Del Castillo V, Sánchez S, Frias S. Acrocentric cryptic translocation associated with nondisjunction of chromosome 21. *Am J Med Genet* 2008;146A:97-102.
10. Smeets DFCM, Merx GFM, Hopman AHM. Frequent occurrence of translocations of the short arm of chromosome 15 to other D-group chromosomes. *Hum Genet* 1991;87:45-48.
11. Higgins MJ, Wang H, Shtromas I, Haliotis T, Roder JC, Holden JJA, White BN. Organization of a repetitive human 1.8 kb KpnI sequence localized in the heterochromatin of chromosome 15. *Chromosoma (Berl)* 1985;93:77-86.
12. Stergianou K, Gould CP, Waters JJ, Hultén M. High population incidence of the 15p marker D15Z1 mapping to the short arm of one homologue 14. *Hum Genet* 1992;88:364.
13. Stergianou K, Gould CP, Waters JJ, Hultén MA. A DA/DAPI positive human 14p heteromorphism defined by fluorescence in-situ hybridization using chromosome 15-specific probes D15Z1 (satellite II) and p-TRA-25 (alphoid). *Hereditas* 1993;119:105-110.
14. Cockwell AE, Jacobs PA, Crolla JA. Distribution of the D15Z1 copy number polymorphism. *Eur J Hum Genet* 2007;15:441-445.